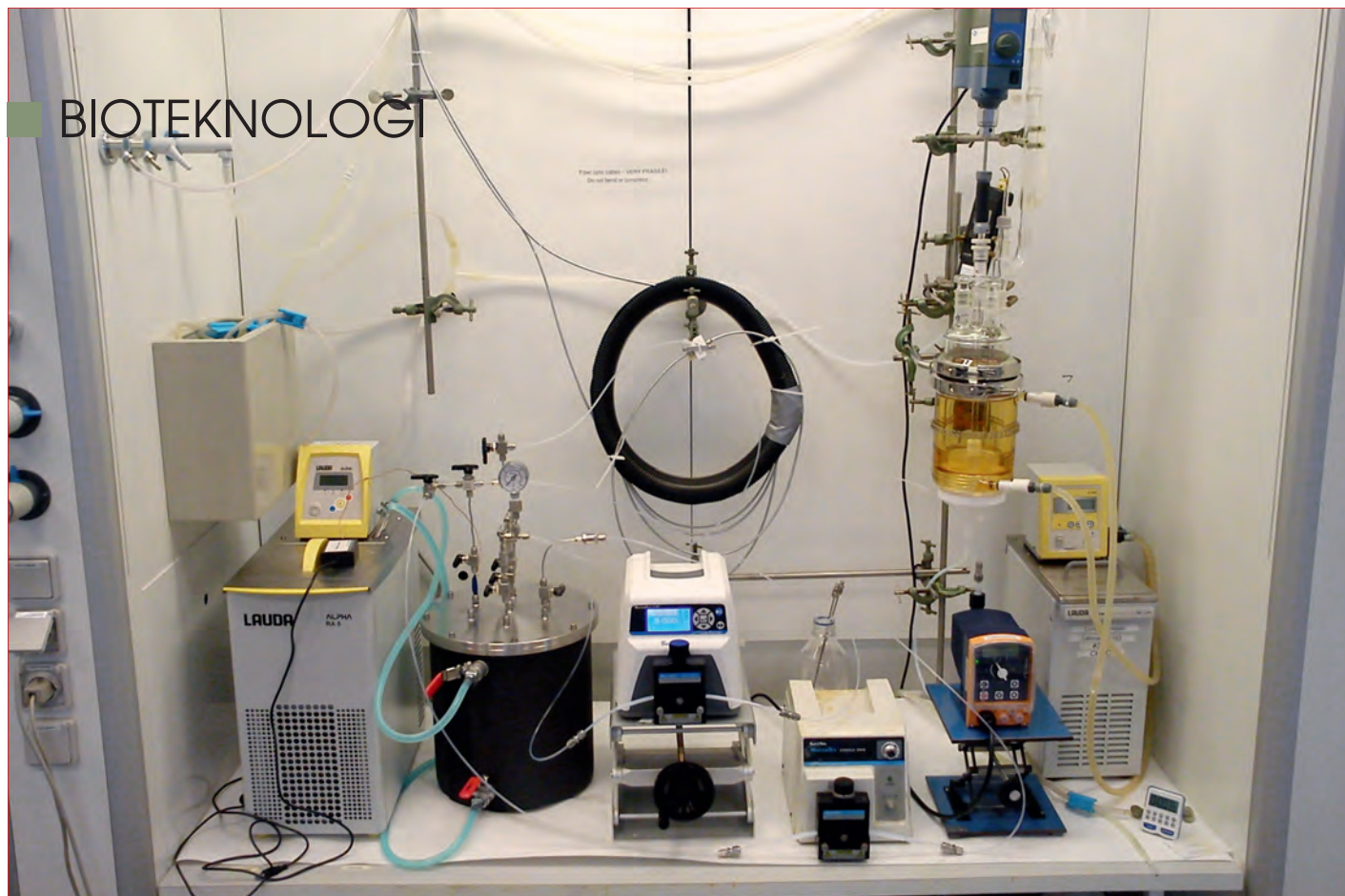




Kontinuerlig lægemiddelproduktion af små molekyler via organisk syntese

DTU Kemiteknik har siden 2008 arbejdet sammen med H. Lundbeck A/S om at udvikle og skalere processer til kontinuertlig produktion af lægemidler via organisk syntese. Det har resulteret i udvikling af miniskala-reaktorer, der mindsker problemer med partikler og suspensioner.

