

Procesi zelene kemije u farmaceutskoj industriji

Muratagić, Ejla

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:950153>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Ejla Muratagić
7512/N

**PROCESI ZELENE KEMIJE U FARMACEUTSKOJ
INDUSTRIJI**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Odabrana poglavlja zelene kemije

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

Zagreb, 2021.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju

Laboratorij za fizikalnu kemiju i koroziju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Procesi zelene kemije u farmaceutskoj industriji

Ejla Muratagić, 0058211501

Sažetak: Jedan od većih izazova s kojim se kemijska i njoj srodne industrije danas suočavaju jest prijelaz na zelene, održive proizvodne procese koji učinkovito koriste sirovine, uklanjaju otpad te izbjegavaju korištenje otrovnih i opasnih materijala. Rastuće količine farmaceutskog otpada u okolišu uzrokovale su neravnotežu u ekosustavu, a također bi mogle imati i kronične štetne učinke na ljude. U ovom radu opisani su glavni problemi i izvori onečišćenja okoliša uzrokovani proizvodnim procesima u farmaceutskoj industriji. Korištenim primjerima, koji su samo neki od uspješnih industrijskih primjena načela zelene kemije, prikazana je korist integracije zelene kemije koja se prvotno bavi prevencijom onečišćenja u dizajniranju proizvodnih procesa, što ujedno donosi ekološku i ekonomsku korist.

Ključne riječi: aktivni sastojak, ekološka održivost, zeleni procesi

Rad sadrži: 23 stranice, 9 slika, 4 tablice, 33 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Mojca Čakić Semenčić

Datum obrane: 16. rujna 2021.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study of Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Physical Chemistry and Corosion

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Green process chemistry in the pharmaceutical industry
Ejla Muratagić, 0058211501

Abstract: One of the biggest challenges facing the chemical and related industries today is the transition to environmentally friendly, sustainable production processes that use raw materials efficiently, dispose of waste, and avoid the use of toxic and hazardous substances. The increasing amounts of pharmaceutical waste in the environment have thrown the ecosystem out of balance and may prove to be a cause of chronic human disease. This thesis describes the main problems and sources of environmental pollution caused by the production processes in the pharmaceutical industry. The examples used, which are just some of the successful industrial applications of green chemistry, show the value of integrating such a system, whose main concern is pollution prevention, into the design of production processes, which in turn proves beneficial to both the environment and the economy.

Keywords: active ingredient, ecological sustainability, green processes

Thesis contains: 23 pages, 9 figures, 4 tables, 33 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Assoc. Prof. Mojca Čakić Semenčić

Defence date: September 16th 2021

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Zelena kemija.....	2
2.1.1 Dvanaest načela zelene kemije	2
2.1.2. Parametri zelene kemije.....	4
2.1.3. Green Chemistry Challenge Awards	6
2.2. Zelena otapala	6
2.2.1. Voda	9
2.2.2. Ionske tekućine	10
2.2.3. Superkritične tekućine	10
2.2.4. Procesi bez otapala	11
2.3. Kataliza.....	11
2.3.1. Biokataliza	12
2.4. Primjeri procesa u farmaceutskoj industriji koji su u skladu sa zelenom kemijom.....	13
2.4.1. Sildenafil citrat	13
2.4.2. Celekoksib.....	14
2.4.3. Sitagliptin.....	15
2.4.4. Atorvastatin.....	15
2.4.5. Pregabalin.....	17
2.4.6. Ibuprofen.....	18
3. ZAKLJUČAK	20
4. POPIS LITERATURE	21

1. UVOD

Razvojem industrije ljudi su prilagođavali okolinu svojim sve većim energetske i materijalnim potrebama, zanemarujući negativne posljedice koje to ostavlja za sobom. Otpuštanjem štetnih tvari u zrak, vodu i tlo došlo je do ekoloških problema koji izravno utječu na zdravlje ljudi i dobrobit okoliša. Kvaliteta života uvelike ovisi o proizvodima farmaceutske industrije koji su neophodni u liječenju bolesti, ali i održavanju zdravlja (Sheldon, 2016). Farmaceutsku industriju odlikuje visok intenzitet korištenja kemikalija, energije i širokog raspona otapala za odvajanje, pročišćavanje i kristalizaciju, što su vodeći uzročnici povećanja razine emisije stakleničkih plinova i zagađenja okoliša (Abraham, 2017). Mnogi od ovih procesa proizvodnje lijekova razvijeni su u doba kad stvaranje otpada nije bilo osobito važno pitanje, a negativni učinci kemikalija na ljudsko zdravlje i okoliš ili nisu bili poznati ili nisu bili u potpunosti razumljivi. Iz tog razloga, među glavnim izazovima današnjice je kombinacija tehnološkog napretka i zaštite okoliša, odnosno održivi razvoj (Sheldon, 2016).

Dok globalne klimatske promjene zahtijevaju razvoj održivijih proizvodnih procesa, stavljen je veliki pritisak na farmaceutsku industriju jer lijekovi moraju biti sigurniji, učinkovitiji, a proizvodni procesi moraju trošiti manje resursa, biti ekološki prihvatljivi te proizvoditi manje otpada. Ovi zahtjevi potaknuli su primjenu načela zelene kemije u farmaceutskoj industriji (Mammino, 2020). Održive prakse unutar farmaceutske industrije temelje se na inovativnoj zelenoj kemiji i tehnologijama, novim sustavima uporabe i recikliranja otapala te poboljšanim upravljanjem lanca opskrbe. Inovacije u dizajnu novih sintetičkih putova, reagensa, katalizatora/biokatalizatora nužni su za smanjenje potrošnje energije i ugljičnog otiska, odnosno sveukupnog zagađenja okoliša (Abraham, 2017). Načela zelene kemije trenutno se najčešće primjenjuju u redizajniranju postojećih procesa sinteze aktivnih farmaceutskih sastojaka (eng. Active pharmaceutical ingredients, API) ili kasnije u razvoju procesa, iako bi idealno bilo da se proces proizvodnje aktivnih sastojaka u samom početku razvoja osmisli kako bi bio u skladu sa zelenom kemijom (Dunn i sur., 2010).

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Zelena kemija

Porastom svijesti o negativnom učinku industrije na okoliš, 1990. donesen je Zakon o sprječavanju zagađenja (eng. Pollution Prevention Act). Ovaj zakon stavio je pozornost na potrebu smanjenja zagađenja okoliša i prepoznao da sprječavanje stvaranja otpada ne samo da uklanja troškove odlaganja otpada, nego zapravo jača ekonomsku konkurentnost kroz učinkovitiju uporabu sirovine. Potaknuta ovim zakonom, Američka agencija za zaštitu okoliša, EPA (eng. Environmental Protection Agency) potiče redizajn postojećih kemijskih proizvoda i procesa te razvija koncept „Zelene kemije“ koji uključuje znanstveno i ekonomski utemeljen pristup u zaštiti okoliša i ljudskog zdravlja. Zelena kemija, poznata i kao održiva kemija, predstavlja dizajn kemijskih proizvodnih procesa koji smanjuju ili eliminiraju uporabu ili stvaranje tvari opasnih za ljudsko zdravlje ili okoliš, odnosno bavi se osmišljavanjem kemijskih procesa i produkata koji nisu štetni za okoliš i na taj način sprječavaju onečišćenje (Jukić i sur., 2005). Ovaj pokret za zaštitu okoliša naziva se i održivom kemijom jer predstavlja način uspostavljanja ravnoteže u korištenju prirodnih resursa, gospodarskog rasta i očuvanja okoliša. Primjenjuje se tijekom cijelog životnog ciklusa kemijskog proizvoda uključujući njegov dizajn, proizvodnju, uporabu te konačno odlaganje (Sindhu i sur. 2017). Ovi kriteriji i ciljevi proširuju se i na proizvodnju farmaceutskih proizvoda kao tipične djelatnosti temeljene na kemiji, a održivost treba razmatrati tijekom svih farmaceutskih aktivnosti od dizajniranja novih molekula do odlaganja (Mammimo, 2020).

