



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni
nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji

RADNI MATERIJALI

22. RUJNA 2017.
KEMIJSKI ODSJEK, PMF



Organizatori / Organizers

Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa /
Croatian Society of Chemical Engineers
Hrvatsko kemijsko društvo / *Croatian Chemical Society*

Znanstveno-organizacijski odbor / Scientific and Organizing Committee

Vitomir Šunjić	Predrag Novak
Ante Jukić	Marin Roje
Tomislav Bolanča	Irena Škorić
Zdenko Blažeković	Srđanka Tomić-Pisarović
Danijel Namjesnik	Vladislav Tomišić

Počasni odbor / Honorary Committee

Tome Antičić	Igor Jerković
Nenad Bolf	Dubravko Kičić
Aleksandra Čižmešija	Ernest Meštrović
Aleksandar Danilovski	Bruno Zelić

Pokrovitelji i sponzori / Auspices and sponsors

Prirodoslovno-matematički fakultet, SuZ, Kemijski odsjek



Prirodoslovno-matematički fakultet, SuZ



Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, SuZ



Institut Ruđer Bošković, Zagreb



AlphaChrom d. o. o., Zagreb



Bicro BIOCentar d. o. o., Zagreb



Fidelta d. o. o., Zagreb



Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti



INA-Industrija nafte, d.d. , Zagreb



PLIVA Hrvatska d. o. o., Zagreb



Ru-Ve d. o. o., Zagreb



Xellia d. o. o. , Zagreb





PRVA RADIONICA HDKI-HKD: Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji

UVODNA RIJEČ

Projekt “**Prva radionica HDKI-HKD: Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji**” organiziraju u suradnji Hrvatsko kemijsko društvo (HKD) i Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa (HDKI). Broj aktivnih članova oba društva prelazi 1600, te oba Društva predstavljaju značajnu organizacijsku snagu u razvoju znanosti i tehnologije u Hrvatskoj. Kontinuirana edukacija svih kemičara i inženjera kemije u smjeru poslovnih inicijativa predmet je projekta koji su dugoročno zacrtala oba Društva.

Ovim programom dva Društva započinju zajedničko informativno djelovanje i edukaciju članstva na različitim područjima kemije i kemijske tehnologije, s posebnim ciljem otvaranja perspektiva za komercijalnu realizaciju istraživanja.

Prvi cilj je upoznati sudionike radionice s eksperimentalnim tehnikama na području organske sinteze, posebno prema biološki aktivnim spojevima, i metodama planiranja, vođenja i kontrole procesa kojima je u temelju provedba organsko-sintetske reakcije na tehnološkoj skali.

Drugi, i osnovni cilj, je nastaviti s edukacijom i pripremom kemičara i kemijskih tehnologa za pripremu komercijalnih projekta zasnovanih na njihovim istraživačkim projektima. Sva izlaganja radionice će biti snimljena, a snimke će biti dostupne na mrežnim stranicama oba Društva.

Akademik Vitomir Šunjić

Prof. dr. sc. Ante Jukić



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:

Intelektualno vlasništvo i komercijalni
nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji

PROGRAM

KEMIJSKI ODSJEK, PMF
22. RUJNA 2017. • 8:40 – 17:15

08.40 – 09.20	Registracija sudionika
09.20 – 09.30	Pozdravna riječ i otvaranje
09.30 – 10.10	<i>Maja Majerić Elenkov:</i> Biokatalitička sinteza kiralnog građevnog bloka
10.10 – 10.50	<i>Tomislav Jednačak:</i> Identifikacija i strukturna karakterizacija reakcijskih komponenata u sintezi oksazolidinona
10.50 – 11.20	Pauza za kavu
11.20 – 12.00	<i>Zvezdana Findrik Blažević:</i> Primjena matematičkog modela u razvoju enzimatskog procesa
12.00 – 12.40	<i>Franjo Jović:</i> Primjena QbD (Quality by Design) principa tijekom razvoja proizvodnje (bio)farmaceutika
12.40 – 14.00	Ručak
14.00 – 14.40	<i>Eugen Marčelić:</i> Metode uvećanja procesa i odabir procesne opreme
14.40 – 15.20	<i>Igor Dejanović:</i> Sinteza procesne sheme i ekonomska ocjena procesa
15.20 – 15.50	Pauza za kavu
15.50 – 16.30	<i>Slavica Tomšić Škoda:</i> Patentna zaštita i sloboda izlaska na tržište
16.30 – 17.10	<i>Aleksandar Danilovski:</i> Slojevitost komercijalizacije znanstvene ideje – prednosti nedostataka i nedostaci prednosti
17.10 – 17.15	Završetak i zatvaranje radionice



SADRŽAJ

Maja Majerić Elenkov: Biokatalitička sinteza kiralnog građevnog bloka	7
Tomislav Jednačak: Identifikacija i strukturna karakterizacija reakcijskih komponenata u sintezi oksazolidinona	17
Zvezdana Findrik Blažević: Primjena matematičkog modela u razvoju enzimatskog procesa	37
Franjo Jović: Primjena QbD (Quality by Design) principa tijekom razvoja proizvodnje (bio)farmaceutika	55
Eugen Marčelić: Metode uvećanja procesa i odabir procesne opreme	67
Igor Dejanović: Sinteza procesne sheme i ekonomska ocjena procesa	81
Slavica Tomšić Škoda: Patentna zaštita i sloboda izlaska na tržište.....	97
Aleksandar Danilovski: Slojevitost komercijalizacije znanstvene ideje – prednosti nedostataka i nedostaci prednosti	113

