

Deák Péter<sup>1</sup> – Vörös Attila<sup>2</sup> – Mizsey Péter<sup>1,3</sup><sup>1</sup> BME Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék – <sup>2</sup> EUROAPI Hungary Kft. – <sup>3</sup> Miskolci Egyetem, Kémiai Intézet Mizsey Péter | mizsey@edu.bme.hu

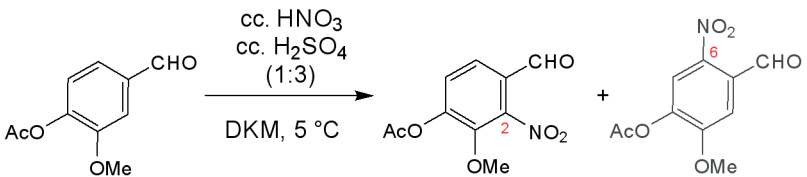
# Folyamatos áramlású reaktorok és folyamatos gyártások a gyógyszeriparban III.

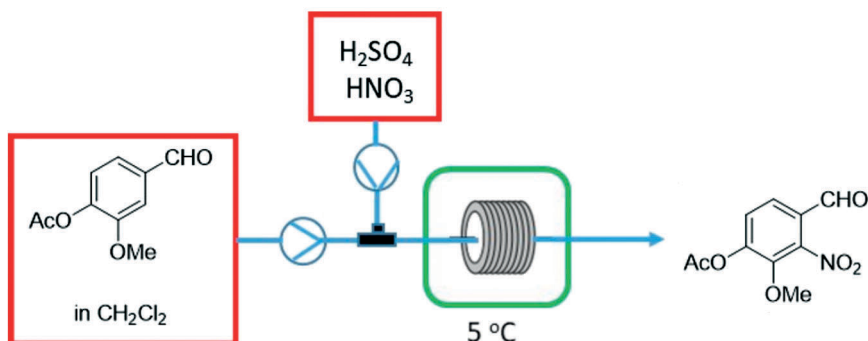
## Ipari példák folyamatos szintézisre a 2015 utáni szabadalmak tükrében II.

Háromrészes cikksorozatunk a kémia egy viszonylag új innovációjával foglalkozik, melynek alkalmazása teljesen átírhatja/átírja a kutatás és a vegyipari alkalmazások, jellemzően a gyógyszeripari alkalmazások területét és további új fejlesztési lehetőségeket nyit mind a kutatás, mind technológiák területén.

Cikksorozatunk harmadik, befejező részében az áramlásos kémia alkalmazásainak néhány további példáját tekintjük át táblázatos formában.

