

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Doktorarbeit präsentiert die Arbeit an molekular geprägten Polymeren (MIPs) zur Aufreinigung von arzneilich wirksamen Bestandteilen (APIs).

In der Herstellung von APIs werden häufig hochreaktive Reagenzien benötigt, die als unerwünschte Überreste in dem Endprodukt verbleiben können. Genotoxische Verunreinigungen (GTIs) stellen eine Verbindungsklasse von besonderer Bedeutung dar, da sie eine Rolle bei der Veränderung von DNA spielen und, darauf basierend, Krebs hervorrufen können.

Regulierende Stellen haben letztlich neue Richtlinien zur Kontrolle von GTIs herausgegeben. Generell kann die Risikoeinstufung eines Produktes vom Vorhandensein von GTIs beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist die Kontrolle und die Entfernung von GTIs von großem Interesse für die pharmazeutische Industrie.

Neue molekular geprägte Polymere, die pharmazeutische Verunreinigungen wie Acetamid, Thioacetamid und Aminopyrimidin erkennen können, wurden entwickelt und synthetisiert. Durch die umfassende Untersuchung und Charakterisierung wurde die Möglichkeit, MIPs als selektive Bindungsphase für die Aufreinigung von APIs zu verwenden, gezeigt. Bindungstests weisen darauf hin, daß zwischen den Bindungsstellen des MIPs und der Ziel-Verunreinigung Wechselwirkungen mit hoher Affinität bestehen. Dies führt zu hocheffizienter Aufreinigung. Um die Bindungskapazität zu erhöhen, wurden verschiedene MIP-Formate erfolgreich synthetisiert. Die neuentwickelten MIPs stellen in ihrer Nutzung als effiziente und selektive Bindungsphasen eine neue und innovative Aufreinigungstechnik für die pharmazeutische Industrie dar.

Die erfolgreich entwickelten Acetamid-MIPs wurden in Kombination mit lösemittelstabiler Nanofiltration (OSN) getestet. Die Fallstudie untersuchte den Hybrid-Ansatz von MIPs und OSN für die Anwendung in der pharmazeutischen Industrie.

Bei dem Vergleich der Effektivität von MIPs und OSN wurde beobachtet, daß die MIP-basierten Fänger bei niedrigen GTI Konzentrationen besser arbeiten, wohingegen OSN besser

bei hohen GTI Konzentrationen funktioniert. Ein Hybrid-Ansatz kann gewinnbringend für die Entfernung von Verunreinigungen in der pharmazeutischen Industrie sein, indem OSN als Grobreinigung und die MIPs als Feinreinigung dienen.

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit eine neue und effektivere HTS-Methode basierend auf der Polymerisation von PES-Membranen für MIP-Bibliotheken entwickelt. Es wurde gezeigt, daß sowohl die Polymerisation von Membran-Filterplatten als auch losen Membran-Plättchen von Berechnungen der Polymerisationsmenge und Durchlässigkeit gestützt wird. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse von TGA, SEM und EDX-Analysen stark darauf hin, daß Polymer erfolgreich auf die Membranoberfläche aufpolymerisiert wurde. Die Bindungstests, die sowohl mit den Membran-Filterplatten als auch den losen Membranplättchen durchgeführt wurden zeigen, daß ein Unterschied zwischen MIP und NIP in der Bindung besteht.

MIPs zur Verwendung als Katalysator für die Zyklisierung von Endprodukten in der Peptidsynthese wurden synthetisiert und untersucht. Die ersten, vorläufigen Tests zeigten, daß bei der Verwendung von Reduktions- und Oxidations-Protokollen für Peptide sowohl Somatostatin als auch Desmopressin geöffnet und wiederholt geschlossen werden konnten. Dies wurde mit LC-MS Analysen verfolgt.

Die Annahme, daß durch das Polymer die Zyklisierung von Somatostatin begünstigt wird, wird gestützt von den LC-MS Ergebnissen. Das Verhältnis verschiebt sich von linearem zu zyklischem Peptid. Darüber hinaus weisen die vorläufigen Ergebnisse darauf hin, daß das geprägte Polymer die Zyklisierung besser als das NIP unterstützt. Dieses Verhalten scheint außerdem selektiv für das geprägte Somatostatin zu sein, da Desmopressin im Vergleich zu der Kontrollprobe in Lösung keine signifikante Änderung in den Verhältnissen zeigt.