Af Albert E. Cervera-Padrelli¹, Tommy Skovby², Søren Kiil¹, Krist V. Gernaey¹
¹Institut for Kemiteknik, DTU, ²H. Lundbeck A/S

Mange lægemidler er relativt små molekyler. Traditionelt er disse molekyler blevet fremstillet ved organisk-kemisk syntese i fastlagte batchprocesser med få onlinemålinger og relativt få aktive regulerings-sløjfer. Batchproduktion har mange fordele, som f.eks. høj fleksibilitet: batchudstyret kan bruges til fremstilling af flere produkter. Desuden er der gennem årene blevet opbygget stor erfaring med batchproduktionsprocesser. Desværre er der også et antal ulemper forbundet med batchproduktion: typisk håndterer man relativt store mængder af kemikalier ad gangen, og det indebærer en sikkerhedsrisiko. Størrelsen af en batchreaktor – ofte et par m³ – betyder også, at det ikke altid er muligt

at opnå en god blanding af reaktorindholdet, og det kan resultere i hot spots og dannelse af urenheder.

Lægemiddelindustrien har i det seneste årti investeret relativt mange ressourcer i at undersøge nye produktionsmetoder. Kontinuertlig produktion af lægemidler opfattes i stigende grad som et godt alternativ til traditionel produktion i batchreaktorer. En stor fordel ved kontinuertlig produktion er, at der håndteres relativt små mængder kemikalier ad gangen. Regulering af kontinuerlige processer er relativt nemt, og der åbnes op for kontinuert overvågning af produktets kvalitet ("real-time release"-konceptet [1]) med direkte eller indirekte onlinemålinger af kritiske procesvariable. I batchproduktionsprocesser bliver produktkvalitet typisk målt ved tidskrævende laboratorieanalyser. Forskning i kontinuerlige produktionsprocesser har f.eks. resulteret

◀ Figur 1. Reaktoropstilling på DTU Kemiteknik af en kontinuerlig Grignard-alkylering. Produktstrømmen, dannet i en filterreaktor (til højre på billedet), sendes ind i en "side-entry" røreaktor (til venstre på billedet) for at fuldføre reaktionen. Produktstrømmen af denne reaktor føres igennem en flowcelle (i midten af billedet), hvor NIR-transmissionsmålinger udføres. Fiberoptiske kabler er forbundet med flowcellen, og leder signalet målt på det ufortyndede væskeflow til et spektrometer uden for stinkskebet.

i udvikling og etablering af mikroreaktorer til kontinuerlig organisk syntese og oprensning af lægemidler [2-4]. Håndtering af væskestrømme med store mængder partikler er stadigvæk en af de store udfordringer i mikroskala-reaktorer. DTU Kemiteknik har siden 2008 arbejdet sammen med H. Lundbeck A/S inden for udvikling og skalering af processer til kontinuerlig produktion af lægemidler via organisk syntese [5]. Dette samarbejde har resulteret i udvikling af miniskala-reaktorer, der skal mindske problemer med partikler og suspensioner.

Overvågning og regulering af en kontinuerlig Grignard-alkylering

In-line nær-infrarød (NIR) spektroskopi er blevet anvendt til overvågning af en kontinuerlig syntese (figur 1) af et intermediært produkt i produktionen af et aktivt stof (API). Syntesereaktionen er en Grignard-alkyleringsreaktion. På den ene side forventes det, at reaktionen mellem ketonsubstrat og allylmagnesiumchlorid kan danne

store mængder af urenheder, hvis der tilsættes for meget Grignard-reagens, dvs. hvis den støkiometriske ratio mellem substrat og allylmagnesiumchlorid overskrides. På den anden side giver det heller ikke nogen mening at tilsætte for lidt allylmagnesiumchlorid, fordi udbyttet dermed nedbringes. Derfor er præcis dosering af substrat og allylmagnesiumchlorid nødvendig. Der er udviklet en fremadkoblet-tilbagekoblet reguleringsløkke for at holde processen tæt på den støkiometriske ratio mellem begge stoffer. Denne reguleringsløkke er nøglen til udvikling af en fuldautomatisk proces. Den tilbagekoblede regulering bruger NIR-transmissionsmålinger i en lille flowcelle (V=50 mikroL). NIR har en stor fordel i sammenligning med arbejdsintensive offline HPLC-målinger, fordi de kan foregå uden fortynding af væsken, som pumpes igennem flowcellen. En robust PLS (projection to latent structures) model er udviklet til bestemmelse af koncentrationen af ketonsubstratet i opløsninger med et bredt spektrum af alkoxide produktkoncentrationer.

