

Primjena znanstvenih istraživanja u industrijskoj proizvodnji djelatnih tvari unutar PLIVE Hrvatske

E. Meštrović*

PLIVA Hrvatska d. o. o.

Istraživanje i razvoj TAPI

Prilaz baruna Filipovića 25, 10 000 Zagreb

U jednakoj mjeri u kojoj je raznolika i kompleksa industrijska proizvodnja u istoj mjeri je raznolika i multidisciplinarna primjena znanstvenih rezultata i spoznaja unutar PLIVE. Unutar kompanije postoje dvije glavne grane na kojima se temelji proizvodnja. Jedna od njih je proizvodnja konačnih doziranih oblika (ljeikovitih pripravaka) u raznim oblicima (tablete, sirupi, injekcije i slično). Druga grana proizvodnje temelji se na pripremi djelatnih ljeikovitih tvari. Premda su u svim segmentima proizvodnje u PLIVI kemija i kemijsko inženjerstvo zastupljeni i ugrađeni u svim segmentima, u području proizvodnje djelatnih tvari ta su područja okosnica priprave, razvoja i znanstvenih istraživanja.

Bilo koja proizvodna organizacija koja nastoji zadržati i proširiti poslove mora neprekidno unapređivati proizvodnju, vlastite procese i primjenjivati nova znanstvena i tehnološka rješenja. S druge strane malo je tvrtki koje se mogu pohvaliti da je u osnutku njihova istraživanja i razvoja sudjelovao dobitnik Nobelove nagrade. Upravo na tu činjenicu iznimno su ponosni svi istraživači i djelatnici PLIVE, a posebice segmenta istraživanja i razvoja. Profesor Vladimir Prelog prije više od 65 godina započeo je istraživanja u suradnji s tadašnjim djelatnicima Kaštela, male tvrtke koja je prethodnik danas svjetski poznate PLIVE. U tim danima kada su otkriveni osnovni principi organske kemije, naš profesor Prelog jasno pokazuje kako farmaceutska tvrtka ne može postojati bez njegovanja vlastitog istraživanja kao temeljnog zaloga razvoju novih lijekova. Jednako kao što se u proizvodnji primjenjuju vlastita istraživanja tvrtka mora biti spremna za primjenu istraživanja iz dostupne znanstvene i stručne literature. Svaki dan objavljuju se deseci znanstvenih radova u kojima autori ukazuju na nove mogućnosti, predlažu nove smjerove istraživanja, nove zakonitosti te predstavljaju nove uređaje i tehnologije. Većina od tih radova neće rezultirati primjenom, proizvodom ili uređajima koji će doći do proizvodnih linija, ali određen broj zasigurno hoće. Bitno je prepoznati koji smjerovi vode prema industrijskoj primjeni.

U PLIVI u području proizvodnje djelatnih tvari sve počinje sintezom organskih spojeva što znanstvene spoznaje iz područja organske sinteze stavlja u ishodište primjene i unapređenja. Kemijska promjena razmatra se s mnogo aspekata, od razmatranja mehanizama kemijske promjene, kao i različitih čimbenika koji na nju utječu. Te spoznaje pripadaju području fizičko-organske kemije koje omogućuju da se inicijalni reakcijski parametri valjano odaberu. U nastavku slijede proučavanje i primjene spoznaja o kinetičkim i termodinamičkim parametrima.

Vrlo velik utjecaj na procese tijekom kemijske promjene ima primjena različitih katalizatora tj. homogene i heterogene katalize, što daje mogućnost da se određene kemijske promjene provedu tako da daju dobre prinose i uz što manje srodnih spojeva. Radi toga ovo je također područje koje se primjenjuje u PLIVI u industrijskim mjerilima.