2.1.1 Dvanaest načela zelene kemije

Paul T. Anastas i John C. Warner objavili su 1998. godine knjigu pod nazivom „Zelena kemija – teorija i praksa“ u kojoj su predstavili 12 načela Zelene kemije (Tablica 1.) usmjerenih ka smanjenoj potrošnji kemikalija i onečišćenja. Ovih 12 načela (Slika 1) čine vodeći okvir za dizajniranje novih kemijskih proizvoda i procesa, primjenjujući se na sve aspekte životnog ciklusa procesa od korištenih sirovina do učinkovitosti i sigurnosti transformacija, toksičnosti i biorazgradivosti produkta i korištenih reagenasa (Anastas i Eghbali, 2010).

Tablica 1. Dvanaest načela zelene kemije (Anastas i Warner, 1998)

1. Bolje je spriječiti nastajanje otpada, nego ga obrađivati i uništavati nakon što je već nastao.
2. Tijek kemijske sinteze treba osmisliti tako da se ulazne sirovine u potpunosti ugrade u konačan proizvod.
3. Ako je moguće, sintetske procese treba osmisliti tako da se u njima ne koriste i ne proizvode tvari toksične za ljude i okoliš.
4. Kemijske produkte treba osmisliti tako da im se djelotvornost zadrži, a toksičnost smanji na minimum.
5. Uporabu pomoćnih kemijskih tvari (otapala, sredstva za razdjeljivanje i sl.) treba izbjeći ili zamijeniti neškodljivim, gdje god je to moguće.
6. Sintetske procese treba provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku tako da bi se energetska zahtjevi sveli na minimum.
7. Potrebno je upotrebljavati obnovljive sirovine gdje god je to s tehničke i ekonomske strane prihvatljivo.
8. Treba izbjegavati nepotrebna proširenja procesa (npr. zaštićivanje funkcijskih skupina, privremene modifikacije fizikalno-kemijskog procesa itd.) jer se upotrebljavaju dodatni reagensi koji stvaraju otpad.
9. Katalitički reagensi selektivni koliko je to moguće, prihvatljiviji su od reagensa u stehiometrijskim količinama.
10. Nakon prestanka djelovanja kemijski produkti moraju imati mogućnost pretvorbe u produkte neškodljive za okoliš.
11. Potrebno je primjeniti i razvijati analitičke metode za praćenje kemijskog, proizvodnog procesa s ciljem sprječavanja nastanka opasnih tvari.
12. U kemijskim procesima potrebno je smanjiti uporabu tvari koje mogu uzrokovati štetne posljedice (eksplozija, vatra i štetno isparavanje).



Slika 1. 12 načela Zelene kemije (de Marco i sur., 2019)

2.1.2. Parametri zelene kemije

Veliku ulogu u poticanju učinkovitosti resursa i smanjenju otpada u kemijskoj industriji ima koncept E-faktora kojeg je uveo Roger Sheldon 1992. godine. E-faktor, odnosno faktor utjecaja na okoliš, koristi se kao sredstvo za procjenu prihvatljivosti proizvodnog procesa za okoliš. Njegova vrijednost predstavlja nastalu količinu otpada u kilogramima po jednom kilogramu nastalog produkta. Proces je „zeleniji“ što je vrijednost E-faktora manja (Tablica 2.).

1990. godine Barry Trost predstavio je koncept ekonomičnosti atoma (eng. atom economy, AE). Ekonomičnost atoma je parametar koji se odnosi na koncept maksimalnog iskorištenja sirovina tako da konačni proizvod sadrži najveći broj atoma iz reaktanata. Idealna reakcija bi iskoristila sve atome reaktanata. AE se mjeri kao omjer molekulske mase željenog proizvoda u odnosu na molekulsku masu svih reaktanata korištenih u reakciji. To je teoretska vrijednost kojoj je cilj brzo procijeniti koliko će reakcija biti učinkovita (Anastas i Eghbali, 2010).

Reakcijska masena učinkovitost predstavlja postotak mase željenog produkta u odnosu na masu svih nebenignih materijala korištenih u njegovoj sintezi.

Učinkovitost ugljika računa se po formuli: (množina ugljika u produktu / množina ugljika u reaktantima) x 100. Što je vrijednost učinkovitosti ugljika i reakcijske masene učinkovitosti bliža 100 to je proces „zeleniji“.

Eko ljestvica (The EcoScale) je parametar koji se računa prema ljestvici od 0 do 100. 0 predstavlja potpuno neuspješnu reakciju (iskorištenje 0%), a 100 predstavlja idealnu reakciju. Idealna reakcija je definirana na sljedeći način: supstrat (spoj A) ulazi u reakciju s (ili u prisutnosti) jeftinim spojem B i daje željeni produkt C u 100% iskorištenju na sobnoj temperaturi te s minimalnim rizikom za korisnika i minimalnim utjecajem na okoliš (Van Aken i sur., 2006). Rezultat Eko ljestvice se izračunava oduzimanjem „kaznenih“ bodova od ukupnih 100 bodova razmjerno odstupanju od idealne reakcije.

Procjena životnog ciklusa (LCA) je metoda za procjenu utjecaja proizvoda na okoliš u svim njegovim životnim fazama. Obično je poznata kao procjena pod nazivom „od kolijevke do groba“ jer obuhvaća sve stupnjeve uključujući uzimanje sirovine iz okoliša proizvodnju, transport, upotrebu i konačno zbrinjavanje (Dunn i sur., 2010).

Tablica 2. Tipični E-faktori za sektore kemijske industrije (Phan i sur., 2015)

Sektor	Godišnja proizvodnja (t)	E-faktor
Rafinerije	$10^6 - 10^8$	0.1
Soli, kiseline, lužine	$10^4 - 10^6$	< 1 – 5
Fine kemikalije	$10^2 - 10^4$	1 – 50
Farmaceutske kemikalije	$10 - 10^3$	25 – 100

Usporedbom sektora kemijske industrije u Tablici 2, visok E-faktor ukazuje da proizvodnjom farmaceutskih kemikalija nastaje mnogo više otpada nego željenog produkta. Zbog regulatornih i medicinskih zahtjeva u farmaceutskoj industriji dolazi do stvaranja više otpada po kilogramu proizvoda u usporedbi s izradom manje sofisticiranih spojeva koji ne zahtijevaju strogu čistoću. Prema izvještaju GlaxoSmithKline (GSK) istraživanjem životnog ciklusa otpada proizvedenog iz njihove aktivne farmaceutske tvari procijenjeno je da je 80% otpada povezano s otapalima (Cue i Zhang, 2009).

2.1.3. Green Chemistry Challenge Awards

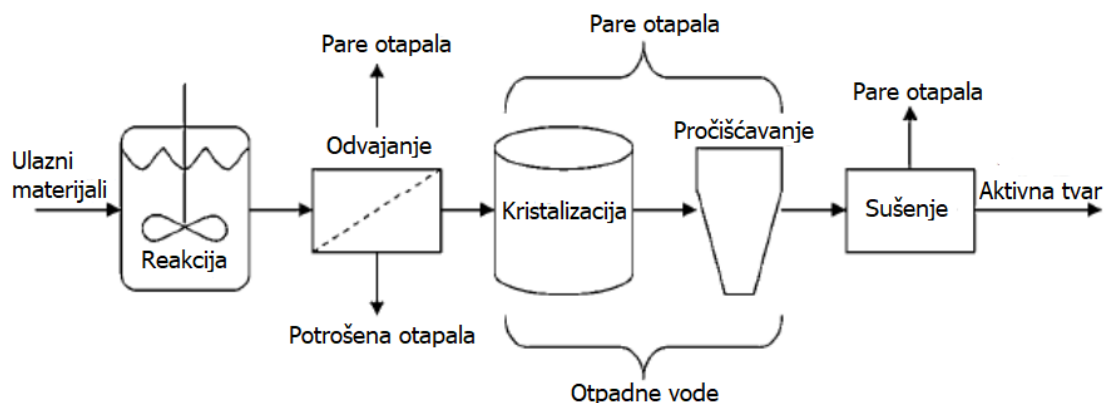
Američka agencija za zaštitu okoliša (EPA) uspostavila je program Green Chemistry Challenge Awards u kojem promiču ekološke i ekonomske prednosti razvoja i korištenja zelene kemije. Ove prestižne godišnje nagrade priznaju kemijske tehnologije koje ugrađuju načela zelene kemije u kemijsko projektiranje, proizvodnju i uporabu.

