

Povzetek

Vse večje zahteve po konkurenčnosti v farmacevtski industriji težijo k nenehni optimizaciji postopkov pri pripravi produktov, saj navedeno lahko pomeni velik prihranek pri pripravi zdravilnih učinkovin. V predloženem doktorskem delu sem tako preučeval encimsko katalizirano reakcijo in z opisom reakcije v obliki kinetičnega modela napravil pomemben korak k optimizaciji celotnega procesa.

V prvem sklopu doktorskega dela sem se osredotočil na izvedbo reakcij med reaktantoma acetiloksiacetaldehid in acetaldehid ter med reaktantoma kloroacetaldehid in acetaldehid z namenom pridobivanja baze eksperimentalnih podatkov, ki bi v nadaljevanju služili kot pomembno orodje pri oblikovanju kinetičnega modela in pridobivanju kinetičnih parametrov. Reakcije sem izvajal ob šaržnem in polšaržnem obratovanju reaktorja ter pri tem zaradi znanega vpliva reaktantov na inaktivacijo encima reaktante v reakcijsko mešanico dodajal tako, da bi bila njihova koncentracija v reakcijski mešanici čim nižja in s tem tudi njihov vpliv na delovanje encima. Potek reakcije sem spremljal s pomočjo plinske kromatografije in preko umeritvene krivulje določal časovni potek koncentracijskih profilov za posamezno opazovano specijo. Pri preučevani encimsko katalizirani reakciji v zaporedni reakciji preko vmesnega produkta nastaja glavni produkt laktol, hkrati pa vzporedno nastaja tudi stranski produkt 6-metil-laktol. Poleg tega ob možnih alternativnih reakcijah, ki jih uporabljeni encim ali možna prisotnost mikroorganizmov zaradi neočiščenosti encimskega lizata lahko katalizirajo, nastajajo tudi ostali, sicer neželeni stranski produkti.

V drugem sklopu doktorskega dela sem pridobljene eksperimentalne podatke ob pomoči reakcijske sheme in znanja o procesu uporabil pri oblikovanju kinetičnega modela in pridobivanju ustreznih vrednosti kinetičnih parametrov. Kinetični model temelji na osnovnih zakonitostih encimsko kataliziranih reakcij, pri čemer sem upošteval, da vezava substratov na encim poteka po načelu naključnega mehanizma. Pri tem sem celotno reakcijo razdelil na tri med seboj povezane korake reakcije, in sicer na reakcijo nastanka vmesnega produkta, reakcijo nastanka glavnega produkta ter reakcijo nastanka stranskega produkta. V fazi matematičnega modeliranja sem uspel doseči zadovoljivo ujemanje eksperimentalnih podatkov z izračunanimi vrednostmi in tako zagotovil veljavnost modela za izmerjeno aktivnost encima tako za reakcijo acetiloksiacetaldehid/acetaldehid, kakor tudi za reakcijo kloroacetaldehid/acetaldehid.

V tretjem, zadnjem sklopu doktorskega dela, sem oblikovani kinetični model z ustreznimi kinetičnimi parametri uporabil pri simulaciji reakcije v polšaržnem, CSTR in PFR reaktorju. Pri tem sem si kot glavni cilj zadal doseganje optimalne koncentracije glavnega produkta laktola, ob hkratni nizki koncentraciji preostalih nastajajočih specij in visokem izkoristku reakcije. Zaradi nastajanja neželenih stranskih produktov sem kmalu ugotovil, da je poleg inaktivacije encima omejitveni dejavnik tudi nastajanje omenjenih stranskih produktov. Na podlagi simulacij sem ugotovil, da se s stališča izvedbe kot najprimernejši način obratovanja ponuja polšaržni reaktor, v primeru kontinuirnega obratovanja pa je CSTR reaktor edina smiselna izbira.

Doktorsko delo predstavlja pomemben in izviren doprinos k znanosti, saj v literaturi ni zaslediti del, ki se ukvarjajo z oblikovanjem kinetičnega modela, kjer v vlogi katalizatorja nastopa encim 2-deoksiriboza-5-fosfat aldolaza, produkt reakcije pa je statinski intermediat.

Ključne besede: statini, encimska biokataliza, 2-deoksiriboza-5-fosfat aldolaza, inaktivacija, kinetični model