

Fra idé til produkt - Formidlingstekst ph.d. Cup 2021

Hvem kommer først?

Året 2020, bliver næppe glemt og vil gå over i historiebøgerne som året hvor ord som albuehilsen, mundbind og samfundssind blev brugt dagligt og flittigt, og årets slogan var "vi står sammen hver for sig". Det var året, hvor Corona/Covid-19 virus spredte sig til hele verden. En virus der lagde - og stadig lægger - pres på medicinalindustrien, for hvem kunne udvikle en Coronavaccine først? Et spørgsmål og en proces, der har øget medicinalvirksomhedernes fokus på forsknings- og udviklingsområder samt belyst vigtigheden af, at de hurtigt og effektivt kan gå fra idé til produkt. I tilfældet af Corona er produktet en vaccine, men for andre lidelser som hovedpine, depression og forhøjet blodtryk er produktet i langt de fleste tilfælde en tablet. Udviklingen af nye lægemidler, tager normalt 12-15 år og koster omkring 1 milliard \$. Den omkostningstunge og tidskrævende udvikling, med at finde frem til nye lægemiddelstoffer, har medført et stort fokus på at optimere alle involverede processer.

Corona har vist os meget tydeligt, at procesoptimering har altafgørende betydning, og bringer os hurtigt mod målet. I kapløbet om at udvikle en vaccine, er der indsat enorme ressourcer for at optimere udviklingen og nå et hurtigere resultat. Dette tæller blandt andet et øget antal forskere, øget udstyrskapacitet, forskernes mulighed for tværfagligt samarbejde og udvidede økonomiske rammer. En hurtig udvikling af et nyt og forventeligt bedre lægemiddel er altid ønskværdigt. Inden for medicinalindustrien arbejder alle altid målrettet på, at få lægemidler hurtigst muligt til brugeren, som vil opleve bedre lindring af smerte, øget livsglæde og forhåbentlig helbredelse af sygdom samt nedsættelse af bivirkninger.

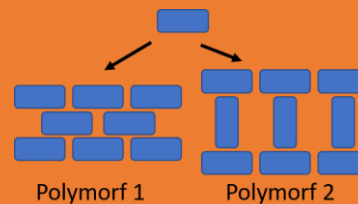
I fremstillingen af mere end 90 % af alle lægemidler benyttes processen "krystallisering" som det sidste trin i fremstilling af lægemiddelstoffet, og dette trin har stor betydning for renheden af lægemidlet og for at lægemidlet virker optimalt. Derfor er optimering af denne proces en gevinst for udviklingstiden og dermed brugeren. Udfordring med optimering af krystalliseringsprocessen dannede rammen for mit ph.d.-projekt "*Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients: Novel Process Analytical Technology (PAT) Enabled Strategies for Process Optimization and Scale-up*", der forløb i perioden 2017 til 2020. Mit projekt inkluderede samarbejdspartnere fra flere universiteter og medicinalvirksomheder, der gik sammen om at udvikle en mere effektiv proces. Kort sagt, løsningen blev: *at omdanne en kompleks "feedback kontrol" krystallisering til en enkelt lineær krystallisering.*

Et stof, flere former?

Er chokoladen blevet korrekt tempereret? Sætter chokoladen sig? Har chokoladen fået det helt rette knæk? Hvis du, ligesom jeg selv, har set Bagedysten, så vides det, at disse er ofte stillede spørgsmål, og at de er helt essentielle, såfremt deltagernes chokoladedekorationer skal sikre mesterforklædet eller derimod resulterer i en ærgerlig hjemsendelse. Men hvorfor er det så vigtigt, at chokoladen bliver tempereret korrekt? Svaret ligger i selve kakaosmørret og nærmere i den måde kakaosmørmolekylerne pakkes i krystalstrukturen. Kakaosmør besidder evnen "Polymorfisme" (Figur 1). Det vil sige, at den har 6 forskellige polymorfe former og

det er kun den ene form, der giver det helt rette knæk og glans til chokoladedekorationerne. Trækker vi paralleller til medicinalindustrien, så besidder næsten alle lægemidler "Polymorfisme", og de forskellige polymorfe krystaller har blandt andet stor indflydelse på, hvor hurtigt et lægemiddel optages i kroppen samt hvor længe det er virksomt i kroppen. Derfor er den måde stoffers (som kakaosmør og lægemidler) molekyler arrangeres i krystalstrukturen altafgørende for dets udseende og ydeevne. Den polymorf der bliver udkrystalliseret er et resultat af den proces stoffet har gennemgået, og er blandt andet afhængig af temperatur, opløsningsmiddel, mængde og omrøring. Set fra mit perspektiv, med en baggrund som kemiingeniør, kaldes temperatur, opløsningsmiddel og omrøring for "procesparametre" for processen "krystallisering".