Arbejde med miniskala hydrofob membranseparator

Kontinuerlig hydrolyse af et intermediært produkt i produktionen af et aktivt stof (API) og efterfølgende væske-væske-separation af de resulterende organiske og vandfaser er udført i en enkel PTFE-røreaktor forbundet med en miniskala hydrofob membranseparator. Et alkoxidprodukt, resultatet af en kontinuerlig Grignard-reaktion i tetrahydrofuran (THF), reagerede med syrligt vand og dannede en organisk fase og en vandfase, som er delvist blandbart og indeholder Mg-salte. Selvom THF og vand er delvist blandbart, var det muligt at separere faserne vha. en PTFE-membran med et aktivt areal af 28 cm² (figur 2, side 20). Strømningshastigheder op til 40 mL/min blev ►



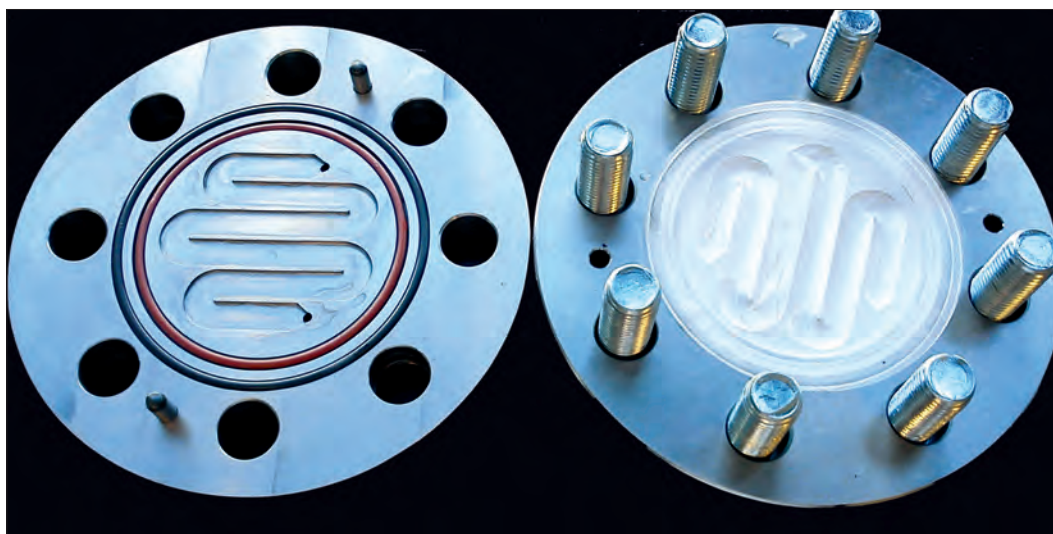
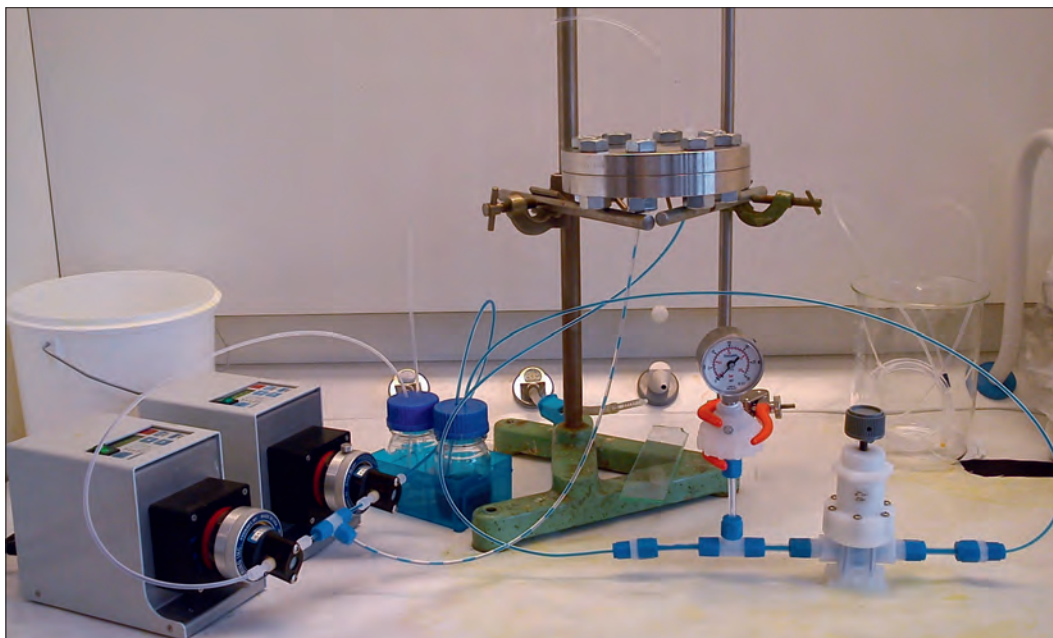
FREMGANG? DENNE VEJ.

