

POVZETEK

Optimizacija kristalizacije aktivnih farmacevtskih učinkovin s pomočjo uporabe in-situ analitskih tehnik

Proces pridobivanja zdravilne učinkovine tikagrelor je kompleksen in sestavljen iz več sinteznih stopenj, procesa kristalizacije za kemijsko čiščenje produkta v predzadnji stopnji in rekristalizacije za načrtovanje ustreznih fizikalnih lastnosti produkta v zadnjem procesnem koraku. Poznavanje, razvoj in načrtovanje procesa kristalizacije je ključnega pomena z vidika zagotavljanja konsistentnih lastnosti produkta tako kemijskih kot fizikalnih, med katere spadajo kristalna oblika (polimorfizem), oblika delcev (morfologijo) in velikost delcev. Izzivi optimizacije procesa kristalizacije predstavljajo tudi filtracija suspenzije, sušenje produkta, zagotavljanje izkoristka procesa, stabilnost produkta in možnost povečave procesa na pilotni ali industrijski nivo. Cilj in namen raziskovalnega dela je povezati teoretične osnove kristalizacije z eksperimentalno izvedbo in optimizirati, definirati ter variirati procesne parametre kristalizacije tako, da je že v predzadnjem procesnem koraku, to je v stopnji kemijskega čiščenja, v izbranem sistemu topila in protitopila, pridobljen produkt zdravilne učinkovine tikagrelor, ki je zanimiv s stališča ustreznih fizikalnih lastnosti. Za optimizacijo kristalizacije, vodenje ter načrtovanje kristalizacijskega procesa in s tem manipulacijo lastnosti produkta skozi proces nukleacije in rasti kristalov v predzadnji procesni stopnji, kar se odraža tudi v izboljšanju stroškovne učinkovitosti procesa, je bila pripravljena topnostna krivulja zdravilne učinkovine tikagrelor v izbranem sistemu topila in protitopila ter fazni diagram kristalnih (polimorfnih) oblik, ki podaja enantiotropna razmerja med njim, določa točke prehajanja in stabilnost pri določenih temperaturah. Ovrednoteni so bili ključni procesni parametri, ki vplivajo na vodenje procesa spontane kristalizacije, kristalizacije s cepljenjem raztopine in kristalizacije z uvedbo ultrazvoka ter predstavljene prednosti in slabosti vsake od njih. Poudarek je bil pripraviti produkt čiste polimorfne oblike, predvsem favorizirane polimorfne oblike II ali čiste polimorfne oblike I ali III, ki bi vstopala kot surovina v nadaljnji proces rekristalizacije. Polimorfni obliki I in III sta bili pripravljene s spontano kristalizacijo, kjer je nukleacija sprožena na nekontroliran način. Priprava polimorfne oblike III s spontano kristalizacijo je časovno dolgotrajen proces. Polimorfna oblika II s spontano kristalizacijo ni bila pripravljena. Produkt, pripravljen s spontano kristalizacijo, lahko ima neželene, od eksperimenta do eksperimenta različne, neponovljive fizikalne lastnosti. Produkt, pripravljen s kristalizacijo s cepljenjem, je bil ustrežnejši, saj so bile pripravljene vse tri polimorfne oblike, s široko porazdelitvijo delcev in visokim deležem aglomeracije, zato je bila dodatno vpeljana, energijsko in časovno potratna, operacija mletja. S kristalizacijo z uvedbo ultrazvoka so bile pripravljene vse tri polimorfne oblike zdravilne učinkovine tikagrelor v krajšem času, kot pri konvencionalni kristalizaciji s cepljenjem ali spontani kristalizaciji. Pripravljen je bil produkt ustrezne kakovosti, z ožjo porazdelitvijo velikosti delcev, uniformnejšo morfologijo in zmanjšanim deležem aglomeracije. Kristalizacija z uvedbo ultrazvoka signifikantno vpliva na prenasičenje, nukleacijo, rast kristalov in čas proizvodnje. Kristalizacija z uvedbo ultrazvoka lahko zamenja kristalizacijo s cepljenjem in deaglomeracijo, zato ni potrebe po pripravi, analizi in shranjevanju cepiča. Z razvojem, načrtovanjem, optimizacijo kristalizacije in procesnih

parametrov ter pridobljenim znanjem, je bila uspešno pripravljena zelena polimorfna oblika II že v predzadnji procesni stopnji, brez dodatne operacije mletja in deaglomeracije. Zadnja procesna stopnja, namenjena pripravi ustreznih fizikalnih lastnosti, ni več nujna. Rezultat raziskovalnega dela je robustna, obvladljiva, optimizirana in kontrolirano vodena kristalizacija, ki zagotavlja ponovljive fizikalne lastnosti produkta zdravilne učinkovine tikagrelor in predstavlja možnost uspešnega prenosa procesa kristalizacije na pilotni in industrijski nivo. Izboljšana stroškovna učinkovitost izdelave zdravilne učinkovine zagotavlja boljšo konkurenčnost na trgu, bolniku pa omogoča cenovno ugodnejše kot tudi varno, kakovostno in učinkovito zdravilo.

Ključne besede: Zdravilna učinkovina tikagrelor, kristalizacija, polimorfna oblika, morfologija, velikost delcev