Maja Majerić Elenkov

**Biokatalitička sinteza
kiralnog građevnog bloka**



Biokatalitička sinteza kiralnog građevnog bloka

Maja Majerić Elenkov



Institut Ruđer Bošković

Laboratorij za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu

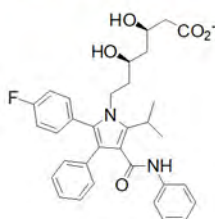


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

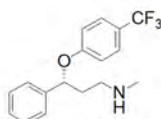
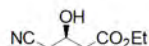


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

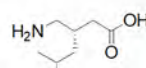
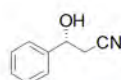
ENANTIOMERNO ČISTI SPOJEVI



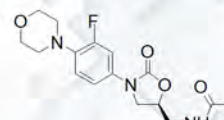
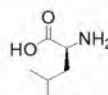
Lipitor® (Atorvastatin)
PFIZER



Prozac® (Fluoxetine)
ELI LILLY



Lyrica® (Pregabalin)
PFIZER



Zyvox® (Linezolid)
PFIZER



KIRALNI GRAĐEVNI BLOKOVI



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



METODE DOBIVANJA ENANTIOMERNO ČISTIH SPOJEVA:

$$e.v. (\%) = \frac{[A] - [B]}{[A] + [B]} \times 100$$

Kiralni spremnik prirode \longrightarrow sinteza

Racemična smjesa – rezolucija \longrightarrow kristalizacija
kinetička rezolucija (KR)
kromatografija

Prokiralni supstrati – asimetrična sinteza \longrightarrow kataliza
biokataliza

BIOKATALIZA - upotreba enzima u kemijskoj transformaciji organskih spojeva

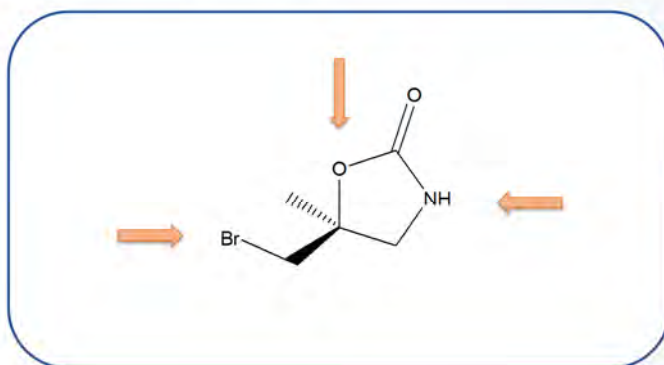


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

KIRALNI GRAĐEVNI BLOK:



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163




- enantiomerno čisti produkt
- visoko iskorištenje
- jednostavni reakcijski uvjeti i izolacija produkta
- ekološki prihvatljiv postupak

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb


<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

OPREMA:
OKRUGLA TIKVICA
STAKLENI ČEP
MAGNET
MAGNETSKA MJEŠALICA



REAGENSI:

EPOKSID	1,0 g
PUFER Tris-SO ₄	60 mL
NaOCN	0,62 g (1,5 eq)
NaBr	34 mg (0,1 eq)
ENZIM (HheC)	6 mL (ca 30 mg)



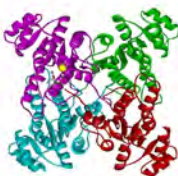
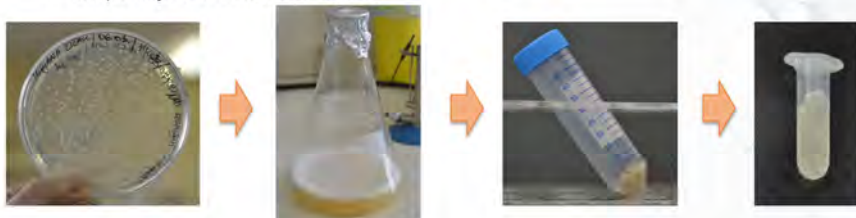
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

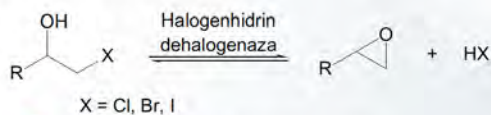


PRIPREMA ENZIMA

- Halogenhidrin dehalogenaza iz *Agrobacterium radiobacter* (HheC)
- ekspresija u stanicama *E. coli*



- bakterijski enzimi
- sudjeluju u razgradnji halogeniranih spojeva
- ne zahtijevaju kofaktore
- homotetramer 4*28 kDa

