

Ocena potencjału ekstruzji dwuślimakowej jako ciągłej i skalowanej metody syntezy mechanochemicznej substancji aktywnych farmaceutycznie

Produkcja leków w oparciu o zasady „Zielonej Chemii” stała się przedmiotem zainteresowania przemysłu farmaceutycznego z powodu znacznego wpływu tradycyjnej syntezy leków na środowisko naturalne. Negatywne efekty środowiskowe są wynikiem wykorzystania w procesie wytwarzania i oczyszczania substancji czynnych znacznych ilości rozpuszczalników, które stanowią problem pod względem bezpieczeństwa i utylizacji. Ograniczenie lub rezygnacja z ich stosowania w procesie produkcji leków może znacząco wpłynąć na zredukowanie liczby i ilości zanieczyszczeń generowanych przez przemysł farmaceutyczny.

Mechanochemia medyczna to termin opisujący nowe podejście do syntezy leków, w którym wykorzystuje się zjawisko absorpcji energii mechanicznej. Prowadzona w ten sposób produkcja może odbywać się bez dodatku rozpuszczalników, pozwala na ograniczenie ilości generowanych zanieczyszczeń i poprawę bezpieczeństwa prowadzonych procesów. Ponadto, często obserwuje się skrócenie czasu syntezy względem syntez rozpuszczalnikowych bez konieczności stosowania podwyższonej temperatury w trakcie procesu, co korzystanie wpływa na jego bilans energetyczny.

Główny kierunek rozwoju mechanochemii medycznej stanowi obecnie poszukiwanie sposobów syntezy znanych cząsteczek, które do tej pory były otrzymywane wyłącznie na drodze syntezy rozpuszczalnikowej. W tym celu najczęściej wykorzystuje się metodę mielenia w młynach kulowych. Wyzwanie stanowi jednak przeniesienie syntez mechanochemicznych prowadzonych na małą skalę z użyciem metod produkcji seryjnej (tj. młynów kulowych) do produkcji prowadzonej w skali przemysłowej. Metod mechanochemiczne, które mogą być wykorzystane w przemysłowej syntezie leków powinny umożliwiać łatwe zwiększenie skali prowadzonej syntezy jak i jej prowadzenia w trybie ciągłym. Do takich metod należy ekstruzja dwuślimakowa. Pomimo szerokiego zastosowania tej techniki w innych dziedzinach i gałęziach przemysłu, wiedza na temat możliwości wykorzystania procesu ekstruzji do syntezy substancji czynnych jest ograniczona, przede wszystkim z powodu niedostatecznego zrozumienia mechanizmów i reakcji które zachodzą *in-situ* w trakcie tego procesu.

Celem proponowanego projektu jest przełożenie reakcji syntezy leków modelowych, które zostały już wcześniej zsyntetyzowane w młynie kulowym, na warunki ekstruzji dwuślimakowej a następnie ocena jak zmiana wybranych parametrów kluczowych wpływa na jakość otrzymywanego leku. Taka optymalizacja ekstruzji w procesie syntezy leków jest szczególnie istotne zagadnienie z punktu widzenia wytwarzania produktów leczniczych wysokiej jakości.

Planowane badania obejmą syntezę czterech modelowych leków w młynie kulowym i ekstruderze dwuślimakowym, systematyczną optymalizację parametrów procesowania podczas ekstruzji oraz charakteryzację produktów końcowych wraz z produktami pośrednimi (*in-process* oraz *in-situ*). Wynikiem prac będzie wskazanie kluczowych parametrów dla prowadzenia wydajnej syntezy ciągłej w celu otrzymywania substancji czynnych o wysokiej czystości oraz określenie stopnia redukcji śladu środowiskowego prowadzonych procesów. W tym celu wykonane zostaną obliczenia wskaźników „Zielonej Chemii” takich jak m.in. *E-factor*.

Dla zapewnienia możliwości szerokiego wykorzystania pozyskanej wiedzy w innych obszarach chemii, modelowe syntezy zostały wybrane w oparciu o różne mechanizmy reakcji chemicznych. Dodatkowo, wytypowane leki stanowią jedne z najczęściej ordynowanych preparatów przeciwbólowych i hipotensyjnych na świecie, o dużym znaczeniu klinicznym, a ich produkcja przemysłowa przekracza 100 000 ton rocznie.

Powyższy projekt stanowi odpowiedź na rosnącą potrzebę wprowadzania metod zrównoważonej produkcji wielkoskalowej. W przemyśle farmaceutycznym poznanie specyfiki prowadzonych procesów jest szczególnie istotne ze względu na możliwość pojawienia się szkodliwych zanieczyszczeń oraz konieczność zapewnienia dostępu pacjentom do produktów leczniczych wysokiej jakości. Co więcej, projekt odpowiada na wyzwanie, z którym mierzymy się ostatnio w UE, tj. braku leków. Kraje europejskie potrzebują systemu lokalnego „zielonego” wytwarzania leków, ponieważ koszty środowiskowe obecnych rozwiązań opartych na rozpuszczalnikach są niedopuszczalne. Dlatego też ekstruzja dwuślimakowa, jako proces pozbawiony udziału rozpuszczalników, możliwy do dostosowania do skali przemysłowej i działający w trybie ciągłym, jest świetnym kandydatem jako reaktor chemiczny nowej generacji.