### 9. Copanlisib [26], [27]

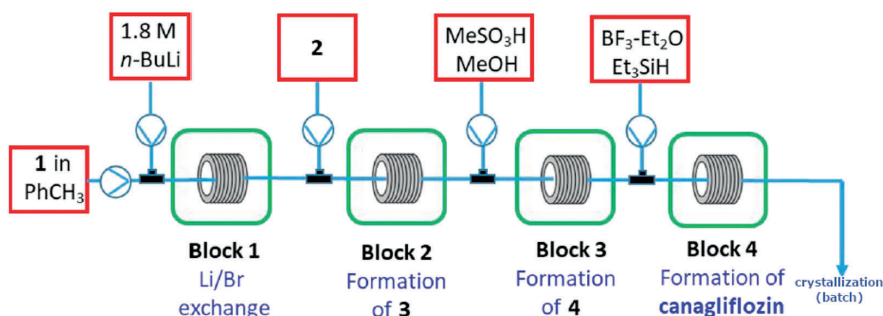
Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Bayer	Németország	Aliqopa®	copanlisib	kemoterápiás szer
<b>A folyamatos technológia előnye</b>	Biztonságosabb nitrálás.			
<b>Elért eredmények</b>	Kb. 1,5 kg-os méretben, a kevert tartályreaktorban végzett reakcióhoz hasonlóan kb. 10% melléktermék (6-nitrovanillin); $\eta = 62\%$ .			
<b>A kivitelezett reakció</b>				
<b>Leírás</b>	<p>Egy intermedier (2-nitrovanillin) előállítása során a nitrálást kísérleti jelleggel folyamatos technológiai eljárással végezték, mikroreaktorban.</p> <p>2,9 kg metilén-kloridban oldott 1,5 kg <i>O</i>-acetyl-vanillint (a 4-es hidroxilcsoportot acetyl csoporttal védtek) 5 ml/perc áramlási sebességgel statikus keverőn keresztülvezetve 5 °C-on reagáltattak 3,94 kg 64%-os salétromsav és 5,87 kg cc. kénsav 0 °C-os elegyével, melyet 8 ml/perc áramlási sebességgel adagoltak (<b>25. ábra</b>).</p> <p>További részleteket nem közöltek, az eredményt <i>a kevert tartályreaktorban végzett reakcióhoz hasonlóan</i> nevezték.</p> <p>A teljes folyadékmennyiség kb. 9 óra alatt haladt át a reaktoron, hagyományos módszerekkel folytatták a feldolgozását: szobahőmérsékleten elválasztották a két fázist, a vizes fázist 2 l metilén-kloriddal extrahálták. Az egyesített szerves fázist 2 l telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és 0,8 l vízzel extrahálták, oldószert cseréltek metanolra, így vitték tovább a következő lépésbe, amely a védőcsoport eltávolítása volt.</p>			



25. ábra. Az *O*-acetyl-vanillin nitrálása mikroreaktorban, folyamatos technológiával [12]

10. Canagliflozin [28]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Qilu Tianhe Pharmaceutical Co.	Kína	Invokana®(Janssen)	canagliflozin	SLGT2 inhibitor, II. típusú cukorbetegség kezelésére
<b>A folyamatos technológia előnye</b>	Négy blokkból álló szintézis, az összes tartózkodási idő kevesebb, mint egy perc; a kriogén hűtést sikerült ki-küszöbölni a rövid tartózkodási idővel.			
<b>Elért eredmények</b>	Hozzávetőleg 100 g alatti méretben, $\eta = 75\%$ , 99,97%-os tisztaság mellett.			
<b>A kivitelezett reakció</b>				
<b>Leírás</b>	<p>A canagliflozin olyan hatóanyag, melyet Amerikában és Európában már jóváhagytak II. típusú cukorbetegség kezelésére; hatását úgy fejt ki, hogy gátolja a glükóz reabszorpcióját a vesében, ezáltal növelve kiválasztódását a vizeletben. A szabadalmaztás kísérleti jelleggel folyamatos technológiai eljárással végezte a szintézis utolsó három reakcióját, mikroreaktorokban (26. ábra). A teljes tartózkodási idő a négy mikroreaktorban 44 s volt.</p> <p>A reakciót toluolban végezték. Az 1 tiofén-származék kb. 80 g/l toluolos oldatát 100 ml/perc áramlási sebességgel először <i>n</i>-butil-lítiummal (1,8 M, 20 ml/perc) -5 °C hőmérsékleten reagáltatták, tartózkodási idő: 8 s. A kiáramló elegyben a litiált intermediert a 2-es laktonnal (320 g/l, 60 ml/perc) reagáltatva a 3-as köztitermék keletkezett, melyet izolálás nélkül vittek tovább. Tartózkodási idő: 23 s.</p> <p>Ezt követően az elegyet metánszulfonsav metil-alkoholos oldatával (<math>\phi = 25\%</math>, 20 ml/perc) 0 °C-on 7,2 másodpercig kezelve a védőcsoportokat eltávolították.</p> <p>A 4 köztitermékkel az utolsó folyamatos áramlású reaktorban bórtrifluorid-éterát és trietil-szilán acetónitril oldatával (20 ml/perc) -5 °C-on 6 másodperces tartózkodási idővel reagáltatták, így jutottak az 5 nyers termékhez, melyet hagyományos módon, 300 ml heptánban kristályosítottak meg (5 óra, 0-5 °C), majd etil-acetát-víz keverék oldószerből kristályosították át.</p>			