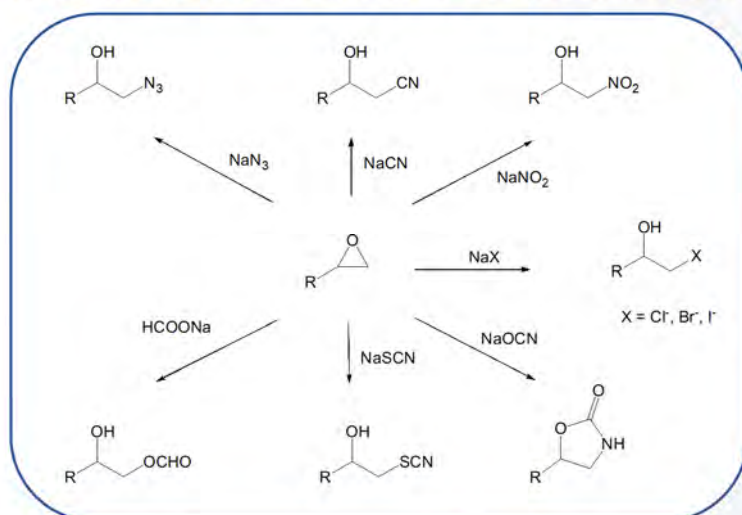


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

BIOKATALITIČKI POTENCIJAL HALOGENHIDRIN DEHALOGENAZA



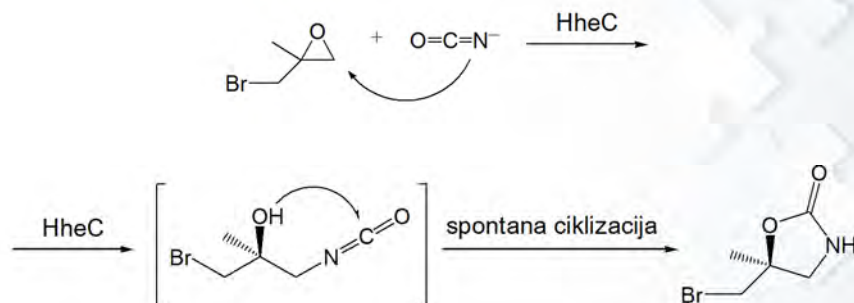
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



MEHANIZAM REAKCIJE



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

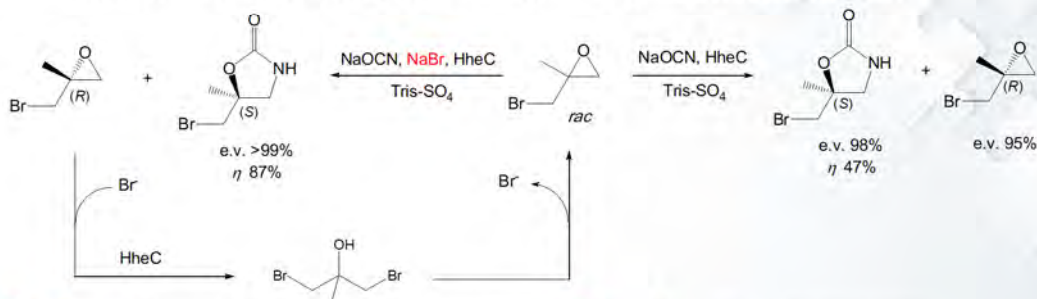
KINETIČKA REZOLUCIJA vs. DINAMIČKA KINETIČKA REZOLUCIJA

	NaBr (eq.)	t (h)	Konverzija (%)	ev _p (%)
KR →	0	0.5	47	98
	0.1	4	100	>99
	0.5	3	100	>99
	1	4	100	>99

← DKR

DINAMIČKA KINETIČKA REZOLUCIJA (DKR)

KINETIČKA REZOLUCIJA (KR)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



PROVOĐENJE REAKCIJE

EPOKSID

PUFER

NaOCN

NaBr

ENZIM



PRAĆENJE TIJEKA REAKCIJE

Plinskom kromatografijom (FID detektor)

Ekstrakcija 100 μ L uzorka s 1 mL MTBEAnaliza: HP5 kolona; 50 $^{\circ}$ C 2 min, 15 $^{\circ}$ C/min do 200 $^{\circ}$ C, 10 $^{\circ}$ C

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

IZOLACIJA PRODUKTA

- Reakcijsku smjesu zasiti s NaCl
- Ekstrakcija s EtOAc
- Sušenje na bezvodnom Na₂SO₄
- Uparavanje otapala



1.1 g
Iskorištenje 87%
Čistoća (GC) 99%
> 99% e.v.

NaCl



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



ODREĐIVANJE ENANTIOMERNE ČISTOĆE

Plinskom kromatografijom na koloni s kiralnom stacionarnom fazom

Kolona: CP-Chirasil-DEX CB (Varian)

Uvjeti: 180 °C izokratno

RACEMAT

PRODUKT

Pozicija pika /min	Površina pika	Udio /%
12,8	59576,2	99,726
13,4	163,8	0,274

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualna vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijски odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdki-hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdki-hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

ODREĐIVANJE APSOLUTNE KONFIGURACIJE

Supstrati:

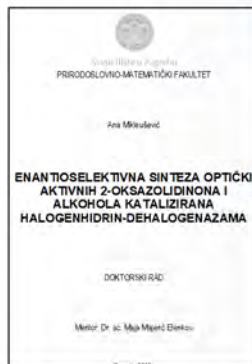
Produkt	$[\alpha]_D^{20}$	redosljed eluacije na GC koloni
	- 6.7° (c 0.89 CHCl ₃)	sporiji enantiomer
	- 15.1° (c 0.99 CHCl ₃)	sporiji enantiomer
	- 22.8° (c 1.05 CHCl ₃)	sporiji enantiomer

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijски odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdki-hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdki-hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



REZULTATI ISTRAŽIVANJA



Mikleušević, A.; Hameršak, Z.; Salopek-Sondi, B.; Tang, L.; Janssen, D. B.; Majerić Elenkov, M.; *Adv. Synth. Catal.* 2015, 357, 1709-1714.
<https://doi.org/10.1002/adsc.201500111>



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Nemjski udjeliq PMF • Hrvatskovic 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Dr. sc. Maja Majerić Elenkov

Maja Majerić Elenkov zaposlena je kao viši znanstveni suradnik na Institutu Ruđer Bošković u Zavodu za organsku kemiju u biokemiju. Diplomirala je kemiju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1994. godine. Nakon toga se zaposlila u Institutu Ruđer Bošković u Laboratoriju za stereoselektivnu katalizu i biokatalizu. Doktorsku disertaciju obranila je 2003. godine nakon čega provodi dvije godine na poslijedoktorskom usavršavanju na Sveučilištu u Groningenu u nizozemskoj na području biokatalize.

Unatrag 15 godina njezin znanstveni interes usmjeren je na halogenhidrin dehalogenaze i njihovu primjenu u biokatalizi. Radi se o relativno neistraženoj vrsti enzima i području biokatalize koje se trenutačno razvija. Njezin doprinos ovom polju očituje se u ispitivanju biokatalitičkog potencijala divljih tipova halogenhidrin dehalogenaza kao i genetski optimiziranih enzima, te njihovoj primjeni u sintezi biološki aktivnih molekula.

Dr. sc. Maja Majerić Elenkov bila je voditelj projekta "Biocatalytic application of halohydrin dehalogenases for production of chiral building blocks" (2009-2011), financiran od Fonda UKF. Također je bila voditelj dva bilateralna projekta s Narodnom Republikom Kinom; "Protein engineering of halohydrin dehalogenases for the production of fine chemicals and pharmaceutical intermediates" (2007-2009) i „Semi-rational design of halohydrin dehalogenase HheA for its application in the synthesis of chiral building blocks“ (2011-2013).

Rad na ovoj problematici rezultirao je s 11 publikacija objavljenih u časopisima s visokim impakt faktorom, 2 poglavlja u knjigama te 2 patentne prijave.

Odabrani radovi i projekti

1. Mikleušević, A.; Primožič, I.; Hrenar, T.; Salopek-Sondi, B.; Tang, L.; **Majerić Elenkov, M.**; Azidolysis of epoxides catalysed by the halohydrin dehalogenase from *Arthrobacter* sp. AD2 and a mutant with enhanced enantioselectivity: an (*S*)-selective HDDH, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 930–935.
2. Mikleušević, A.; Hameršak, Z.; Salopek-Sondi, B.; Tang, L.; Janssen, D. B.; **Majerić Elenkov, M.**; Oxazolidinone Synthesis through Halohydrin Dehalogenase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1709–1714.
3. Schallmeyer, M.; Jekel, P.; Tang, L.; **Majerić Elenkov, M.**; Höffken, H. W.; Hauer, B.; Janssen, D. B.; A single point mutation enhances hydroxynitrile synthesis by halohydrin dehalogenase, *Enzyme Microb. Technol.* **2015**, *70*, 50–57.

Tomislav Jednačak

**Identifikacija i strukturna
karakterizacija reakcijskih
komponentata u sintezi oksazolidinona**



IDENTIFIKACIJA I STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA REAKCIJSKIH KOMPONENATA U SINTEZI OKSAZOLIDINONA

Tomislav Jednačak

Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski
odsjek, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

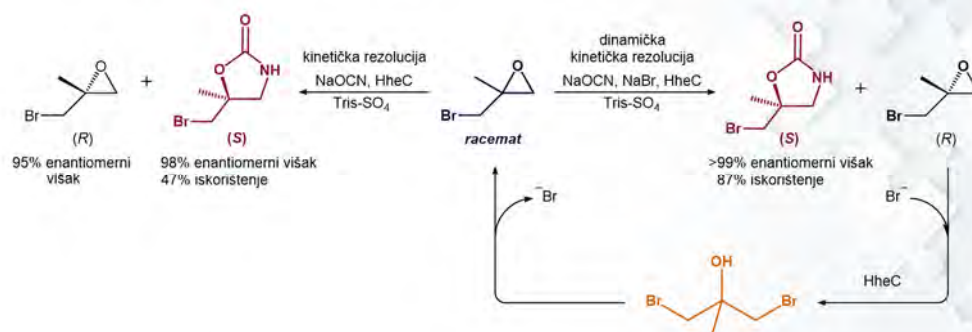


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4604-163

Reakcija sinteze oksazolidinona



1. M. Majerić Elenkov, L. Tang, A. Meetsma, B. Hauer, D. B. Janssen, *Org. Lett.*, **10**(12)(2008) 2417–2420.
2. A. Mikleušević, Z. Hameršak, B. Salopek-Sondi, L. Tang, D. B. Janssen, M. Majerić Elenkov, *Adv. Synth. Catal.*, **357**(2015) 1709–1714.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4604-163

