

# ENDÜSTRİYEL İLAÇ SENTEZİ TASARIMI

Doç. Dr. Mehmet Alp

Kimyasal süreç araştırma ve geliştirme çalışmalarında son altmış yılda büyük ölçüde gelişim sağlanmıştır.

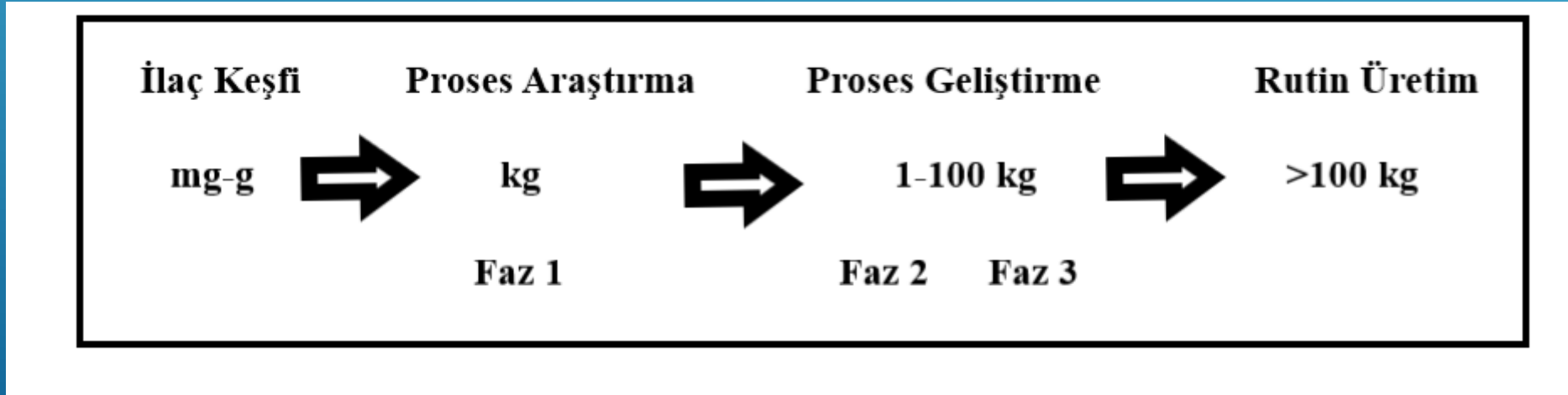
1950'lerin başlarında ölçek büyütmeyle ilişkin yukarıdaki açıklamada, güvenlik hususları, süreç içi kontroller, saflaştırma ve analizler esasen mevcut değildi. Bugün sadece ürünü proses ekipmanında tutmakla değil, aynı zamanda kirletici maddeleri parti dışında tutmakla da ilgileniyoruz.

Bugün sadece ürün elde etme proseslerini uygulamakla değil, güvenlik koşullarını sağlamak, tehlike analizi yapmak, uygun reaktörler ve koruyucu personel ekipmanı (KKD) seçimini sağlamak, safsızlıkları ürün dışında tutmak, laboratuvarda küçük ölçekli çalışmaların geliştirilmesi çalışmalarında ürün analizlerini ve değerlendirmelerini yapmakla da ilgilenilmektedir.

Büyük ölçekli çalışmayı tamamladıktan sonra, ürün analiz edilecek ve kalitesi belgelenecektir. On yıllar boyunca gelişen değişikliklere rağmen, hem önceki hem de mevcut süreçlerin ortak bir özelliği olduğuna dikkat etmek önemlidir: teslimat zamanında yapılmalıdır.

Etkili kimyasal süreç Ar-Ge'si, bir ilacın pazara sunulmasını hızlandırır.

Keşif laboratuvarında, proses araştırması uygulamalarına dikkat çekmek, muhtemelen laboratuvar reaksiyonlarının verimini artıracak, küçük ölçekli çalışmalarını daha kolay yeniden üretecek ve 100g ve üzerine kadar daha verimli bir şekilde ölçeklendirecektir.



Toks ve Faz 1 grupları için, aktif farmasötik bileşen (API) saflığı için makul hedefler belirlemek önemlidir. Ayrıca safsızlıkların ve safsızlık profillerinin belirlenmesi de önemlidir.

Safsızlıkları kontrol etmek için en iyi yaklaşım, en uygun başlangıç materyallerini, reaktifleri, işlemi ve son formu (tuz, polimorf) erken belirlemek ve yalnızca son ara ürünlere giden yolları değiştirmektir.

Tox / Faz 1 için üretim genellikle kilo düzeyinde hazırlanır ve keşif laboratuvarında kullanılan çoğu işlem burada kullanılabilir.

Faz 2 ve sonraki aşamalar, ilaç adaylarını ve ilaç aktif maddelerini hazırlama süreçleri için istenen nitelikler, beklenen verim ve kalitede zamanında teslimatı içerir.

Süreç içi kontroller (IPC) kalite ve üretkenliği sağlamak için geliştirilir ve bunlar yeni bir ilaç uygulaması için gereklidir.(NDA).

İlaç adayı ve ara ürünler için detaylı analitik yöntemler ve spesifikasyonlar geliştirilir

# Büyük Ölçekli Üretim İçin Kriterler

## 1. Reajanların seçimi

- Maliyet
- Saflık
- Bulunabilirlik
- Özel ekipman gerekli
- Toksikite: Maruz kalmanın sınırlandırılması ve izlem
- Kimyasal tehlike: ölçek büyütme ile sorumluluk daha da artmaktadır.

## 2. Çözücülerin seçimi

- Güvenlik
- Çalışma kolaylığı
- Çözücüğü nihai üründen uzaklaştırma kolaylığı

## 3. Çalışma ve izolasyon

- En az sayıda tekrarlanan adım
- Kolay çözücü yer deęiřtirmeleri
- Kontrollü kristalizasyon
- Minimum seyreltme



#### 4. Reaksiyonun sađlamliđı

- Ekzotermeler ve gaz evrimi: ölçek büyütme ile sorumluluk daha da artmaktadır.
- Çok yüksek sıcaklıklar özel ekipman gerektirir
- Sıcaklık veya pH gibi reaksiyon koşullarının sıkı kontrolü, dikkat gerektirir.
- Nem veya oksijenin hariç tutulması ek hususlar gerektirebilir.
- Hızlı eklemeler ve kısa reaksiyon süreleri standart olmayanlar ekipman gerektirir ekipman.

## 5. Verim

- Düşük verim, çok adımlı süreçler için daha fazla ara ürünün hazırlanmasını gerektirir.
- Düşük verim, iyileştirme alanlarını gösterir.

## 6.

- Katıların tanımlanan erime noktaları vardır.
- Son biçim iyi tanımlanmış (tuz, polimorf)
- Spektrum ve kromatografi bilgileri ayrıntılı yöntemlerle mevcuttur

## Kaynaklar

1. The Art of Drug Synthesis, Johnson, D. S., & Li, J. J. (Eds.), Wiley-Interscience; 1st Edition, 2007.