



Masarykova cesta 16, 1000 Ljubljana

T: 01 400 52 00

F: 01 400 53 21

## Povzetek projekta »Sinteze zdravilnih učinkovin«

### 1. PODATKI O OPERACIJI

OPERACIJA (ISARR šifra)	OP13.2.1.8.01.0046
Naziv operacije:	Raziskovalci na začetku kariere-2013-UL FFa-710

### 2. VSEBINSKO POROČILO O OPERACIJI

#### I. Opis operacije

Predmet operacije je bil razvoj procesa sinteze aktivne učinkovine, ki deluje kot agonist serotoninskih receptorjev in SLGT2 inhibitorjev. Oboji izkazujejo velik potencial pri zdravljenju debelosti in diabetesa tipa II. Tekom projekta smo v sodelovanju z industrijo (Lek, d.d.) razvili in potrdili sintezno pot za željeno aktivno učinkovino.

Pri študiju in delu je Lek, d.d. zagotovil dostop do napredne opreme, baze znanja (Novartis Knowledge Center) in pomagal pri vpeljavi koncepta QbD (Quality by Design) v naš proces. Razvili smo robusten in okolju prijazen proces z visoko dodano vrednostjo, ki sledi modernemu regulatornemu konceptu Quality beyond compliance (produkt, ki ne dosega minimalnih standardov, ampak jih presega).

#### II. Doseženi rezultati operacije

Razvoj procesa sinteze aktivne učinkovine za zdravljenje debelosti in diabetesa tipa II je potekal v dveh fazah (I. Študij optimizacije sinteznega procesa in II. Določitev končne kvalitete).

V fazi Ia smo razvili in potrdili 4 sintezne stopnje. V tej fazi nam je prav tako uspelo doseči izkoristke posameznih stopenj > 70 % in doseči več kot 99 % selektivnost. S študijem in evalvacijo kritičnih parametrov smo ne le poiskali rešitve za njihovo kontrolo, ampak smo tudi izboljšali čistost samega produkta in postavili temelje okolju prijaznemu procesu.

V drugem obdobju projekta smo se posvetili raziskavam faz Ic, Id in Ie, tj. izboru in testu surovin različnih proizvajalcev, izvedbi sinteznih postopkov na večji skali (do 1 kg) in pripravi ter optimizaciji fizikalne oblike končne učinkovine.

V posameznih stopnjah sinteze smo testirali surovine do štirih različnih proizvajalcev (t.i. USE teste) ter ovrednotili razmerje med kakovostjo in ceno posameznih surovin različnih proizvajalcev. Na Leku d.d. so se simultano izvajale analize topil uporabljenih v sintezi aktivne učinkovine. V tej fazi smo uspeli z dodatnimi modifikacijami sinteznega postopka v dveh izmed štirih stopnjah sinteze izboljšati izkoristek nad 80% in tako nadgradili rezultate iz Faz Ia in Ib, sicer obravnavane v prvem obdobju raziskovalnega projekta. Posebno pozornost smo posvetili tudi fizikalno-kemijski karakterizaciji prisotnih nečistoč pri uporabi surovin različnih dobaviteljev z namenom določiti cilje v naslednjem obdobju raziskovalnega projekta, ki obsegajo sintezo standardov intermediatov in nečistoč (fazi IIa in IIb).

Sintezne postopke smo nato preizkusili na večji skali, do 1 kg, kar je zahtevalo dodatne modifikacije sinteznega postopka, predvsem s stališča varnosti industrijskega postopka, saj je pri sintezi učinkovine potrebna uporaba snovi, občutljivih na vlago in kisik. S primerno izbiro reakcijskih pogojev, načinom vnašanja reagentov v reakcijsko zmes in nevtralizacijo presežnih občutljivih reagentov pred izolacijo produktov v vsaki izmed štirih stopenj sinteze smo uspešno prenesli novorazviti tehnološki postopek na kilogramsko skalo

V sklopu raziskav v fazi Ie smo začeli z osnovnimi eksperimenti karakterizacije fizikalne oblike končne učinkovine, ki se je izkazala kot optimalna za razvoj končnega zdravila (polimorf, disperzija, adsorbat). Pri tem smo z Lekom d.d. primerjali končne produkte sintez pri katerih smo uporabili surovine različnih proizvajalcev in tako dodatno ovrednotili smiselnost izbora posamezne surovine. Nekatere raziskave (študije stresne stabilnosti fizikalnih oblik) so bile izvedene v Sandozovem laboratoriju v Avstriji (Lek d.d. je hčerinska družba Sandoza). Tovrstne analize so bile nujno potrebne pri pripravi primerne in varne oblike končnega produkta za pacienta. Z analizami smo potrdili ustreznost oblike aktivne učinkovine in določili njeno stabilnost v različnih dozirnih oblikah.