Identifikacija i strukturna karakterizacija reaktanta, produkta i međuprodukta

- metoda: spektroskopija NMR u otopini
- otapala: kloroform-d dimetil-sulfoksid (DMSO)-d₆
- spojevi:



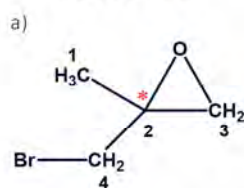
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



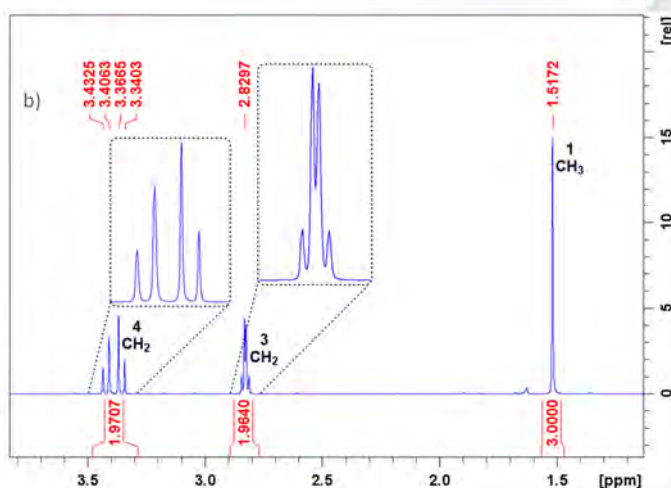
<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

- Kako odrediti pripadnost multiplleta metilenskim skupinama spoja I?

otapalo:
 kloroform-d



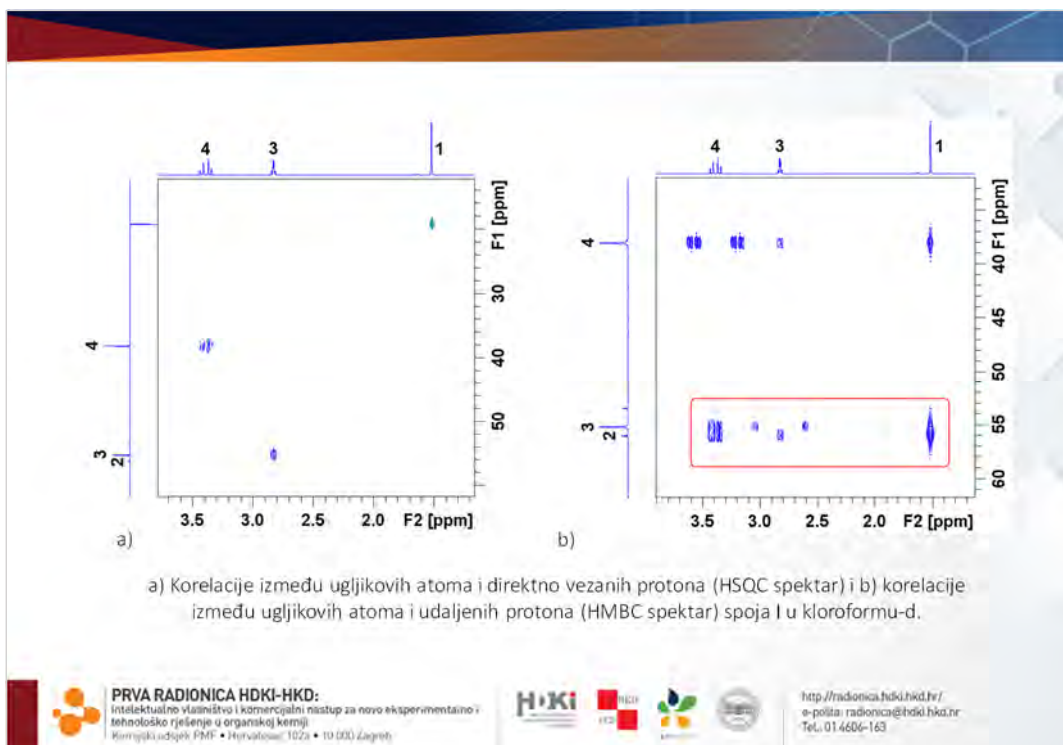
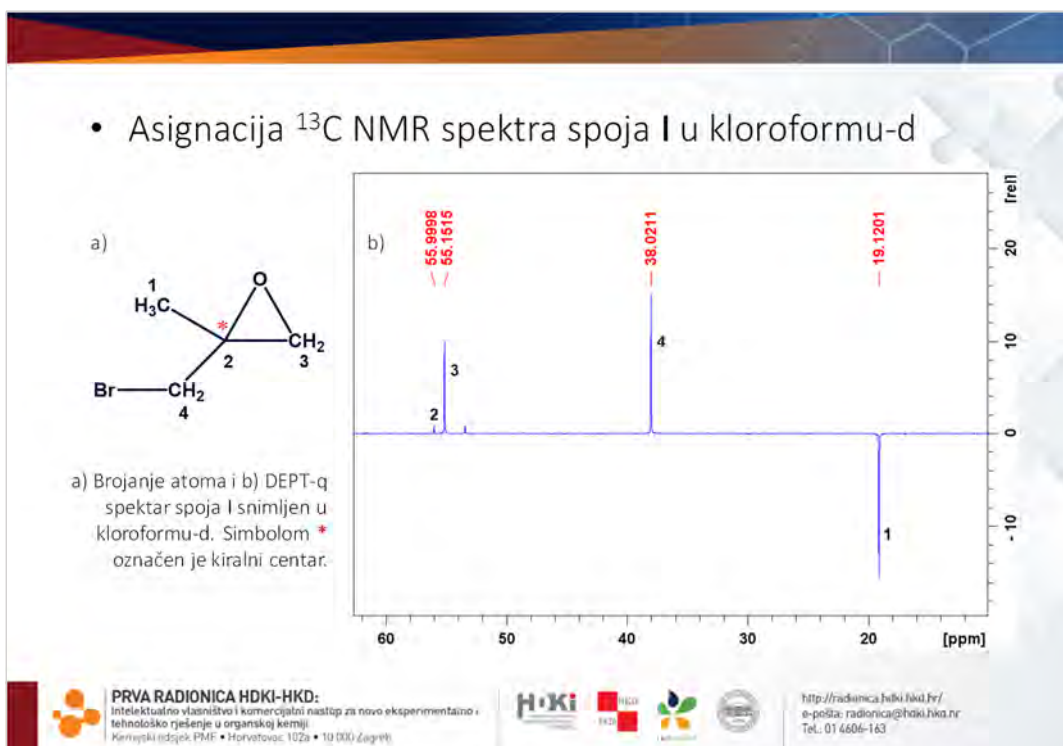
a) Brojanje atoma i b) ¹H NMR spektar spoja I snimljen u kloroformu-d. Simbolom * označen je kiralni centar. Uvećano područje prikazuje signale metilenskih skupina.