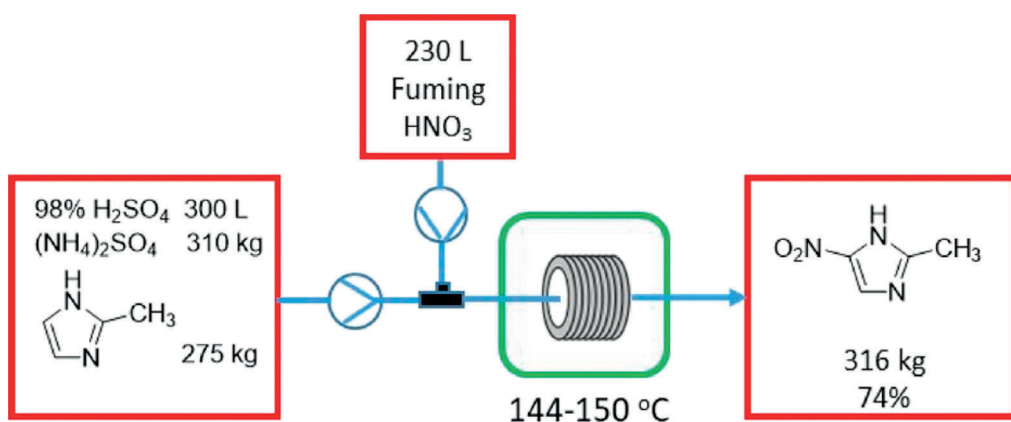


26. ábra. A canagliflozin-szintézis utolsó három lépésének sematikus diagramja [12]



11. Metronidazol [29]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Jiangsu Cale New Material Co.	Kína	Klion® (Richter) Supplin® (Sandoz)	metronidazol	antibiotikum (anaerob baktériumok ellen)
<b>A folyamatos technológia előnye</b>	Biztonságosabb nitrálás.			
<b>Elért eredmények</b>	316 kg, $\eta = 74\%$ , szulfáttartalom $w < 3\%$ mellett.			
<b>A kivitelezett reakció</b>				
<b>Leírás</b>	<p>A metronidazol-előállítás [2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etanol] kulcsintermedierének, a 2-metil-5-nitro-1H-imidazolnak gyártását közölték nagyobb méretben megvalósítva.</p> <p>A nitrálást folyamatos technológiával, szilícium-karbid és poli(tetrafluoretilén) (PTFE) anyagú tekercselt mikroreaktorban végezték, melyben immobilizált „szupersav-katalizátort” (<math>\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Al}_2\text{O}_3</math>) alkalmaztak, mely a közlés szerint csökkentette a szükséges savmennyiséget. A reaktort olajfürdő segítségével termosztálták; részletesebb információkat a berendezésről vagy a katalizátorról nem közöltek (27. ábra).</p> <p>275 kg 2-metilimidazolt 300 l cc. kénsav és 310 kg ammónium-szulfát oldatában oldottak föl egy kevert tartályban, 10–120 °C közötti hőmérsékleten. Ebből PTFE anyagú szivattyúval 300–800 ml/perc sebességgel továbbították a reaktorba.</p> <p>230 l füstölgő salétromsavat 5–15 °C közé hűtöttek egy kevert tartályban, amit szintén továbbítottak a reaktorba PTFE anyagú szivattyúval 100–400 ml / perc sebességgel.</p> <p>A reaktor hőmérsékletét az olajfürdő mellett az áramlási sebességgel igyekeztek 144–150 °C között tartani.</p> <p>A feldolgozást szakaszos technológiával végezték. A folyamatos reaktorból kiáramló elegy kémhatását kevert tartályreaktorban ammónia-oldattal pH = 3,5–4 közé állították be 10–40 °C közötti hőmérsékleten. A kristályokat szűrték, vízzel mosták, centrifugálták, szárították.</p>			