V tretjem obdobju projekta smo se posvetili optimizaciji stopenj v procesu iz prejšnjih razvojnih faz in povečavi sinteze posameznih intermediatov (Id). V laboratoriju potrjena sinteza je bila učinkovito potrjena v povečanem merilu (sinteza 1 kg končne aktivne učinkovine) – faza Id. S tem smo potrdili tehnološko izvedljivost tudi za industrijski nivo proizvodnje zelene molekule. Predvsem sta za industrijskega partnerja zanimivi zadnji dve stopnji sinteze aktivne učinkovine, saj je partner ocenil, da ravno v teh stopnjah lahko pridobimo več različnih oblik zelenega produkta. Tako smo se posvetili študiju procesnih parametrov pri resoluciji in posledični prekrystalizaciji. S spreminjanjem le-teh, smo pripravili ustrezno fizikalno obliko (polimorf) – cilj Ie. Sintetiziran 1 kg aktivne učinkovine je industrijski partner analiziral in ovrednotil ter na osnovi stabilnosti, vpliva na končnega uporabnika, možnosti prijave patenta in navsezadnje tudi stroškovne učinkovitosti, odločil katera polimorfna oblika bo primerna za proizvodni proces in

posledično za končnega uporabnika (cilj Ie). Hkrati je potekal razvoj analitskih metod za intermediate in končno učinkovino, ki jo je raziskovalec razvijal z oddelkom Analitske podpore Razvoja farmacevtskih učinkovin v Leku. Prav tako pa je pripravljajl vzorce intermediatov in nečistot, ki so služili kot analitski standardi – cilja IIa in IIb. S postopnim uvajanjem QbD smo začeli izpolnjevati cilj IID. Za potrebe uspešne implementacije QbD je industrijski partner izobrazil raziskovalca s programsko opremo MODDE in Minitab.

Raziskovalec je po dogovoru med Fakulteto za farmacijo Univerze v Ljubljani in industrijskim partnerjem, Lek d.d., odšel za en mesec, v mesecu novembru 2014, na oddelek Razvoja farmacevtskih učinkovin na Lekovo lokacijo v Mengeš, kjer je spoznaval delo v industrijskem okolju. Lek mu je prav tako omogočil izobraževanje v varnosti pri delu, spoznaval je procese in se seznanjal z različnimi postopki v razvoju – le-ti so standardni v farmacevtski industriji po celem svetu. Prav tako je z napredno opremo in znanjem s tega področja, s katerima razpolaga industrijski partner, lahko še bolj natančno optimiral parametre in tako še bolj približal proces do stopnje prenosa v industrijsko merilo. Z opravljeno študijo parametrov je prav tako opravil že nekaj dela, ki so predvidena v naslednji razvojni fazi, ki jo je predvidel Lek.

Industrijski partner je raziskovalcu poleg opreme in strokovne podpore zagotovil tudi izobraževanje s področja prve pomoči ob industrijskih nesrečah in ga seznanil s proizvodno prakso ter izobrazil na področju veljavnih standardov zagotavljanja ustreznosti in kakovosti.

V četrtem obdobju projekta je raziskovalec nadaljeval s sintezo standardov evidentiranih in definiranih nečistot (IIb) in optimiral proces do te mere, da je primeren za povečavo na pilotnem proizvodnem procesu (IIe). Tako je bil razvit popolnoma varen in robusten proces po zgledu okoljskih standardov. Prav tako se je na osnovi rezultatov pripravila ustrezna dokumentacija (PRORA), kjer je razviti proces natančno opisan, ovrednotena so tveganja in analiza rizikov kakovosti končne farmacevtske učinkovine. Dokument je strogo zaupne narave in je last industrijskega partnerja, saj vsebuje podatke o konkurenčni prednosti pred ostalimi tekmeci v panogi.

Raziskovalec si je z operacijo Raziskovalci na začetku kariere pridobil izkušnje iz industrijskega razvoja in tako nadgrajeval akademsko pridobljeno znanje. S sodelovanjem je razvijal nova znanja, ki jih bo lahko uspešno uporabil pri razvoju svoje nadaljnje kariere poti.

*Projekt se izvaja v okviru Operativnega programa razvoja človeških virov za obdobje 2007 – 2013, 1. razvojne prioritete »Spodbujanje podjetništva in prilagodljivosti prednostne usmeritve« 1.1. »Strokovnjaki in raziskovalci za konkurenčnost podjetij«, v okviru potrjene operacije »Raziskovalci na začetku kariere«.*