Prepoznajući revolucionarna znanstvena rješenja za probleme okoliša u stvarnom svijetu, Green Chemistry Challenge značajno je smanjio opasnosti povezane s dizajniranjem, proizvodnjom i uporabom kemikalija. Tijekom 25 godina programa dodjele nagrada, EPA je dodijelila 128 nagrada. Do 2021. godine ovih 128 tehnologija postiglo je napredak koji na godišnjoj razini:

- eliminira 380 milijuna kilograma kemikalija (dovoljno da se napuni gotovo 3800 vagona cisterni)
- uštedi 80 milijardi litara vode (to je količina koju godišnje koristi 980 000 ljudi)
- eliminira 3,5 milijardi kilograma ekvivalenta ugljikovog dioksida ispuštenog u zrak (što je jednako uklanjanju 770 000 automobila s ceste).

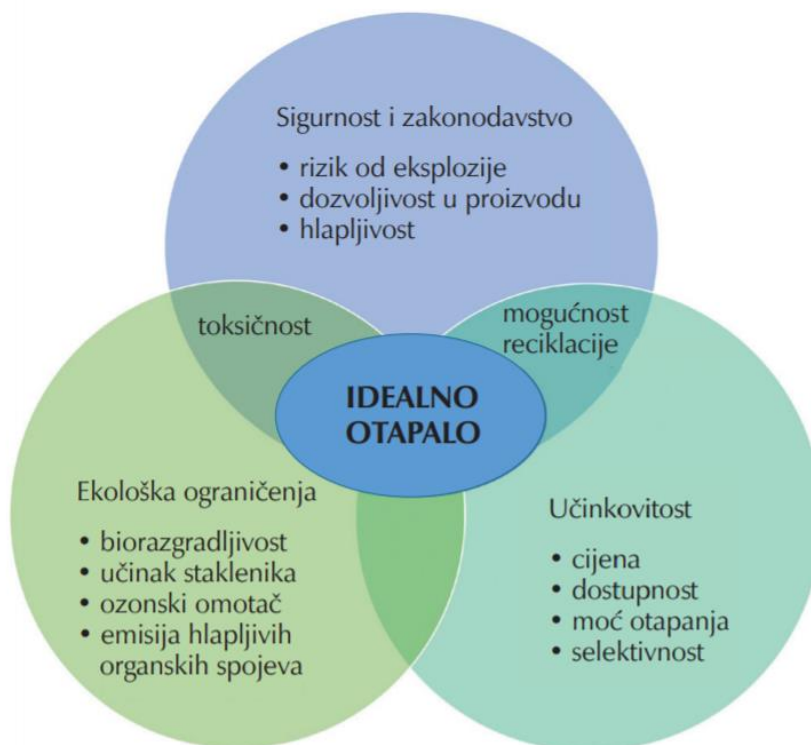
2.2. Zelena otapala

Većina aktivnih farmaceutskih tvari (API) proizvodi se organskim reakcijama u tekućoj fazi koje često zahtjevaju velike količine raznih otapala. U tipičnom kemijskom procesu u farmaceutskoj industriji (Slika 2.), upotreba otapala može činiti 80-90% ukupne mase u procesu. Radi se o višestupanjskim reakcijama, a otapala se upotrebljavaju u skoro svim stupnjevima proizvodnje. Tipična uporaba otapala u sintezi aktivne tvari je otapanje (reakcijski medij), ekstrakcija i kristalizacija (pročišćavanje), a također mogu sudjelovati u reakcijama kao reaktanti ili katalizatori. Korištena konvencionalna otapala su najčešće toksična, zapaljiva i korozivna.



Slika 2. Tipičan farmaceutski proizvodni proces (Dunn i sur., 2010)

Većina istrošenog otapala se reciklira ili odlaže kao otpad, odnosno ispušta u biosferu te na taj način nepovoljno utječe na okoliš. Obično se količina otpada nastala otapalima u farmaceutsko-kemijskoj sintetičkoj fazi prerade kreće od 25 do više od 100 kg otapala po kilogramu proizvedene aktivne farmaceutske tvari (Dunn i sur., 2010), a otprilike 85-90% farmaceutskog otpada dolazi iz organskih otapala koja se ne miješaju s vodom. Nakon uočavanja ovog problema zelena sinteza aktivnih farmaceutskih sastojaka dobila je zamah u industriji. Ovisno o odabranom otapalu i vrsti nečistoća povezanih sa sintezom aktivne tvari, količina otapala potrebna za reakcije, odvajanje i pročišćavanje može se uvelike razlikovati. Daljnjim istraživanjima otkriveno je da se broj koraka u proizvodnji može značajno smanjiti, pa se stoga smanjuju i količine korištenih otapala i nastalog otpada. Također, kako bi se poboljšali putevi sinteze, poželjno je korištenje ekološki bezopasnih otapala, a u tu svrhu su dostupni i razni vodiči za odabir zelenih otapala (Tablica 3). Idealno otapalo treba zadovoljavati svojstva kao što su kemijska i fizička stabilnost, nezapaljivost, mala hlapljivost, povoljan ekološki otisak te jednostavnost za uporabu i recikliranje (Slika 3.).



Slika 3. Karakteristike zelenih otapala (Radojčić Redovniković, 2020)

Zbog nepoželjnih karakteristika konvencionalnih otapala razvili su se sigurniji, alternativni sustavi koji bi ih mogli zamijeniti. U separaciji proizvoda, izolaciji i postproizvodnoj obradi, alternativna otapala su se pokazala boljim od konvencionalnih organskih otapala. Neki od primjera alternativnih otapala uključuju ionske tekućine, superkritične fluide ($scCO_2$) i vodu, a mogu se koristiti i sustavi bez otapala.

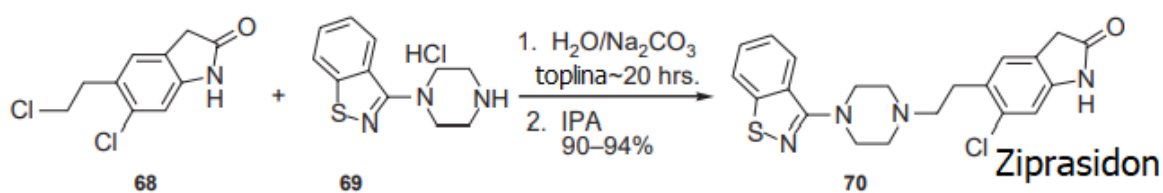
Tablica 3. Pfizerov vodič za odabir otapala (Alfonsi i sur., 2008)

POŽELJNA OTAPALA	UPORABLJIVA OTAPLA	NEPOŽELJNA OTAPALA
Voda	Cikloheksan	Pentan
Aceton	Heptan	Heksan
Etanol	Toluen	Diizopropil eter
Izopropanol	Metilcikloheksan	Dietil-eter
1-Propanol	Metil t-butil eter	Diklormetan
Etil acetat	Izooktan	Dikloretan
Izopropil acetat	Acetonitril	Kloroform
Metanol	2-metiltetrahidrofuran	Dimetilformamid
Metiletilketon	Tetrahidrofuran	<i>N</i> -Metilpirolidon
<i>n</i> -Butanol	Ksilen	Piridin
<i>t</i> -Butanol	Dimetil sulfoksid	Dioksin
	Octena kiselina	Dimetoksietan
	Etilen-glikol	Benzen
		Ugljikov tetraklorid

2.2.1. Voda

Zbog svoje niske cijene, netoksičnosti i nezapaljivosti, ekološki najprihvatljivije otapalo je voda. Osim što je prisutna u mnogim biokatalitičkim reakcijama, voda se može koristiti u iznenađujuće velikom broju reakcija kao otapalo.