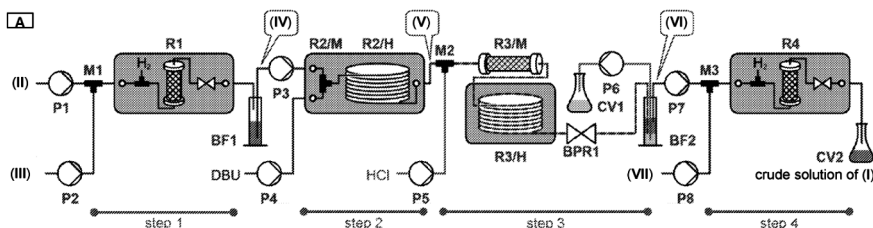


27. ábra. A 2-metil-1H-imidazol nitrálása mikroreaktorban [12]

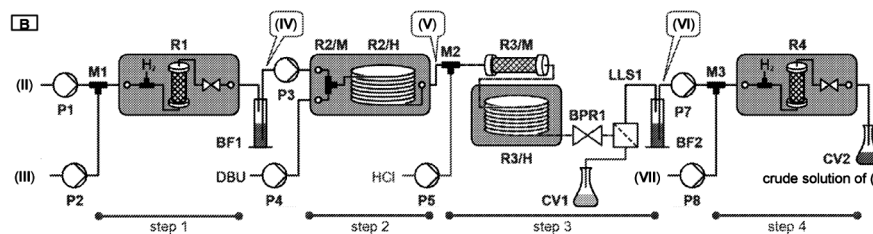


12. Flibanserin [30], [31]

Szabadalom birtokosa	Szabadalom birtokosának székhelye	Gyógyszer neve	Hatóanyag neve	Terápia, felhasználás
Richter Gedeon Nyrt.	Magyarország	Addy® (Sprout Pharma)	flibanserin	hipoaktív szexuális vágy rendellenesség (HSDD) kezelésére
<b>A folyamatos technológia előnye</b>	Az ún. <i>telescoped</i> szintézissel elkerülhetővé vált a toxikus és karcinogén alkilezőszerek használata. Oldószercserék nélkül dolgoztak, környezetbarát oldószereket használtak. A mikroreaktorok alkalmazásával sikerült minimálisra szorítani a melléktermékek és a szennyezők mennyiségét.			
<b>Elért eredmények</b>	77 mg hidroklorid só formájában, $\eta = 37\%$ (négy lépésre)			
<b>A kivitelezett reakció</b>				
<b>Leírás</b>	<p>A Richter Gedeon Nyrt. laboratóriumi mennyiségben mikroreaktorban, folyamatos kémiai (ún. <i>telescoped</i>) szintézissel állította elő a flibanserint.</p> <p>Az eljárás lényege, hogy újszerű reakcióúton, redukatív aminálást alkalmazva sikerült elkerülni veszélyesnek ítélt alkilezőszerek használatát.</p> <p>A megvalósított eljárást a 28., 30–31. ábrák szerinti készülékekkel hajtották végre – de leírták a szabadalomban, hogy a fáziszevárációhoz membrán is alkalmazható (29. ábra).</p> <p>A reakciókörülmények részletes bemutatására a 3. és 4. táblázat szolgál, ahol a Richter Gedeon Nyrt. közleményének részletei és az ehhez tartozó készülékek a 30–33. ábrákon találhatóak.</p>			



28. ábra. A flibanserin négylépéses, mikroreaktorban végzett folyamatos technológiájú szintézise – sematikus rajz a Richter szabadalmi leírásából (a BF2 helyen gravitációs folyadék-folyadék fáziszevárátorral) [30]