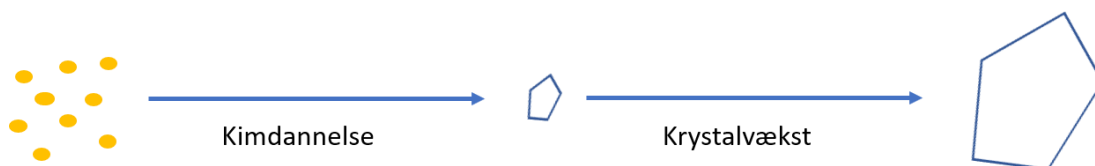
Polymorfisme: Polymorf stammer fra de græske ord "poly" som betyder mange og "morf" som betyder former. Kombineres disse, bliver det til mange former. Når et stof besidder evnen "polymorfisme" kan stoffets molekyler arrangeres i den krystallinske struktur på to eller flere måder, se Figur 1.



Figur 1: Et stof kan pakkes på forskellige måder i den krystallinske struktur. Her ses et stof der besidder to polymorfe former. [Modificeret fra ph.d. afhandlingen]

Hvad er krystallisering?

Den hyppigste form for krystallisering er udfældning af krystaller fra en opløsning bestående af et opløsningsmiddel og et stof, som i dette projekt er et lægemiddel. For at opnå krystallisering skal to begivenheder forekomme (Figur 2): Den første fase, "kimdannelse", er hvor et stofs molekyler klynges sammen på en mikroskopisk skala. Den anden fase, "krystalvækst", er hvor klyngerne vokser sig større.



Figur 2: Krystallisering foregår i to faser den første er kimdannelse og den næste er krystalvækst. [Modificeret fra ph.d. afhandlingen]

For at danne den rigtige polymorf og derved sikre at chokoladen sætter sig/ lægemidlet giver den ønskede virkning, er kunsten at have fuldstændig kontrol over de to faser af krystalliseringen. Men hvordan gør man det? De to mest benyttede krystalliserings metoder, er køle krystallisering og antisolvent krystallisering. I køle krystallisering udnyttes, at et stofs opløselighed er større ved høj temperatur end ved lav. Ved afkøling af en opløsning fra høj til lav temperatur vil stoffet udkrystallisere (dvs. krystaller dannes). I antisolvent krystallisering vil et stof være meget/let opløseligt i et solvent opløsningsmiddel (f.eks. vand) og være svært/tungt opløseligt i et antisolvent opløsningsmiddel (f.eks. acetone). Ved at tilsætte et antisolvent opløsningsmiddel, vil et stofs opløselighed falde og dermed udkrystallisere.

Videnskaben, der sikrer dannelsen af den ønskede polymorf, ligger i at kunne kontrollere hastigheden af en opløsnings afkøling, og/eller tilsætningshastigheden af et antisolvent opløsningsmiddel. Det er således altafgørende at vælge den helt rigtige hastighed!

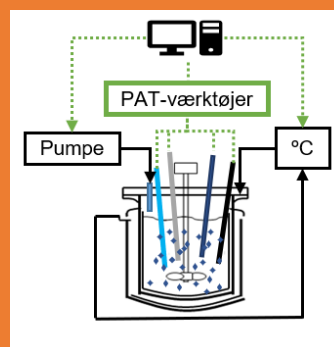
Feedback kontrol

I mit ph.d.-projekt er det netop kontrol af denne tilsætningshastighed af opløsningsmidler, der nedsætter opløseligheden, jeg har undersøgt i laboratoriet. For at sikre jeg får dannet den ønskede polymorf, har jeg benyttet mig af "feedback kontrol". Feedback betyder tilbagemelding og betegner et forløb, hvor en handling enten påvirker et system positivt eller negativt. I krystallisering er handlingen tilsætningshastigheden af et antisolvent opløsningsmiddel, og hvis denne er for hurtig, udløser den krystallisering af den uønskede polymorf som derved er en negativ påvirkning. For at modvirke denne påvirkning sænkes tilsætningshastigheden og er derved tilbagemeldingen.

Ved at kode avancerede algoritmer (en algoritme er en matematisk måde at løse problemer på), opsatte jeg et kontrolsystem der automatisk kunne styre tilsætningshastigheden. Dette kontrolsystem sikrede at jeg kun udkrystalliserede den ønskede polymorf. Måden "feedback" foregår på i en proces, er ved konstant at analysere koncentrationen og antallet af krystaller v.h.a. Procesanalytisk Teknologi (PAT). Nogle eksempler på PAT-værktøjer, der blev benyttet, er "Particle Vision Measurement" (PVM) til optagelse af mikroskopi billeder, "Focused Beam Reflectance Measurement" (FBRM) til optælling af krystaller og absorbering af ultraviolet lys (UV) til analyse af stoffets koncentration i opløsningen. Kontrolsystemet påviste at en strategi, baseret på analyserne fra PAT-værktøjerne og feedback kontrol, succesfuldt kunne udvikle den optimale profil for tilsætningshastigheden og derved sikre dannelsen af den ønskede polymorf.