Drugu važnu okosnicu čini primjena najnovijih dostignuća u području analitičke kemije. Za osiguravanje kvalitete proizvoda kao i za usmjeravanje kemijskih procesa u željenom smjeru moraju se primijeniti analitičke metode koje omogućuju praćenje i kontrolu reaktanata, produkata, produkata paralelnih reakcija, kao i spoje-

va koji nastaju razgradnjom produkata. U posljednjih nekoliko godina sve se više govori o kontroli kemijskih promjena na način da se mogu odrediti spojevi iz navedenih skupina u udjelu reda veličine 10^{-6} . Određivanje molekulske strukture uporabom NMR-spektroskopije i MS-a standardi su koje se bespogovorno primjenjuju. Analitička kemija u području farmaceutske industrije sve više se poravnava sa zahtjevima koji su prisutni u forenzici, tj. svodi se na analizu tragova. Primjerice ako se upotrebljava određeni katalizator, elementarna analiza koja se provodi primjenom tehnike ICP određuje udjele metala u području 1 – 10 ppm i na taj način potvrđuje da u ljeikovitom pripravku nema niti tragova elemenata kao što su platina ili paladij.

S obzirom na to da je izolacija ljeikovitih tvari u obliku kristala prisutna u svakom proizvodnom procesu, s tim je povezana potreba za razumijevanje i primjenu saznanja iz područja kristalnog rasta i kristalizacije. To je prije svega spoznaja o nukleaciji te parametrima koji su ključni za ovu pojavu.

Tu se u jednakoj mjeri isprepliću primjene spoznaja iz ovog područja s raznorodnim fizikalno-kemijskim postupcima istraživanja. S obzirom na to da kristalna struktura određuje svojstva materijala, primjenjuju se spoznaje iz kristalografije s da se odrede kristalna i molekulska struktura. Istraživanje postojanosti izoliranih materijala obavlja se razlikovnom pretraženom kalorimetrijom. Budući da za određeni kemijski spoj postoji više načina na koji se udružuju molekule u čvrstom stanju, potrebno je iskoristiti spoznaje u svih oblicima čvrstog stanja i vlastitu proizvodnju usmjeriti prema obliku koji je postojan i prihvatljiv za primjenu u dodirnom obliku.

U zadnjim etapama istraživanja slijedi potvrđivanje svih relevantnih parametara koji se ispitivani tijekom razvoja procesa. Od velikog broja parametara (ponekad se u ispitivanje uključuje nekoliko desetaka) odabiru se kritični. Ti parametri tj. njihova varijabilnost ima najviše utjecaja na atribut kvalitete proizvedene djelatne tvari. Pored kvalitete proizvoda procesni parametri moraju biti odabrani na način da vođenje procesa unutar odabranih vrijednosti omogućuje izvedbu procesa u industrijskim razmjerima. Ne manje važan je element sagledavanja obrade i recikliranja tvari koja zaostaje u procesu. Cilj je u industrijskom mjerilu primijeniti proces koji je usklađen s principima zelene kemije. U ovom dijelu istraživanja i razvoja vrijedi još jednom provjeriti je li u potpunosti istražen eksperimentalni prostor, u čemu pomažu metode statističkog planiranja pokusa te drugi postupci matematičkog modeliranja. U tome segmentu istraživanja sudjeluju znanstvenici i suradnici koji rade u pilotnim postrojenjima istraživanja i razvoja u kojem se postiže sinergija kemijskog inženjerstva, organske i analitičke kemije te razumijevanja svojstva materijala korištenjem raznorodnih fizičko-kemijskih metoda i postupaka.

Primjena znanstvenih istraživanja u PLIVI ne prestaje trenutkom kada se proizvod iz znanstvenih laboratorija i pilotnih postrojenja transferira u proizvodnju. Kroz čitav životni ciklus proizvoda nastoje se primijeniti nova saznanja do kojih su došli istraživači u PLIVI ili onih koji su objavljeni u literaturi. Najbolji primjer koji podupire taj koncept je azitromicin, molekula koja se proizvodi u PLIVI već više od dvadeset godina i koja nudi mogućnost stalnog istraživanja i unapređenja procesa proizvodnje i primjenu novih tehnologija što se u praksi provodi u proizvodnji i istraživanju i razvoju djelatnih tvari.

* Prof. dr. sc. Ernest Meštrović, viši direktor Istraživanja i razvoja TAPI, e-pošta: ernest.mestrovic@pliva.hr