29. ábra. A flibanserin négylépéses, mikroreaktorban végzett folyamatos technológiájú szintézise – sematikus rajz a Richter szabadalmi leírásából (az LLS1 helyen membrán folyadék-folyadék fáziszevárátorral) [30]



Az oldatok jelei	Az oldatok elkészítése
A	Egy 250 ml-es mérőlombikban 2,605 g (12,5 mmol) <i>terc</i> -butil-(2-aminofenil)karbamátból izopropil-acetátos oldatot készítettek ( $c = 0,05 \text{ M}$ ), melyből az oldott gázokat ultrahangos kezeléssel távolították el.
B	Egy 5 ml-es mérőlombikban 3,77 ml (25 mmol) 2,2-dimetoxi-acetaldehid $w = 60\%$ -os vizes oldatát desztillált vízzel hígították ( $c = 5 \text{ M}$ ), melyből az oldott gázokat ultrahangos kezeléssel távolították el.
C	Egy 25 ml-es mérőlombikban 3,75 ml (25,1 mmol) DBU-ból (1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én) izopropil-acetátos oldatot készítettek ( $c = 1 \text{ M}$ ), melyből az oldott gázokat ultrahangos kezeléssel távolították el.
D	Egy 50 ml-es mérőlombikban 16,6 ml (200,2 mmol) sósav $w = 37\%$ -os vizes oldatát desztillált vízzel hígították ( $c = 4 \text{ M}$ ), melyből az oldott gázokat ultrahangos kezeléssel távolították el.
E	Egy 25 ml-es mérőlombikban 5,76 g (25 mmol) 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazinból izopropil-acetátos oldatot készítettek ( $c = 1 \text{ M}$ ), melyből az oldott gázokat ultrahangos kezeléssel távolították el.

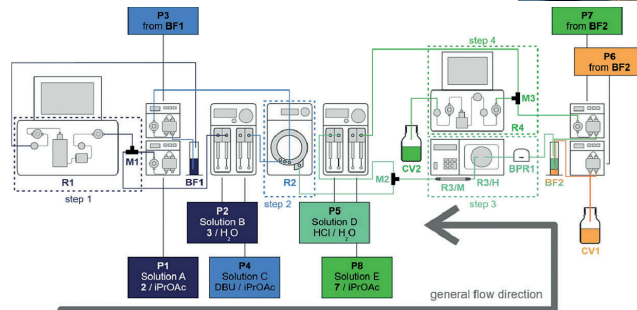
3. táblázat. A flibanserin-szintézis sematikus rajzainak magyarázata (a Richter szabadalmi leírása alapján) I. [30]

Reakció lépés	Azonosító	Készülék	Beállítások
1.	P1	Knauer AZURA® P 4.1S pumpa	A oldat, 0,500 ml/perc
	P2	Syrris Asia fecskendőpumpa	B oldat, 5,0 µl/perc
	M1	PEEK [poli(éter-éter-keton)] „T”-keverő, $d = 1/2 \text{ mm}$	25 °C
	R1	ThalesNano H-Cube Pro™	10% Pd/C (30 mm CatCart®), 100 °C, 10 bar, 50% gáz-folyadék arány, tartózkodási idő kb. 8 s, kb. 0,13 ml reakciótér fogat
	BF1	fáziszeparátor	
2.	P3	Knauer AZURA® P 4.1S pumpa	BF1 alsó fázisából, 0,500 ml/perc
	P4	Syrris Asia fecskendőpumpa	C oldat, 37,5 µl/perc
	R2/M	Syrris Asia 4 ml belső keverő	200 °C
	R2/H	feltekeresztelt acélcsőből készült rektor termosztált szakasz	200 °C, tartózkodási idő 7,4 perc, kb. 4,0 ml reakciótér fogat
3.	P5	Syrris Asia fecskendőpumpa	D oldat, 50 µl/perc
	M2	PTFE [poli(tetrafluor-etilén)] „T”-keverő, $d = 1/2 \text{ mm}$	25 °C
	R3/M	Diba Omnifit® homokkal (50–70 mesh) töltött $d = 3 \text{ mm}$ , $l = 100 \text{ mm}$ kolonna	25 °C, tartózkodási idő kb. 41 s, kb. 0,4 ml reakciótér fogat
	R3/H	feltekeresztelt PTFE csőből készült rektor 4 ml	100 °C, tartózkodási idő 6,8 perc, kb. 4 ml reakciótér fogat
	BPR1	Zaiput BPR10 (nyomásszabályozó)	17 bar
	BF2	fáziszeparátor	
	P6	Knauer AZURA® P 2.1S pumpa	BF2 alsó fázisából, 0,050 ml/perc
CV1	gyűjtőedény a vizes hulladéknak		
4.	P7	Knauer AZURA® P 4.1S pumpa	BF2 felső fázisából, 0,538 ml/perc
	P8	Syrris Asia fecskendőpumpa	E oldat, 30,0 µl/perc
	M3	PEEK „T”-keverő, $d = 1/2 \text{ mm}$	25 °C
	R4	ThalesNano H-Cube®	100 °C, 10 bar, tartózkodási idő 6,8 perc, kb. 4 ml reakciótér fogat
	CV2	gyűjtőedény a termék számára	