Vi giver ikke op, før vi har fundet den bedste vej fremad for hver eneste kunde. Vi er strategiske rådgivere for nogle af verdens mest fremgangsrige virksomheder. Vi giver klare og tydelige råd, og vi står inde for dem. Vi er 300 medarbejdere, heraf 160 konsulenter inden for immaterialret, fordelt på 13 kontorer i Danmark, Sverige og Tyskland. Kontakt os, hvis vi skal hjælpe dig. www.awapatent.com

AWAPATENT
INTELLECTUAL PROPERTY FOR BETTER BUSINESS

Sidsel Hauge er European Patent Attorney og ekspert inden for life science og kemi.

Figur 2.
Øverst: Kontinuerlig væske-væske-separation vha. en PTFE-membranseparator. Som et eksempel opnås segmenteret flow ved at blande toluen (gennemsigtigt) og vand (blå farve). Blandingen pumpes ind i membranseparatoren, og en perfekt separation af begge faser opnås for høje flowhastigheder (op til 80 mL/min, maks. flowhastighed af pumpen).
Nederst: To plader skrues sammen og danner en separator. Vandfasen kan ikke komme forbi den hydrofobe PTFE-membran, den organiske fase kan godt.



opnået. For en blanding af vand og toluen, et mindre udfordrende system, blev der opnået en strømningshastighed på op til 80 mL/min.

Overfladespændingsdrevet væske-væske-separation blev også analyseret ved kritisk evaluering af forskellige design. Det blev påvist, at en mikroporøs membran til væske-væske-separation kan virke effektivt i et meget stort område ift. andre separationsenheder. Det skyldes et højt kapillærtryk (Laplace tryk) kombineret med et stort antal porer pr. arealenhed, hvilket resulterer i et lavt trykfald.

Det kan konkluderes, at membranbaseret væske-væske-separation i miniskala har potentialet til at blive til en standard enhedsoperation til kontinuerlig fremstilling af lægemidler.

Fremtiden

Forskning i alternative produktionsteknikker – f.eks. kontinuerlig produktion – og PAT (Process Analytical Technology [1]) skal i første omgang ses som en mulighed for at skabe vækst og bibeholde højtteknologiske arbejdspladser i Danmark. Hvis der i fremtiden skal produceres lægemidler i Danmark, skal produktionsprocesserne optimeres, f.eks. via introduktion af kontinuerle produktionsteknikker. Her i artiklen er det illustreret med to eksempler. Men i praksis er der brug for langt flere kontinuerlige enhedsoperationer, som kan kombineres på en fleksibel måde, ligesom Legoklodser. Denne

fleksibilitet er nødvendig for at kontinuerlig produktion bliver til et konkurrencedygtigt alternativ til batchreaktorer, fordi den vil tillade at omstille produktionen ligesom ved en batchreaktor. H. Lundbeck A/S og DTU Kemiteknik arbejder derfor videre på udvikling af flere kontinuerlige enhedsoperationer.

E-mail-adresse

Krist V. Gernaey: kvg@kt.dtu.dk

Referencer:

1. Gernaey K.V., Sin G., Eliasson Lantz A., Woodley J.M., Gani R. and Dam-Johansen K. (2009) Lægemiddelproduktion – brugen af modellering og PAT. Dansk Kemi, 90(4), 22-24.
2. Roberge D.M., Ducry L., Bieler N., Cretton P. and Zimmermann B. (2005) Microreactor technology: a revolution for the fine chemical and pharmaceutical industries?. Chemical Engineering & Technology, 28, 318-323.
3. Kralj J.G., Sahoo H.R. and Jensen K.F. (2007) Integrated continuous microfluidic liquid-liquid extraction. Lab on a Chip, 7, 256-263.
4. Hartman R.L., Naber J.R., Buchwald S.L. and Jensen K.F. (2010) Multistep microchemical synthesis enabled by microfluidic distillation. Angewandte Chemie International Edition, 49, 899-903.
5. http://www.dtu.dk/upload/dtu%20kommunikation/dynamo/dynamo_15/medicinfabrikpaenmeter.pdf