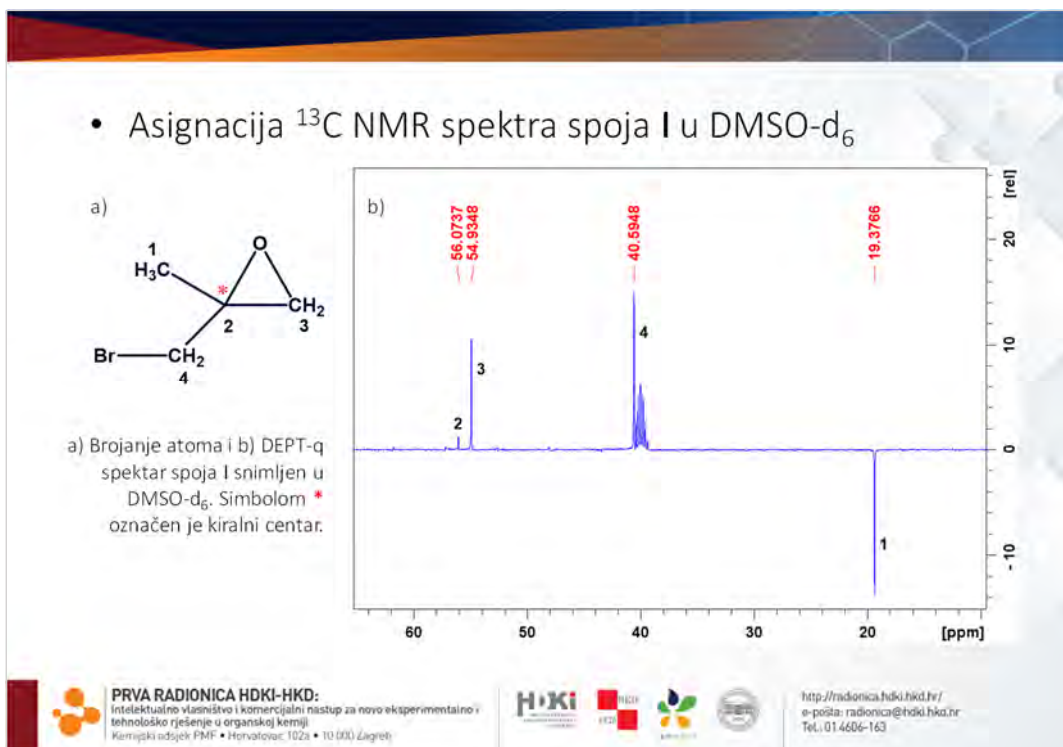
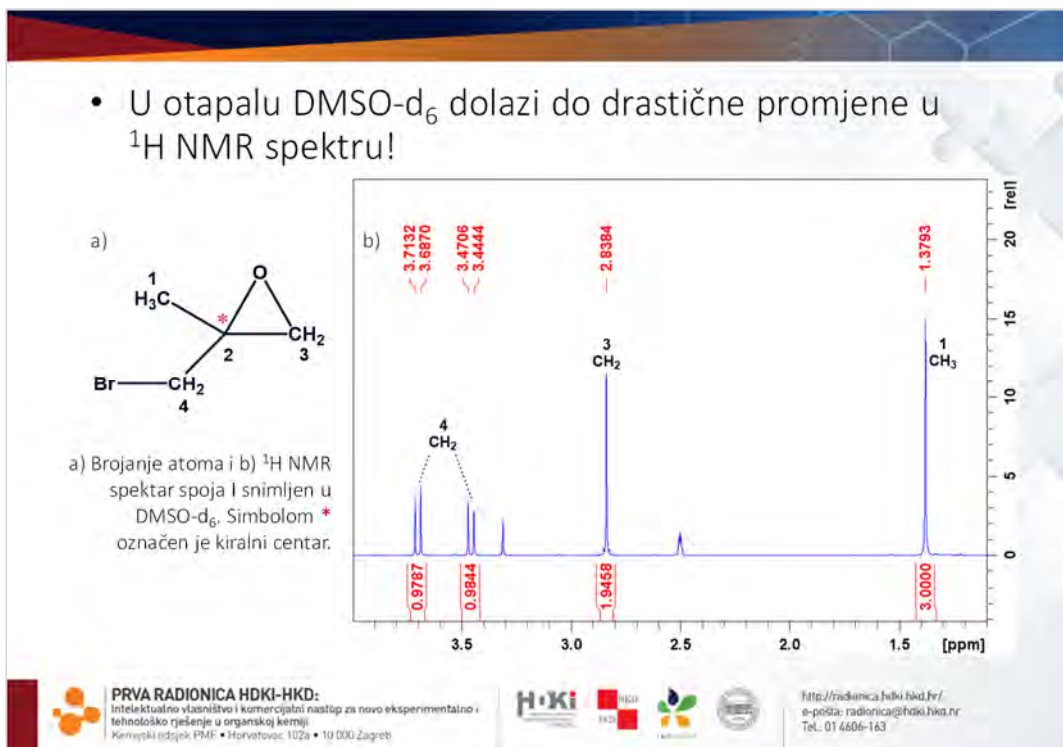