Nu tænker du sikkert, at jeg herefter kunne læne mig tilbage mens kontrolsystemet selv klarede resten – Men nej, så var det for kedeligt! Kort efter meldte næste udfordring sin ankomst: Mine eksperimenter blev udviklet på en 500 mL skala, men ude i virkeligheden - i lægemiddelindustrien - er produktionsskalaen over 1000L, og på denne skala kan PAT-værktøjer ikke benyttes. Hertil skal det nævnes, at en proces kan opføre sig meget forskelligt fra en skala til en anden, og uønskede scenarier kan ske som udkrystallisering af en uønsket polymorf.

Procesanalytisk teknologi (PAT): Procesanalytisk teknologi bliver benyttet til at designe, analysere og kontrollere processer ved kontinuerligt at analysere processen mens den forløber. På baggrund af analyserne ændres tilsætningshastigheden af opløsningsmidler eller kølehastigheden, se Figur 3. Målet ved benyttelse af PAT er at sikre forberedt produkt kvalitet, opnå ensartethed og forhindre fejl-produkter der ikke møder kvalitetskrav.

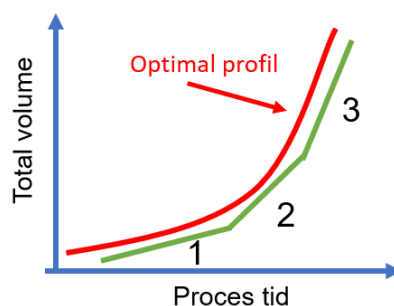


Figur 3: Et eksempel på opsætning af en krystalliseringsproces hvor PAT-værktøjer er placeret i reaktoren og kontinuerligt analyserer processen. [Modificeret fra ph.d. afhandlingen]

Derfor var udfordringen: Hvordan kan mine feedbackalgoritmer benyttes på en større skala end 500 mL?

KISS

I løbet af min studietid, blev jeg introduceret for princippet KISS - Keep It Simple, Stupid. Dette har siden fulgt mig, både i min professionelle og personlige hverdag, og det blev også løsningen på min udfordring med at opskalere til den større skala. Den optimale profil for tilsætningshastigheden af antisolvent, som algoritmen kom frem til, kunne ved brug af nogle lineære segmenter "oversættes" til en simpel lineær profil, der kunne testes på forskellige skalaer (Figur 4).



Figur 4: Et eksempel på den optimale profil for tilsætningshastigheden formuleret af algoritmen. Ved at benytte tre lineære segmenter, 1-3, kunne denne optimale profil oversættes til en simpel lineær profil der kan benyttes til opskalering. [Modificeret fra ph.d. afhandlingen]

Succes! Ved at opskalere med en faktor 10, blev de samme egenskaber af krystallerne opnået og den ønskede polymorf blev stadig dannet. Selvom en opskalering med en faktor 10, fra 500 mL til 5L, er langt fra den størrelse, der bliver benyttet på stor skala i produktionen hos medicinalvirksomhederne, så ser mine resultater meget lovende ud og er et "proof-of-concept". Derudover viser mine resultater, at både en tilsætningsprofil og/eller temperaturprofil udviklet på laboratorie-skala kan reducere den udviklingstid det tager at gå fra lille til stor skala, og samtidigt bibeholde krystallernes egenskaber på tværs af skalaer. Resultaterne fra mit ph.d.-projekt er således et skridt på vejen mod en reduktion i udviklingstiden og de omkostningerne der er forbundet med at gå fra idéen om at lave et lægemiddel til det færdige produkt, der kan gives til brugeren.

Ph.d.-projektet blev udført på Syddansk Universitet, i samarbejde med Det Tekniske Universitet (DTU), Lundbeck og Leo Pharma. Hovedvejleder var Professor Haiyan Qu fra Syddansk Universitet og medvejleder ph.d. Heidi Lopez de Diego fra Lundbeck A/S. En Særlig tak til Professor Zoltan K. Nagy fra Purdue Universitet, Indiana, Amerika for at være vært for mine to udlandsophold, hvor størstedelen af mine eksperimenter er udført.

Kontaktoplysninger:

Iben Østergaard, ph.d.

E-mail: iben@garage.dk

Telefon: +45 51967666