Primjer je sinteza ziprasidona (Geodon), atipičnog anti-psihotičnog sredstva (Slika 4.). Dva reaktanta su se u posljednjem koraku sinteze spajala alkiliranjem uz prisutnost NaI i Na₂CO₃ u organskom otapalu, a iskorištenje reakcije je iznosilo 20%. Zamjenom organskog otapala vodom iskorištenje reakcije se povećalo na 90-94% (Cue i Zhang, 2009).



Slika 4. Voda kao otapalo tijekom sinteze ziprasidona (Cue i Zhang, 2009)

2.2.2. Ionske tekućine

Ionske tekućine su otopine organskih soli čija je temperatura tališta niža od 100 °C. Za razliku od klasičnih otapala, građene su od organskih kationa koji sadrže pozitivno nabijen dušikov, sumporov ili fosforov atom, odnosno organskih ili anorganskih aniona, najčešće halogenida (npr. [Br], [Cl]), heksafluorofosfata [PF₆], tetrafluorborata [BF₄], acetata [CH₃CO₂] itd. Svojstva poput slabe hlapljivosti (smanjeno onečišćenje zraka), slabe zapaljivosti (sigurnost procesa) te velike toplinske, kemijske i elektrokemijske stabilnosti (mogućnost recikliranja i višestruke uporabe) čine ih prikladnom zamjenom za štetna organska otapala, a glavni nedostatak im je visoka cijena (Cvjetko Bubalo i sur., 2014).

2.2.3. Superkritične tekućine

Superkritična tekućina je tvar koja iznad svoje kritične temperature i kritičnog tlaka posjeduje svojstvo plina (penetrira u svaku poru) i tekućine (otapa materijale). Topljivost u superkritičnoj tekućini raste s porastom gustoće odnosno tlaka. Zbog ove jedinstvene kombinacije svojstava, superkritične tekućine mogu se koristiti kao otapala u proizvodnji nekih određenih lijekova, ekstrakciji i separaciji aktivnih farmaceutskih sastojaka ili smanjenju veličine čestica, a pojavile su se i dodatne primjene superkritičnih tekućina u kontroliranom oslobađanju lijekova (Cue i Zhang, 2009). Superkritične tekućine nude nove tehnike za pripremu mikrosfera napunjenih lijekom bez korištenja otapala u usporedbi s tradicionalnim mikroenkapsulacijama koje koriste velike količine organskih otapala (Grodowska i Parczewski, 2010). Superkritični ugljikov dioksid (sc-CO₂) prelazi u svoje superkritično stanje pri relativno niskoj temperaturi (31,05 °C) i tlaku (72,8 atm). Vrlo je jeftin, može se reciklirati, nije zapaljiv niti toksičan, a zbog svojih svojstava daleko je najkorištenija superkritična tekućina. „Snaga otapanja“ superkritičnog ugljikovog dioksida je relativno slaba što je povezano s njegovom gustoćom, ali se može povećati dodavanjem polarnih organskih otapala (kootapala) poput metanola i acetonitrila (Dunn i sur, 2010).

2.2.4. Procesi bez otapala

Prema Cue i Zhang, vrhunac zelene kemije u industriji bi mogao biti proces koji će se provoditi bez otapala ili bilo kojih drugih kemikalija osim onih koje će biti ugrađene u krajnji proizvod. Zelena kemija je bila glavna inspiracija za otkriće mehanokemije, a posebno za čiste, sigurne i učinkovite transformacije u farmaceutskoj i kemijskoj industriji. Prednost mehanokemije je što se mljevenjem, usitnjavanjem i miješanjem reaktanata povećava dodirna površina, pruža energija za kretanje molekula i pucanje veza te dolazi do kemijske reakcije bez potrebe za masovnim otapanjem reaktanata (Do i Friščić, 2016).

U istraživanju kojeg su proveli Carlier i sur., uspješno je sintetiziran potencijalni prekursor aktivnih sastojaka dibenzofenazin suhim mljevenjem prahova u kugličnom mlinu uz pomoć tresilice. Iskoristivost reakcije i čistoća proizvoda su bili zadovoljavajući, što pokazuje dobru perspektivu za primjenu ovakvih procesa u područjima zelene kemije i farmaceutske industrije. Iako bi se teoretski ovakvim energetski učinkovitim procesom moglo spriječiti nastajanje otpada, za proizvodnju velikih razmjera potrebno je bolje razumijevanje toplinskih karakteristika reakcija bez otapala (Cue i Zhang, 2009). Uz to, potrebno je i bolje razumijevanje distribucije materijala i energije pod različitim mehaničkim utjecajima kako bi se takve reakcije mogle kontrolirati (Do i Friščić, 2016).

2.3. Kataliza

Katalizatori po definiciji ubrzavaju odvijanje kemijske reakcije, a sami u njoj ne sudjeluju te posljedično u teoriji ne stvaraju nikakav otpad. U praksi to nije tako, deaktivirani katalizatori u malim količinama mogu završiti kao otpad (Sheldon, 2016).

Katalitičke reakcije se obično dijele prema agregacijskim stanjima reaktanata, produkata i katalizatora. Ako su svi učesnici reakcije uključujući i katalizator u istoj fazi, plinovitoj ili tekućoj radi se o homogenoj katalizi. Najčešći homogeni katalizatori u tekućoj fazi su kiseline ili baze, spojevi i ioni koji mogu stvarati koordinacijske komplekse te slobodni radikali. Homogeni katalizatori rjeđe se upotrebljavaju u industriji od heterogenih jer se po završetku reakcije trebaju odvojiti od produkata što može biti jako skup proces (Čubić, 2016).

Heterogeni katalizatori ubrzavaju kemijske reakcije u kojima su u različitoj fazi od reaktanata, a katalizator je najčešće čvrsta tvar u interakciji sa reaktantima u tekućem ili plinovitom stanju. Budući da se reakcija odvija na površini čvrste tvari, heterogeni katalizatori obično imaju veliku površinu za interakciju (Čubić, 2016). U industrijskim procesima sve veću i važniju ulogu

zauzima heterogena kataliza, kojom se bitno povećava selektivnost procesa. Heterogeni katalizatori pripremaju se imobilizacijom aktivnih mjesta na poroznim nosačima, kao što su SiO_2 , TiO_2 ili Al_2O_3 . Povećanje reakcijske selektivnosti utvrđeno prilikom primjene tih katalizatora ovisi o poroznosti takvih materijala (Jukić i sur., 2005).

Zbog sigurnosti, terapijske učinkovitosti i posebnih regulacija u farmaceutskoj industriji je vrlo važno da biološki aktivni kiralni spojevi budu enantiomerno čisti. Konvencionalnom organskom sintezom nastaje racemat, dok će korištenjem visoko enantioselektivnih katalizatora u procesu enantiomerni višak iznositi više od 99% (Ciriminna i Pagliaro, 2013). Kataliza se razvila u industrijski privlačnu tehnologiju te je integrirana u organsku sintezu, a posebno za enantioselektivnu sintezu aktivnih farmaceutskih međuprodukata (Sheldon i Woodley, 2018). Na njoj se temelji više od 90 % svih industrijskih procesa, a u "zeleni" program uvodi niz pogodnosti kao što su: manje uložene energije, katalitičke, a ne stehiometrijske količine reaktanata, povećanje selektivnosti, smanjenje uporabe otapala i sredstava za separaciju, uporabu manje toksičnih tvari itd. (Jukić i sur., 2005).