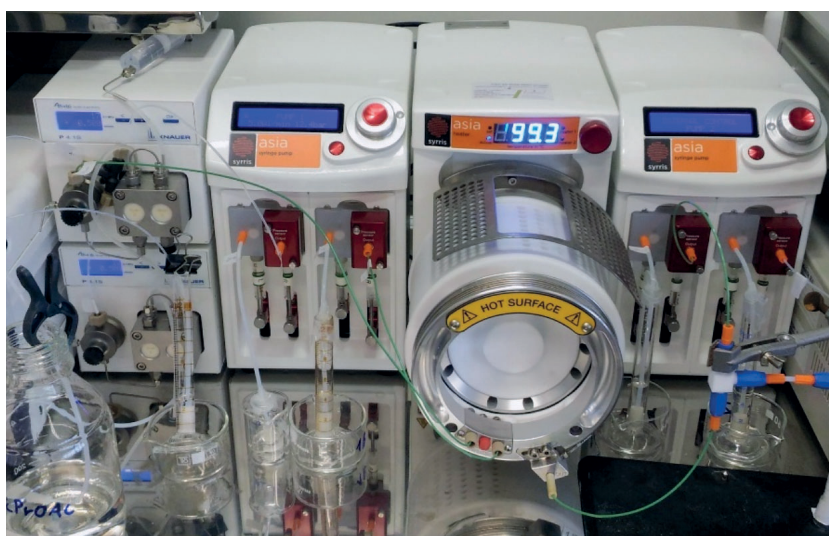
4. táblázat. A flibanserin-szintézis sematikus rajzainak magyarázata (a Richter szabadalmi leírásából) II. [30]



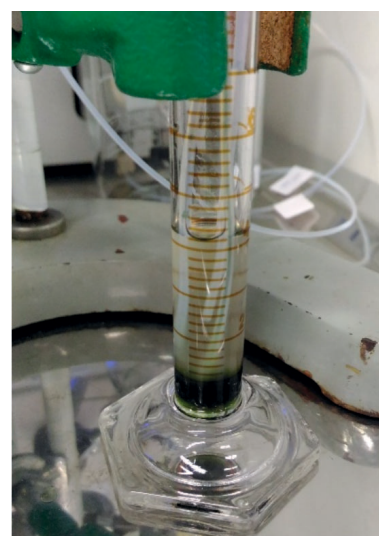
30. ábra. A Richter Gedeon Nyrt.-nél alkalmazott kísérleti berendezés fényképe [31]



31. ábra. A 30. ábrán látható készülék sematikus rajza [31]