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

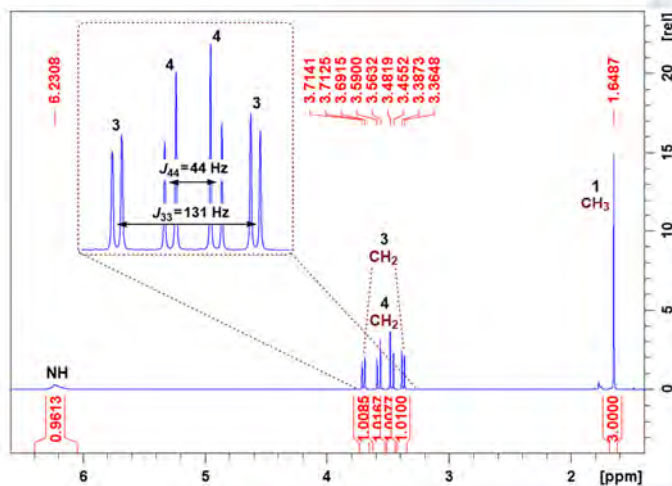
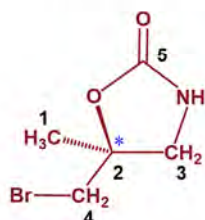






- Kako odrediti pripadnost multipleta metilenskim skupinama spoja II?

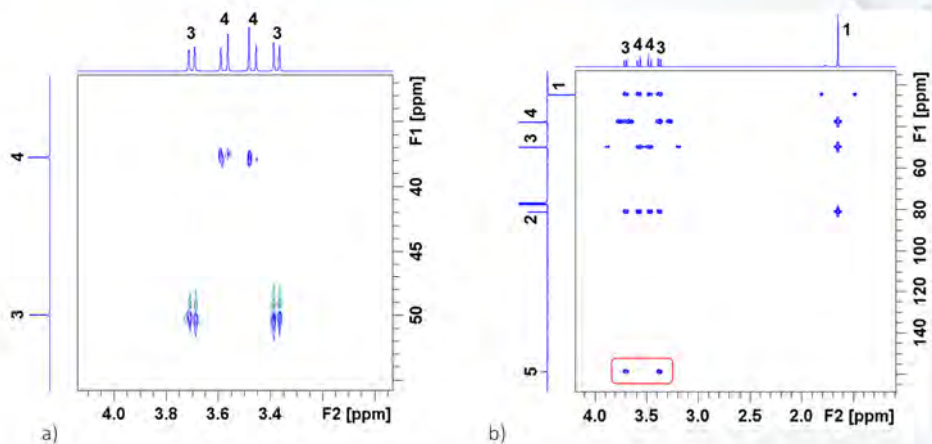
otapalo:
kloroform-d



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



a) Korelacije između ugljikovih atoma i direktno vezanih protona (HSQC spektar) i b) korelacije između ugljikovih atoma i udaljenih protona (HMBC spektar) spoja II u kloroformu-d.



