

POVZETEK

Kemijska sinteza aktivnih farmacevtskih učinkovin ponavadi vsebuje tudi večkratno vakuumsko uparevanje oziroma koncentriranje intermediatov in končnih produktov z namenom delne ali celotne odstranitve topil oziroma zamenjavo teh z drugimi procesnimi topili. Zaradi dostopnosti opreme (izvajanje kemijskih reakcij, kristalizacij, ekstrakcij...) se največkrat uporablja enostopenjsko vakuumsko uparevanje v reaktorju s hladilnikom in predložko. Kadar se v tehnološkem procesu kot topilo uporablja voda, kot je to v primeru koncentriranja glavnih frakcij Lizinoprila po kolonski kromatografiji, je smiselno zamenjati vakuumsko uparevanje z membranskimi separacijami, npr. reverzno osmozo. To je še posebej smiselno, ko je potrebno uparjati večje količine vode. V določenih primerih se lahko uporablja reverzno osmozo tudi za uparevanje mešanice organskih topil in vode, kar je predstavljeno v magistrskem delu.

Namen magistrskega dela je bil predstaviti razvoj uporabe reverzne osmoze v postopku koncentriranja vodne raztopine Lizinoprila po končani kolonski kromatografiji.

Najprej so predstavljeni rezultati pilotnih eksperimentov. Na podlagi teh rezultatov in poznavanja proizvodnih kapacitet je bil izveden načrt za industrijsko napravo reverzne osmoze. V delu je tako prikazana tudi primerjava med predvidenimi in dejanskimi stroški nabave opreme ter primerjava stroškov opreme za vakuumsko destilacijo in reverzno osmozo.

V zadnjem delu naloge so predstavljeni dejanski obratovalni parametri industrijske naprave v primerjavi med zahtevami in dejanskimi parametri oziroma med pilotnimi in industrijskimi podatki. Pilotni testi so pokazali, da je reverzna osmoza primerna za koncentriranje vodnih faz Lizinoprila. Z uravnavanjem napajalnega tlaka do 35 barov se lahko ves čas koncentriranja vzdržuje hitrost pretoka permeata skozi membrano (fluks) med 25 in 30 l/hm². »Fouling« je minimalen zaradi dobre topnosti Lizinoprila in čistosti glavnih frakcij Lizinoprila. Zadrževanje Lizinoprila na strani koncentrata je več kot 99 odstotno. Začetna koncentracija Lizinoprila v vodni raztopini je bila okoli 2 g/l in končna med 90 in 100 g/l, s čimer smo zmanjšali volumen iz okoli 4000 l na približno 100 l končnega koncentrata. Povprečen pretok permeata je bil med celotnim postopkom koncentriranja okoli 1500 l/h, povprečen fluks pa 25 l/hm². Celotna površina membran je bila 60 m², kar je zadostovalo za predvideno proizvodno kapaciteto Lizinoprila v industrijskem merilu in ob morebitni možnosti povečave predhodnih korakov sinteze.

Nabavni stroški naprave so bili ocenjeni na podlagi nabavnih stroškov podobnih naprav, ki so bile predhodno nabavljene pri različnih proizvajalcih. Ti stroški so bili ocenjeni med 70.000 in 80.000 USD, kar je v primerjavi z nabavo novega vakuumskega uparjalnika veliko manj, če ta znaša med 150.000 in 200.000 USD. Končna cena nabavljene naprave reverzno osmozo je bila približno 40 odstotkov višja od predvidene cene, ki je znašala 115.000 USD, vendar gre še vedno za nižjo ceno, kot pri nabavi vakuumskega uparjalnika.

Poleg investicijskih stroškov je predstavljena tudi primerjava stroškov energije in zamenjave membran. Stroški energije za koncentriranje ene šarže Lizinoprila, velikost okoli 100 kg, znašajo 1,9 USD (0,23 centov/kg Lizinoprila), medtem ko bi stroški s klasičnim vakuumskim uparevanjem znašali okoli 55,5 USD (6,8 USD/kg Lizinoprila). Če primerjamo razliko v ceni energije in upoštevamo letno proizvodnjo Lizinoprila, vidimo, da je prihranek pri energiji ogromen.

Glede na pretekle izkušnje so stroški menjave membran na letni ravni ocenjeni na vrednost med 600 in 1000 USD, kar je dejansko odvisno od pogostosti menjave membran. Predvidena življenjska doba membran je ob rednem delovanju in čiščenju približno 2 do 3 leta.

V magistrskem delu obravnavam tudi povračanje permeata nazaj v tehnološki postopek s čimer sem potrdil literaturne podatke za prepustnost acetonitrila in amoniaka preko membran za reverzno osmozo. S ponovno uporabo permeata smo zmanjšali obremenitev okolja in posledično znižali stroške proizvodnje končnega produkta.

Ustreznost in učinkovitost naprave je bila potrjena tudi z izvedbo tehnološke validacije. Naprava je delovala brez večjih tehničnih problemov in nepredvidenih vzdrževalnih del.

Glede na predstavljene rezultate uporabe reverzne osmoze v procesu proizvodnje Lizinopрила, to je koncentriranja Lizinopрила namesto vakuumskega uparjanja, je bilo delo izvedeno strokovno. Reverzna osmoza se je izkazala kot ustrezna tehnološka rešitev in primerna alternativa vakuumskemu uparjanju.