32. ábra. A HPLC- és fecskendőpumpák, középen az R2 csőreaktorral



33. ábra. A fázisszeparáció

## Összefoglalás

A mikroreaktorok alkalmazási lehetőségeinek néhány megvalósult példáját áttekintve és bemutatva láthatjuk, hogy több jelentős gyógyszeripari vállalat rendelkezik gyógyszerhatóanyag-gyártás megvalósításához szükséges *flow chemistry* ismeretekkel és eszközökkel. A mikroreaktorok alkalmazása azonban jelenleg inkább csak laboratóriumi méretben valósul meg. Az ipari szintű hatóanyaggyártásokba történő átültetés, érthető okokból, a közeljövőben az új gyártástechnológiák esetében várható. Ezért az áramlós kémiai előreláthatólag majd a „zöld mezős” beruházásoknál alkalmazzák.

A mikroreaktorok használatának (5., 6., 9., 11., 12. példa) felsorolt számtalan előnye mellett a példák között megtalálható a folyamatos, de nem mikroméretű csőreaktor felhasználásával leírt kísérletek (1., 3., 4. példa), a kaszkádban üzemeltetett kevert tartályreaktorok (2. példa), a töltött oszlopok (12. példa) és a folyamatos áramlású elektrokémia cella (8. példa) alkalmazása is.

A mikroreaktorok a hagyományos kevert tankreaktorokkal szemben az alkalmazásukat illetően kedvezőbbek, hiszen az egyszerűen jelen lévő anyagmennyiségek kicsik, a fajlagos felület nagy,

ezért izoterm körülmények könnyebben biztosíthatóak, a reakciók jobban kontrollálhatóak, így biztonságtechnikailag is kedvező a használatuk. Ugyanakkor kedvezőtlen helyzetben vannak a beruházási költségét illetően, hiszen drága berendezések, a méret-növeléssel járó költségek pedig lineárisak.

Nem nehéz megjósolni, hogy az áramlós kémia és a mikroreaktorok a jövőben egyre jelentősebb helyet vívnak ki maguknak a gyógyszerhatóanyag-gyártás terén is.

**Köszönetnyilvánítás.** Köszönet Bana Péternek (Richter Gedeon Nyrt.) a hasznos tanácsokért, és a következő projekteknek: OTKA 128543, OTKA 131586, LIFE19 CCA/HU/001320 – LIFE-CLIMCOOP project supported by EU LIFE program.

## IRODALOM

- [12] D. Hughes Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry – Highlights of the Recent Patent Literature. *Org. Process Res.* (2020) 24(10), 1850–1860.
- [26] copanlisib: US20170327505
- [27] copanlisib: US20180282337
- [28] canagliflozin: CN106866645
- [29] metronidazole: CN110156694
- [30] flibanserin: WO2020026162
- [31] flibanserin: Bana P, Szigetvári Á., Kóti J., Greiner I.: Flow-oriented synthetic design in the continuous preparation of the aryl piperazine drug flibanserin. *React. Chem. Eng.* (2019) 4, 652–657.

## Miért késett októberi számunk megjelenése?

Figyelmesebb olvasóinknak feltűnhetett, hogy októberi számunk némi késéssel jelent meg. Vártunk a szenzációra. Október 3-án jelentették be az orvosi, 5-én a kémiai Nobel-díj idej nyertesait. Karikó Katalin és Drew Weissman, akik az mRNS-technológia felfedezésével és alkalmazásával meghatározó szerepet játszottak a koronavírus-pandémia elleni küzdelemben, mindkét terület nagy esélyesei voltak. Nem őket tüntették ki. Készültünk az ünneplésükre, és csalódtunk. De nemcsak mi csalódtunk, a tudományos közvélemény jelentős része is. Ennek illusztrálására ajánlunk szíves olvasásra egy írást a qubit.hu oldalról: Nem az a kérdés, hogy Karikó Katalin megkapja-e a Nobel-díjat, hanem az, hogy mikor.

*KT felelős szerkesztő*