

# Arzneimittelherstellung gelingt auch ohne giftige Lösemittel

**BIOCHEMIE:** Ein Berliner Start-up zeigt, wie sich edelmetallhaltige Katalysatoren bei der Herstellung sogenannter chiraler Arzneimittel mehrfach einsetzen lassen. Bisher gingen diese „Reaktionsbeschleuniger“ mit der Umsetzung eines Stoffes meist verloren. Das neue Verfahren aber spart sogar noch giftige organische Lösemittel.

VDI nachrichten, Berlin, 15. 11. 13, ber

„Wir helfen, wertvolle Arzneimittelwerkstoffe billiger herzustellen.“ Das behauptet Sonja Jost. Die Ingenieurin entdeckte während ihrer Forschungstätigkeit an der TU Berlin einen Weg, wie sich die für die Arzneimittelproduktion benötigten Katalysatoren mehrfach einsetzen lassen.

Es geht um Wirkstoffe mit „chiralen“ Zentren. Chirale Stoffe sind zwar molekular gleich aufgebaut wie ihr Vorbild, nicht aber deckungsgleich – beide Substanzen ähneln einander wie Bild und Spiegelbild.

Die Hälfte aller Arzneimittelumsätze weltweit wird mit solchen chiralen Wirkstoffen gemacht. Pharmafirmen stellen die Substanzen oft mit Katalysatoren in giftigen organischen Lösemitteln wie Toluol oder Tetrahydrofuran her.

Die Katalysatoren helfen, eine chemische Doppelbindung in der Ausgangssubstanz so aufzuspalten, dass im Endprodukt – dem Wirkstoff – eine räumlich einzigartige biologisch wirksame chirale Struktur entsteht. Diesen Wirkstoff trennen die Firmen dann klassischerweise mithilfe der Destillation von Katalysator und Lösemittel ab. Aufgrund der Wärme wird der Katalysator zerstört.

Dabei sind solche Katalysatoren teuer. Sie bestehen aus Edelmetallatomen wie Rhodium, Ruthenium oder Iridium und einer Hülle aus komplexen organischen Molekülen. Die Katalysatoren sind selbst chiral und kosten mehr als 40 000 €/kg.

„Stand des Wissens und der Technik war bislang, dass diese Katalysatoren in Wasser nicht aktiv sind“, betont Jost. Doch nach drei Jahren Tüftelei zeigte die Ingenieurin, dass es durchaus auch mit Wasser geht. Sie identifizierte jene Reaktionsbedingungen und Zusatzstoffe, mit denen die Reaktion in Wasser genauso gut funktioniert wie in organischen Lösungsmitteln.

Josts eigentlicher Clou war der zweite Schritt – die Katalyse in Lösemittelgemischen stattfinden zu lassen, in denen sich das Produkt gut vom Katalysator abtrennen lässt. Sie nutzt hierfür sogenannte thermomorphe Gemische. Das sind temperaturgesteuerte wässrig-organische Lösungen, die je nach Tem-

peratur eine homogene Phase oder zwei getrennte Phasen bilden.

Sie mischen sich beispielsweise Wasser und der Alkohol Butanol nicht bei Raumtemperatur, wohl aber in der Hitze von 127 °C. Wasser und Toluol sind bei Raumtemperatur nicht mischbar. Werden jedoch etwas mehr als 10 % Essigsäure zugegeben, entsteht eine homogene Mischung. Durch Temperaturänderung kann sich dieses Verhalten verändern.

Die Idee: Die Katalyse läuft in solchen Lösungen ab, wenn sie sich im homogenen Zustand befinden. Die Reaktion ließe sich leicht stoppen, wenn sich durch eine leichte Temperaturänderung zwei Phasen ausbilden: In der einen befindet sich idealerweise der Katalysator, in der anderen das Produkt. Die mit dem Katalysator kann erneut benutzt werden.

Gesagt, getan: Die Ingenieurin schaute sich die elektronische und räumliche Struktur der Katalysatoren quantenchemisch genau an. „Man erhält ein Gespür dafür, wie die katalytische Reaktion ablaufen kann.“

Wichtig sei zu untersuchen, wie das Lösemittel die Katalyse beeinflusst. Im Sommer 2012 zeigte Jost, dass sich ein chiraler Katalysator erfolgreich sowohl in Wasser als auch in einem temperaturgesteuerten Lösemittelgemisch einsetzen lässt, um das Vorprodukt eines Antibiotikums herzustellen.

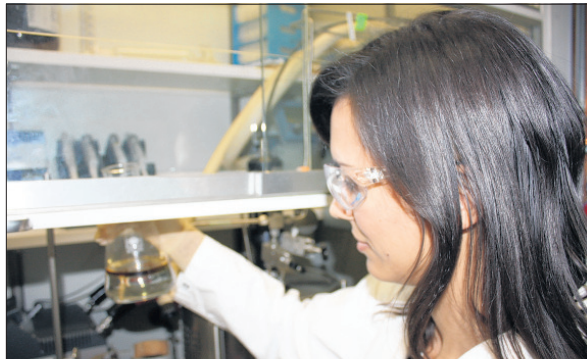
Jost wollte ihre Idee vermarkten. Sie gründete im Februar 2013 mit drei weiteren jungen Fachleuten die Firma DexLeChem GmbH. Das Bundeswirtschaftsministerium (BMWi) unterstützt dies durch ein Forschungstransferstipendium für Hightech-Innovationen. Das Start-up-Unternehmen hat heute acht Beschäftigte.

Die Firma, deren Geschäftsführerin Jost ist, forscht weiter und ist seit Mitte 2013 in der Lage, ein Schlafmittel mit einer temperaturgesteuerten Lösung herzustellen. Hier half das BMWi mit dem „Exist“-Förderprogramm. Sowohl die Wasserverträglichkeit als auch die Rückgewinnung des Katalysators konnten erfolgreich demonstriert werden.

Der neue Ansatz sei in mehrfacher Hinsicht nachhaltig, so Jost. Er schone Ressourcen: „95 % bis 99 % des Katalysators gewinnen wir zurück.“ Und er ließe sich bis zu fünfmal einsetzen. Zudem müssten weniger Katalysatoren über mehrere Synthesestufen mithilfe aggressiver Chemikalien hergestellt werden.

Auch die Gewinnung der Wirkstoffe wird grüner. Jost: „Wir senken den Verbrauch giftiger organischer Lösemittel.“ DexLeChem forscht so lange, bis die katalytische Reaktion in einer ungefährlichen temperaturgesteuerten Lösung abläuft.

Die exakten Versuchsbedingungen hält Jost geheim – Patentträge laufen wie auch erste Verkaufsgespräche mit international tätigen Pharmafirmen. RALPH H. AHRENS



Die Gewinnung von Arzneimittelwirkstoffen werde grüner, sagt Sonja Jost. Die Ingenieurin fand im Labor die Lösemittelgemische, mit denen sich chirale Katalysatoren mehrfach einsetzen lassen. Foto: Ralph H. Ahrens