2.3.1. Biokataliza

Posljednjih godina kemičari u farmaceutskoj industriji usmjeravaju pozornost na primjenu biokatalize, odnosno korištenje izoliranih ili češće imobiliziranih enzima, ili cijele stanice mikroorganizma za ubrzavanje kemijske reakcije. Biokataliza se izvodi u blagim uvjetima (sobna temperatura, atmosferski tlak). Visoka aktivnost, kemo-, regio- i stereoselektivnost postižu se u reakcijama multifunkcionalnih molekula bez potrebe za aktivacijom i zaštitom funkcionalne skupine, koja je često potrebna u tradicionalnim organskim sintezama (Dunn i sur, 2010). Njenim uvođenjem u proces ukupan broj koraka u sintezi se smanjuje, a ujedno se značajno smanjuje i E-faktor. Katalizator (enzim) se lako proizvodi iz raspoloživih obnovljivih izvora, nije opasan niti toksičan, biorazgradiv je, može se modificirati da odgovara procesu i na taj način olakšati provođenje procesa te osigurava visoko iskorištenje kao rezultat selektivnosti i blagih uvjeta, odnosno poboljšava efikasnost procesa. Biokatalitičke metode ekološki su privlačnije, isplativije i održivije, a procjenjuje se da se trenutno u industriji provodi oko 150 biokatalitičkih procesa, od čega je većina u farmaceutskom sektoru (Woodley, 2008). Neki od primjera kiralnih lijekova koji se proizvode biokatalizom su sitagliptin (Januvia), rosuvastatin (Crestor), atorvastatin (Lipitor) i montelukast (Singulair).

Međutim, enzimi mogu biti skupi, a biokataliza je i dalje iznimka a ne pravilo u organskoj sintezi farmaceutskih proizvoda. Zbog limitiranog broja komercijalno dostupnih sintetskih

enzima i brzine razvoja te visoke cijene, uporaba biokatalize u farmaceutskoj proizvodnji je donekle ograničena. No, daljnjim biotehnološkim istraživanjima, znanstvenici koji se bave novim klasama enzima, moći će ih optimizirati i prilagoditi potrebama procesa za bolje industrijske performanse (Ciriminna i Pagliaro, 2013). Pritom, integracija enzimskih koraka u procese kemijske proizvodnje zahtjeva interdisciplinarnu suradnju ne samo kemičara i biologa, već i inženjera i informatičara (Rosenthal i Lütz, 2018).

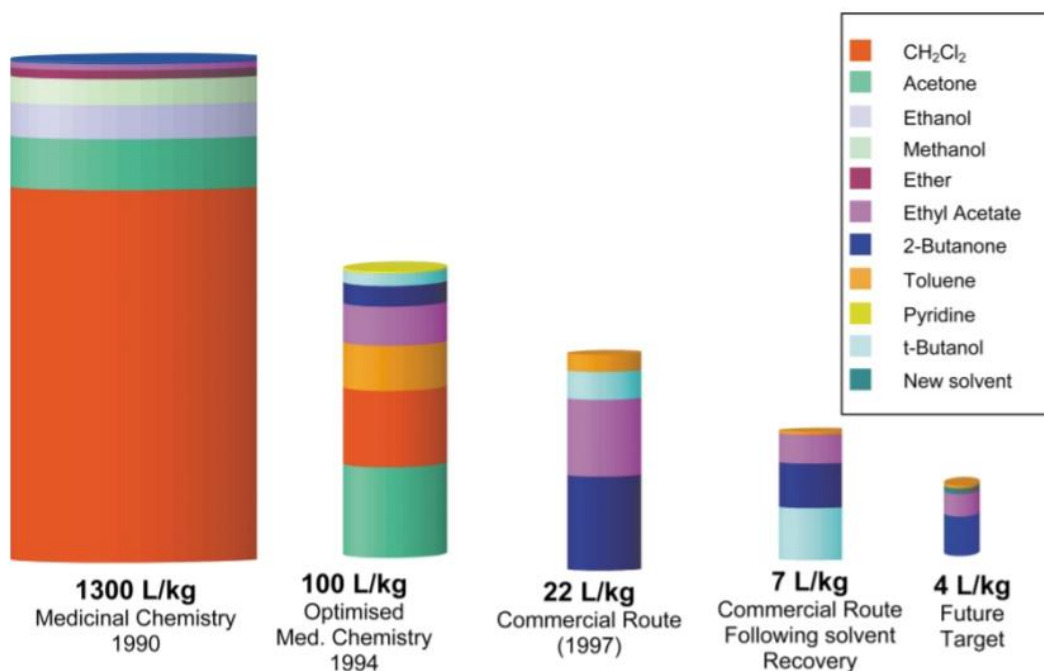
2.4. Primjeri procesa u farmaceutskoj industriji koji su u skladu sa zelenom kemijom

2.4.1. Sildenafilil citrat

Impresivna poboljšanja u korištenju otapala mogu se prikazati u procesu sinteze sildenafil citrata. Pfizer je dobio nagradu Crystal Farady Award za optimizaciju procesa koji se koristi u proizvodnji sildenafil, aktivnog sastojka u Viagri. Pfizerov uspjeh je dobar primjer primjene zelene kemije u oblikovanju komercijalnog proizvodnog procesa. Početni proces bila je linearna sinteza od 11 koraka koja je imala iskorištenje od samo 4,3%, a u procesu pročišćavanja koristila se toksična klorosulfonska kiselina koja je djelovala kao reagens i otapalo te je njeno korištenje uzrokovalo nastajanje opasnog otpada. Zbog niskog iskorištenja i uporabe štetnih spojeva, ovaj proces nije bio pogodan za komercijalnu proizvodnju. Redizajnom procesa, ciklizacija je stavljena kao posljednji korak sinteze, a korišteni su relativno benigni reagensi, dok je klorosulfonska kiselina bila pomaknuta ranije u sintezu. To je omogućilo pročišćavanje u koracima nakon sulfoniranja što je uklonilo toksične ostatke. Povećanjem iskorištenja smanjila se proizvodnja otpada, a zelena otapala poput vode, *t*-butanola i etil-acetata koriste se umjesto etera i kloriranih otapala. Razvojem procesa utvrđeno je da se etil-acetat može koristiti tijekom tri uzastopna koraka (hidrogenacija, aktivacija kiseline i aciliranje) što je pojednostavilo postupak i uklonilo potrebe za potpunom izmjenom otapala između koraka te na taj način dovelo do velike uštede energije i eliminacije otpada (Cue i Zhang, 2009).

Na slici 5 prikazana je upotreba otapala tijekom svake faze razvoja procesa za sildenafil citrat. U samom početku proizvodnje, za sintezu sildenafil bilo je potrebno oko 1300 L otapala/kg aktivne tvari. Izmijenjeni kemijski proces je nakon 4 godine razvoja doveo do smanjenja ukupne količine otapala za 92,3%. Nadalje, optimizacijom procesa sildenafil koji je zatim ušao u komercijalnu proizvodnju, korištenje otapala se dodatno smanjilo na 22 L otapala/kg

aktivne tvari. Iz procesa je uklonjeno nekoliko opasnih otapala kao što su diklormetan, metanol i dimetil-eter. Završni komercijalni put koristio je samo 0,32% ukupnog volumena otapala korištenog za početnu sintezu, a danas je potrebno oko 5 L otapala/kg proizvedene aktivne tvari (API) (Dunn i sur., 2010).



Slika 5: Količina organskog otpada nastalog proizvodnjom sildenafil citrata (Dunn i sur., 2004).

