

Povzetek

Razvili smo ekonomičen in učinkovit proizvodni postopek enantioselektivne sinteze esomeprazola z encimsko katalizirano reakcijo oksidacije pimetazola v esomeprazol ter kristalizacijo esomeprazol magnezijeve soli v obliki dihidrata z določeno vsebnostjo R izomere. V doktorski nalogi smo definirali najpomembnejše dejavnike in parametre, ki vplivajo na učinkovitost proizvodnega postopka sinteze esomeprazola z encimsko katalizirano reakcijo ter na kakovost končnega proizvoda. Uskladili smo razmerje reagentov ter fizikalno-kemijske pogoje, kot so dovajanje in koncentracija kisika, velikost delcev substrata in proizvoda, homogenost reakcijske mešanice, preprečevanje penjenja, vrednost pH in konfiguracijo reaktorjev, vključno z mešali. Proces, ki smo ga razvili, je kompleksen, saj obsega kombinacijo kemijskih in encimsko kataliziranih reakcij ter različne tehnološke prijeme za zagotavljanje učinkovite izmenjave snovi. Sodi med največje izzive na področju industrijske aplikacije biokatalize, saj vključuje sočasno usklajeno delovanje treh encimov, regeneracijo kofaktorja v reakcijski mešanici, ki je relativno gosta suspenzija, nasičena s kisikom, dušikom in hlapi topil. V razvitem procesu smo združili vse potrebne attribute in parametre, s katerimi smo po eni strani z intenzivnim mešanjem zagotovili fizikalno-kemijske pogoje za delovanje encimskega sistema, po drugi strani pa preprečili denaturacijo encimov kot posledico penjenja in uspešno zaključili prenos v proizvodnji postopek. Kritični parametri vodenja pa so bili zračni tlak, režim mešanja ter vrednost pH. Z optimizacijo spremenljivk smo dosegli vsaj 96 % pretvorbo v manj kot 24 urah, kar je v skladu z našimi cilji glede ekonomičnosti postopka.

V končni stopnji kristalizacije esomeprazol magnezijeve soli dihidrata smo raziskali kritične parametre za zagotavljanje ustrezne kvalitete materiala. Med kvalitativnimi parametri smo se osredotočili na kristalizacijo (R)-izomere in zagotavljanje ustreznega polimorfa. Preverili smo vpliv prisotnih soli, koncentracije (R)-izomere in učinkovine, topilni sistem, mešanje ter sušenje na potek in hitrost kristalizacije (R)-izomere ter na kvaliteto končne učinkovine. Z matematičnim modelom populacijskih bilanc smo popisali postopek kristalizacije R izomere.

Ključne besede: substrat pimetazol, encimatska reakcija oksidacije, učinkovina esomeprazol, industrijski reaktor z goščo, zaključni proces kristalizacij