



Povzetek projekta Po kreativni poti do praktičnega znanja za namen objave in predstavitve na spletni strani sklada.

- 1. Polni naslov projekta: Razvoj sinteze farmacevtske učinkovine**
- 2. V sodelovanju z: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana; Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana; delovni mentor:** dr. Samo Pirc, Vodja oddelka Organske sinteze, Lek d.d., lokacija Mengeš; **pedagoška mentorja:** izr. prof. dr. Marko Anderluh, doc. dr. Janez Mravljak Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani; **sodelujoči študenti:** Gašper Poklukar (FFA), Marko Trampuž (FFA), Matjaž Weiss (FFA), Hermina Hudelja (FKKT).

3. Besedilo:

V okviru projekta smo izvajali raziskave, katerih rezultati so uporabni pri razvoju novih izdelkov v farmacevtski industriji, oziroma v kontroli kakovosti izdelkov v farmacevtski industriji. Praktično delo študentov je bilo usmerjeno v dva tematska sklopa:

- 1) razvoj učinkovitega in robustnega sinteznega procesa za pripravo ciljne farmacevtske učinkovine in nečistot, ki nastajajo pri sintezi le-te in
- 2) razvoj metod za pripravo ustreznih fizikalnih oblik končne učinkovine.

V sklopu prvega sklopa se je problematika nanašala na razvoj novih sinteznih poti za sicer znane zdravilne učinkovine in nečistot, ki nastajajo pri sintezi le-teh. Konkretno se je problem nanašal na praktično izvedbo reakcij po Buchwald-Hartwigu, N-alkiliranja, redukcije oz. reduktivnega aminiranja ter zaključne reakcije dvojne intermolekularne nukleofilne substitucije. Optimizirali smo količine reagentov, katalizatorjev in topil ter razvili postopek sinteze in čiščenja učinkovine, ki ustreza čistoti v skladu z ICH smernicami. Pripravili smo tudi 15 različnih nečistot, ki so bile nujno potrebne za razvoj ustreznih analitskih metod, potrebnih za kontrolo procesa priprave farmacevtske učinkovine in kontrolo same kvalitete farmacevtske učinkovine. Velika večina teh nečistoč so bile povse nove spojine, za katere postopki priprave še niso bili znani. Ugotovljamo, da so bili sintezni postopki ustrezno načrtovani in da so praktično vsi vodili do zelenih produktov.

V sklopu drugega sklopa smo se ukvarjali s problemom pridobivanja ustrezne fizikalne oblike farmacevtske učinkovine, ki je ključna za pravilen in ustrezen profil sproščanja farmacevtske učinkovine iz končne farmacevtske oblike. Izvajali smo študije kristalizacij ali t.i. "particle design" z različnimi topili in pod različnimi temperaturnimi pogoji ter z uvedbo ultrazvoka. Variirali smo tudi hitrost ohlajanja, hitrost vrtenja in



količino farmacevtske učinkovine. S procesom kristalizacije smo dosegli nastanek željenih kristalnih oblik, ki smo jih nato dokazovali z metodami optične mikroskopije in diferenčne dinamične kalorimetrije. Nabor najboljših vrednosti parametrov je bil preverjen tudi v eksperimentu na večji skali na pravi procesni opremi. Ta eksperiment je potrdil, da so bile določene vrednosti posameznih parametrov pravilne, saj se je uspešnost procesa kristalizacije farmacevtske učinkovine bistveno izboljšala v primerjavi s predhodnim postopkom kristalizacij.

Študentje Fakultete za farmacijo in Fakultete za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani so bili neposredno vključeni v industrijsko okolje. Namen projekta je bil večplasten: študentje so s praktičnim delom v industrijskem obratu pridobivali znanje ter izkušnje, ki jih pedagoške institucije ne morejo popolnoma posredovati. Poleg tega so bili vpleteni v dejanski proizvodni proces, ki poteka v industrijskem partnerju. Zato so oziroma bodo rezultati študentskega dela implementirani v končne izdelke industrijskega partnerja, bodisi v obliki razvoja sinteznih postopkov ter analize in karakterizacije dobljenih spojin, bodisi v obliki študij ustreznih fizikalnih oblik (kristalnih oblik), ki bodo vgrajene v končno farmacevtsko obliko. Industrijski partner je pridobil možnost vpogleda v individualne sposobnosti študentov in na osnovi tega možnost njihovo vrednotenje študentov kot kandidatov za kasnejšo zaposlitev v farmacevtski industriji.

Veseli nas, da sta tako akademska ustanova, kakor tudi industrijski partner zelo zadovoljna z rezultati projekta. Zaradi tega se bo projekt nadaljeval in z veseljem pričakujemo nov javni razpis za sofinanciranje projektov »Po kreativni poti do praktičnega znanja«.

4. Priložite fotografijo izdelka oz. končnega produkta, ipd.

Slika enega izmed končnih izdelkov – nečistota kot standard za kromatografske metode za zagotavljanje kakovosti končnega izdelka:



Z VIZIJO ZNANJA

Projekt se izvaja v okviru Operativnega programa razvoja človeških virov za obdobje 2007–2013, 1. razvojne prioritete »Spodbujanje podjetništva in prilagodljivosti ter prednostne usmeritve« 1.3. »Štipendijske sheme«, v okviru potrjene operacije »Po kreativni poti do praktičnega znanja«.