2.4.2. Celekoksib

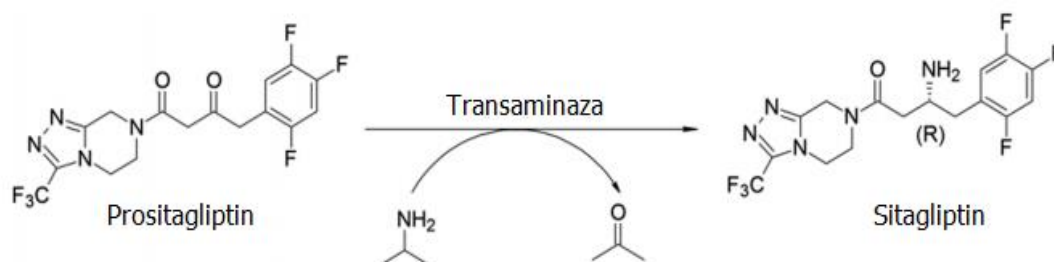
Celekoksib (Celebrex) je nesteroidni protuupalni lijek koji se koristi za ublažavanje simptoma osteoartritisa i reumatoidnog artritisa. U početnoj sintezi korištena je velika količina otapala za rekristalizaciju pirazolnog prstena kako bi se uklonili zaostali hidrazinski spoj i nastali nusprodukti. Boljim razumijevanjem ovog procesa otkriveno je da prisutnost vode utječe na formiranje opasnog hidrazina i nusprodukata, stoga je smanjenjem korištene količine vode i optimizacijom procesa omogućena sinteza s izravnom izolacijom celekoksiba uz pomoć kombinacije vodenog otapala i hlađenja smjese.

U novom postupku koriste se benigna otapala (metanol i izopropanol), a uklonjena su nepoželjna otapala (diklormetan i heksan). Iskorištenje procesa se povećalo sa 63 na 84%, a

proizvodnja otpada smanjila za 35%. Procijenjeno je da se eliminirala upotreba 5200 tona otapala godišnje (Cue i Zhang, 2009).

2.4.3. Sitagliptin

Znanstvenici Codexisa i Mercka koristili su proteinski inženjering za razvoj transaminaze korištene u novom procesu proizvodnje sitagliptina (Slika 6). Sitagliptin (Januvia) je lijek kojeg koriste pacijenti s dijabetesom mellitusom tipa 2 za snižavanje koncentracije šećera u krvi. Tradicionalna sintetička metoda proizvodnje zahtijevala je skup rodij kao katalizator i visok parcijalni tlak. Nadalje, pročišćavanje proizvoda, uklanjanje rodija i višekratna kristalizacija doveli su do smanjenja ukupnog iskorištenja i povećanja proizvodnje otpada zbog korištenja velikih volumena otapala. Novija biokatalitička metoda je pokazala brojne prednosti kao što su povećanje ukupnog iskorištenja za 10-13%, povećanje produktivnosti za 53%, smanjenje proizvodnje otpada za 19% (Sheldon i Woodley, 2018). Vrijednost E-faktora se snizila sa 37 na 26 (Rosenthal i Lütz, 2018).

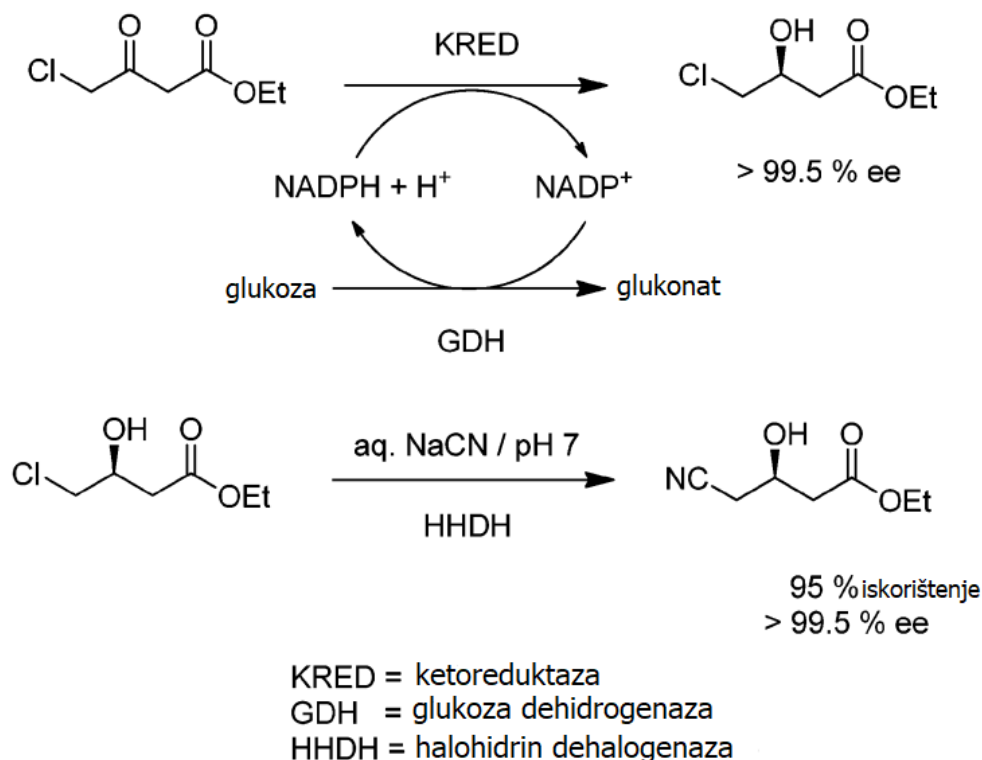


Slika 6: Sinteza sitagliptina (Sheldon i Woodley, 2018)

2.4.4. Atorvastatin

Niska aktivnost enzima divljeg tipa stvorila je ozbiljnu prepreku u komercijalizaciji biokatalize, no *in vitro* evolucija pojedinih enzima, pomoću miješanja gena, omogućila je ekonomski održivu produktivnost (Dunn i sur., 2010). Primjer primjene *in vitro* evolucije je postupak proizvodnje lijeka za snižavanje razine kolesterola u krvi, Atorvastatina. Codexis je 2006. dobio predsjedničku nagradu "Green Chemistry Challenge Award", za razvoj novog, zelenog postupka za proizvodnju kiralnog međuprodukta za Pfizer-ov uspješni lijek Atorvastatin (Lipitor). Radi se o dvostupanjskom procesu prikazanom na slici 7., koji uključuje

tri enzima. Ketoreduktaza (KRED) katalizira asimetričnu redukciju α -kloroetona na odgovarajući klorohidrin, popraćena je reakcijom regeneracije kofaktora s glukozom, katalizirana glukozom dehidrogenazom (GDH), a zatim slijedi halohidrin dehalogenazom (HHDH) katalizirana pretvorba u cijanohidrin (Sheldon i Woodley, 2018). Klorohidrin je u prvom koraku dobiven u 85% iskorištenju i enantiomernom višku (eng. enantiomeric excess, *ee*) od 99,5%, a zatim je pretvoren u cijanohidrin s ukupnim iskorištenjem od 95% i *ee* >99,5%.



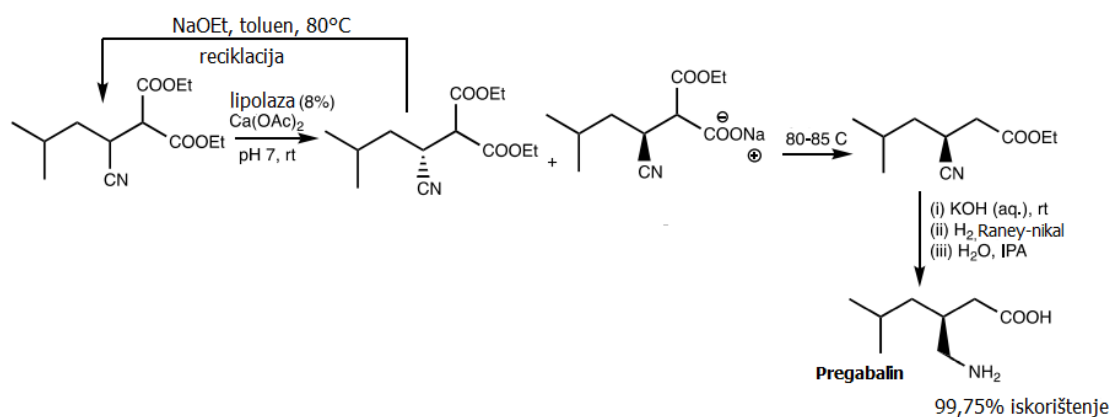
Slika 7: Dvostupanjski proces sinteze međuprodukta atorvasatatina (Sheldon i Woodley, 2018)

Aktivnost sva tri enzima divljeg tipa bila je preniska za komercijalno isplativ proces, a korištenje visokih koncentracija uzrokovalo je stvaranje emulzija i problematičan oporavak proizvoda. Miješanjem gena poboljšana je aktivnost i stabilnost KRED/GDH uz zadržavanje gotovo savršene enantioselektivnosti KRED-a divljeg tipa. Vrijednost E-faktora za cjelokupni proces iznosi 5,8, a smanjenju vrijednosti E-faktora doprinose gubitci otapala (etil- i butil-acetata, 51%), stvaranje natrijevog glukonata (25%) i soli (NaCl i Na₂SO₄, 22%). Tri enzima i NADP kofaktor čine <1% otpada (Sheldon i Woodley, 2018). Prilagođeni enzimi omogućuju ciljanim kemijskim procesima učinkovitu i ekološki prihvatljivu proizvodnju specifičnog farmaceutskog

proizvoda uz niže troškove i veću profitabilnost. Ovaj Codexisov proces predstavlja ekološki prihvatljiv i ekonomski održiv biokatalitički proizvodni proces.

2.4.5. Pregabalin

Lyrica, odnosno pregabalin, koristi se za liječenje nekoliko poremećaja živčanog sustava uključujući epilepsiju, neuropatsku bol, fibromialgiju i anksioznost. U prvotnom procesu sinteze dobivala se racemična smjesa pregabalina, a iskorištenje reakcije za dobivanje željenog enantiomera iznosilo je 30%, što znači da je većina materijala korištenog u procesu dobivanja racemata bila otpad. Procjenom E-faktora je utvrđeno da se za svaki kilogram željenog produkta proizvede 86 kg otpada, što je potaknulo kemičare da potraže održiviji proces. Enzimskom analizom identificirana su dva enzima koja hidroliziraju željeni (*S*)-pregabalin čak 200 puta brže od (*R*)-pregabalina: *Thermomyces langinosus* lipaza (komercijalno Lipolaza) i *Rhizopus delemar* lipaza. Iako su oba enzima bila jednako selektivna Lipolaza je imala višu specifičnu aktivnost te je zbog toga izabrana za dizajniranje novog procesa sinteze prikazanog na slici 8 koji se odvijao u vodi (Dunn, 2012).



Slika 8: Enzimski katalizirana sinteza pregabalina (Ratti, 2020).

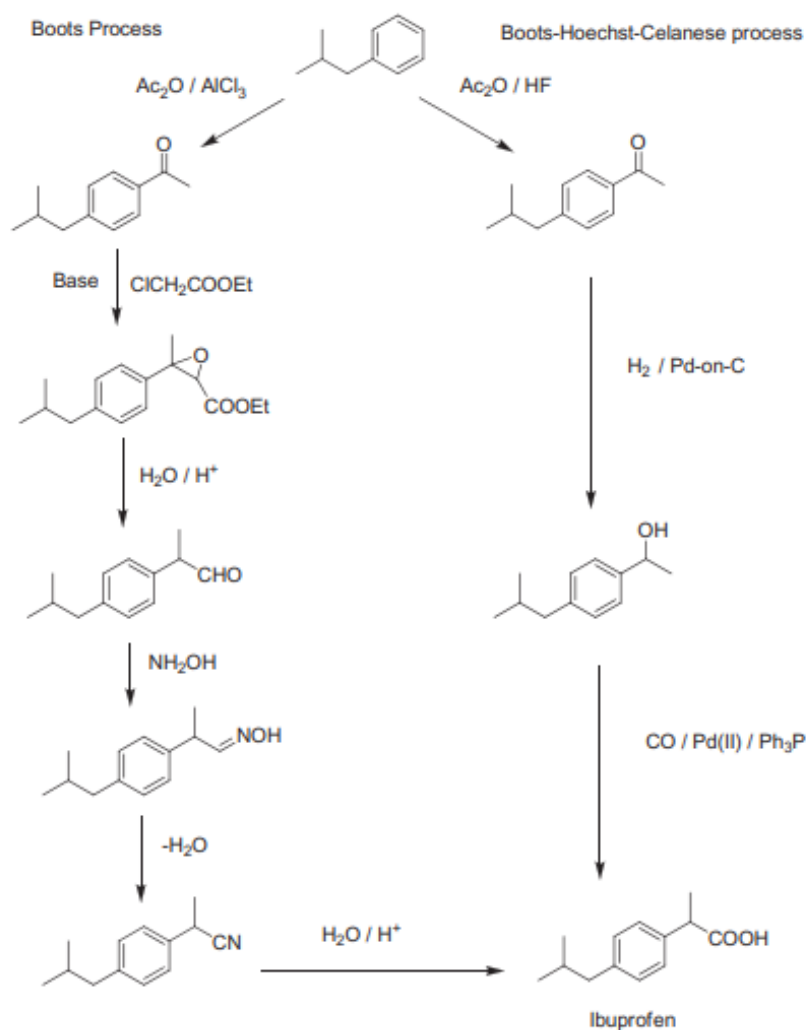
U usporedbi s konvencionalnim procesom, usvajanje biokatalize kao ključnog koraka sinteze rezultiralo je smanjenjem vrijednosti E-faktora s 86 na 17. Nadalje, ispitivanje ukupne potrošnje reagensa u ova dva procesa (tablica 4) jasno pokazuje da se u novom procesu koristi 5 puta manje kemikalija te 8 puta manje otapala, što ga čini pogodnijim za okoliš (Martinez i sur., 2008). Ušteda otapala i energije u ovom procesu ekvivalentna je smanjenju emisije 3 milijuna tona CO₂ (Ratti, 2020).

Tablica 4: Količina materijala korištenog za proizvodnju 1000 kg Pregabalina u konvencionalnom i biokatalitičkom procesu (Martinez i sur., 2008)

Ulazni materijal	Konvencionalni proces (kg)	Biokatalitički proces (kg)
CNDE (diester cijanat)	6212	4798
Enzimi	0	574
(<i>S</i>)-mandelična kiselina	1135	0
Raney-nikal	531	79,5
Otapala	50042	6230
UKUPNO	57920	11681,5

2.4.6. Ibuprofen

Primjer procesa s visokom atomskom učinkovitošću je proizvodnja nesteroidnog protuupalnog lijeka, ibuprofena. Klasičnu metodu dobivanja ibuprofena razvila je tvrtka Boots Pure Drug Company, a sastojala se od 6 koraka sa stehiometrijskim količinama reagensa, relativno niskom ekonomičnošću atoma i znatnim stvaranjem anorganskih soli. Nasuprot tome Boots-Hoechst-Celanese (BHC) razvila je alternativnu metodu koja se sastojala od samo tri katalitička koraka. Prvi korak uključivao je bezvodni fluorovodik kao katalizator i otapalo u Friedel Craftsovoj acilaciji. Fluorovodik se može reciklirati te se otpad time eliminirao. Nakon toga slijede reakcije hidrogenacije i karbonilacije koje imaju 100% ekonomičnost atoma. Usporedba ova dva procesa je prikazana na slici 9.



Slika 9: Usporedba dva načina proizvodnje ibuprofena (Sheldon, 2012)

Ključni korak karboniliranja uključuje katalizu paladijem i kontaminaciju produkta s neprihvatljivo visokim koncentracijama paladija, što zahtjeva skup proces pročišćavanja. To predstavlja nedostatak ovog procesa, ali i homogene katalize općenito. Kod sinteze ibuprofena kataliza se provela topljivim trisulfoniranim trifenilfosfinom (tppts) koji omogućuje katalizu vodenog dvofaznog karboniliranja alkohola, čime se izbjegla kontaminacija produkta katalizatorom. Razvojem novog procesa riješen je problem nastajanja velikih količina otpada povezanog s tradicionalnom stehiometrijskom uporabom pomoćnih kemikalija. Osim što je ekonomičnost atoma (AE) novog procesa sinteze 100%, bezvodni fluorovodik se reciklira s učinkovitošću većom od 99% te se ne koriste druga otapala. Novi postupak sinteze ibuprofena je komercijaliziran 1992. godine, a za izvrsnost u razvoju procesa u skladu sa zelenom kemijom BHC je 1996. osvojio Presidential Green Chemistry Challenge Award, te postao inspiracija za druge proizvođače lijekova (Sheldon, 2012).

3. ZAKLJUČAK

Farmaceutska industrija iznimno je pridonijela razvoju visoko učinkovitih i ekološki prihvatljivih procesa. Postignut je veliki napredak u smanjenju E-faktora i izbjegavanju uporabe otrovnih ili opasnih otapala i reagensa, a kataliza i biokataliza također su odigrale ključnu ulogu u "ozelenjavanju" farmaceutske industrije. Praćenje načela zelene kemije tijekom osmišljavanja novih proizvoda i procesa može biti ekonomski isplativije, a istodobno i ekološki prihvatljivije. Napredak u enzimskoj katalizi sintetskih reakcija, odnosno zamjena otapala te recikliranje nusproizvoda i otpada, rezultirao je većom učinkovitošću procesa i ukupne produktivnosti.

Ako se osvrnemo na praktična postignuća zelene kemije u farmaceutskoj industriji, možemo uočiti da je postignut veliki uspjeh u redizajniranju farmaceutskih procesa što je jasno vidljivo iz broja dodjeljenih nagrada Green Chemistry Challenge Award te će se ovaj trend sigurno nastaviti.

4. POPIS LITERATURE

Abraham M. (2017) Encyclopedia of Sustainable Technologies, Elsevier. str. 675-681.

Alfonsi K., Colberg J., Dunn P.J., Fevig T., Jennings S., Johnson T. A., Kleine H. P., Knight C., Nagy M. A., Perry D. A., Stefaniak M. (2008) Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry* **10**: 31-36.

Anastas P., Eghbali N. (2010) Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews* **39**: 301–312.

Anastas P. T., Warner J. C. (1998) Green Chemistry: Theory and Practice. *Oxford University Press, New York*. str. 30-58.

Byrne F. P., Jin S., Paggiola G., Petchey T. H. M., Clark J. H., Farmer T. J., Hunt A. J., McElroy C. R., Sherwood J. (2016) Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes* **4**: 1-24.

Carlier L., Baron M., Chamayou A., Couarraze G. (2013) Greener pharmacy using solvent-free synthesis: Investigation of the mechanism in the case of dibenzophenazine. *Powder Technology* **240**: 41-47.

Ciriminna R., Pagliaro M. (2013) Green Chemistry in the Fine Chemicals and Pharmaceutical Industries. *Organic Process Research and Development* **17**: 1479-1484.

Cue B. W., Zhang J. (2009) Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2**: 193-211.

Cvjetko Bubalo M., Radošević K., Radojčić Redovniković I., Halambek J., Vorkapić-Furač J., Gaurina Srček V. (2014) Ionske kapljevine - Razvoj i izazovi industrijske primjene. *Kemija u industriji* **63**: 163-171.

Čubić K. (2016) Kataliza i njena primjena u svakodnevnom životu. Završni rad, Sveučilište u Splitu.

De Marco B. A., Rechelo B. S., Tófoli E. G., Kogawa A. C., Salgado, H. R. N. (2019) Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal* **27**: 1-8.

Do J. L., Friščić T. (2016) Mechanochemistry: A Force of Synthesis. *ASC Central Science* **3**: 13-19.

- Dua R., Shrivastava S., Shrivastava S. L., Srivastava S. K. (2012) Green Chemistry and Environmentally Friendly Technologies: A Review. *Middle-East Journal of Scientific Research* **11**: 846-855.
- Dunn P.J. (2012) The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chemical Society Reviews* **41**: 1452-1461.
- Dunn P. J., Galvin S., Hettenbach K. (2004) The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green Chemistry* **6**: 43–48.
- Dunn P. J., Wells A., Williams M. T. (2010) Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry. Weinheim: Wiley-VCH.
- Grodowska K., Parczewski A. (2010) Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* **67**: 3-12.
- Jukić M., Đaković S., Filipović – Kovačević Ž., Kovač V., Vorkapić – Furač J. (2005) Dominantni trendovi „zelene“ kemije. *Kemija u industriji* **54**: 255-272.
- Jukić M., Đaković S., Filipović – Kovačević Ž., Vorkapić – Furač J. (2004) „Zelena“ kemija – ekološki prihvatljivi procesi,. *Kemija u Industriji* **53**: 217-224.
- Mammino L. (2020) Computational chemistry for green design in chemistry and pharmacy: Building awareness in the classroom. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **18**: article No 100283, str. 1-9.
- Martinez C. A., Hu S., Dumond Y., Tao J., Kelleher P., Tully L. (2008) Development of a Chemoenzymatic Manufacturing Process for Pregabalin. *Organic Process Research & Development* **12**: 392-398.
- Phan T. V. T., Gallardo C., Mane J. (2015) Green Motion: A new and easy to use green chemistry metric from laboratories to industry. *Green Chemistry* **17**: 2846–2852.
- Radojčić Redovniković I. (2020) Zelena otapala. *Kemija u industriji* **69**: 670-671.
- Ratti R. (2020) Industrial applications of green chemistry: Status, Challenges and Prospects. *SN Applied Sciences* **2**: 1-7.
- Rosenthal K., Lütz S. (2018) Recent developments and challenges of biocatalytic processes in the pharmaceutical industry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **11**: 58-64.

Sheldon R. A. (2016) Engineering a more sustainable world through catalysis and green chemistry. *Journal of the Royal Society Interface* **13**: article No 20160087, str. 1-7.

Sheldon R. A. (2012) Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews* **41**:1437–1451.

Sheldon R. A., Woodley J.M. (2018) Role of Biocatalysis in Sustainable Chemistry. *Chemical Reviews* **118**: 801-838.

Sindhu R., Verma, A., Sharma D., Gupta S., Arora s., (2017) Applications of Green Chemistry in Pharmaceutical Chemistry and Day Today Life. *Archives of Medical and Pharmaceutical Sciences Research* **1**: 39–44.

Silvestri C., Silvestri L., Forcina A., Di Bona G., Falcone D. (2021) Green chemistry contribution towards more equitable global sustainability and greater circular economy: A systematic literature review. *Journal of Cleaner Production* **294**: 126-137.

US Environmental Protection Agency <<https://www.epa.gov/greenchemistry/information-about-green-chemistry-challenge>> Pristupljeno 6. rujna 2021.

Van Aken K., Streckowski L., Patiny L. (2006) EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2**: 1-7.

Woodley J. M. (2008) New opportunities for biocatalysis: making pharmaceutical processes greener. *Trends in Biotechnology* **26**: 321-327.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristila drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Ejla Muratagić

ime i prezime studenta