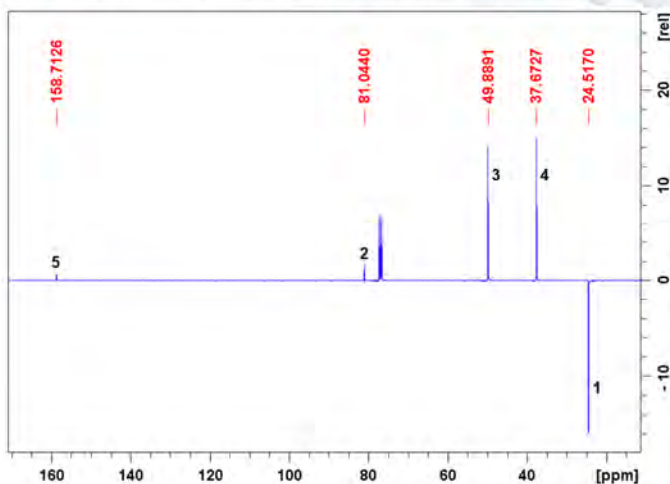
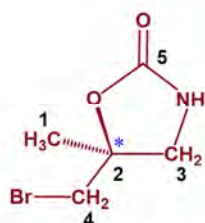
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



- Asignacija ^{13}C NMR spektra spoja II u kloroformu-d

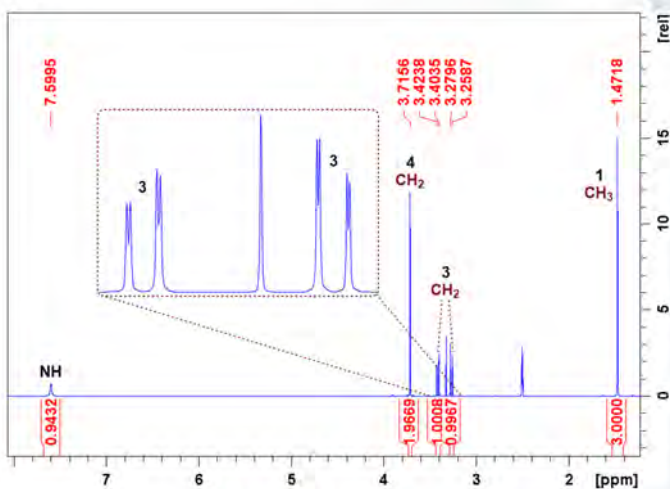
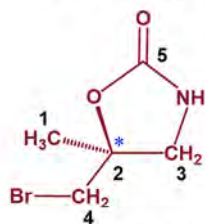


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4604-163

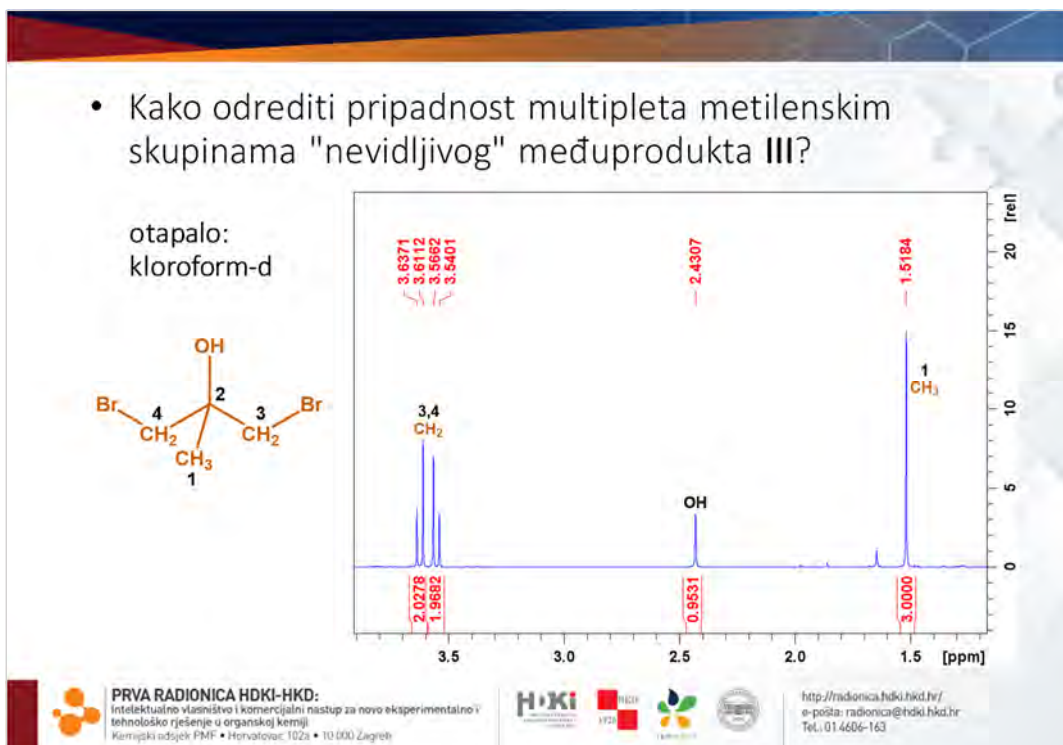
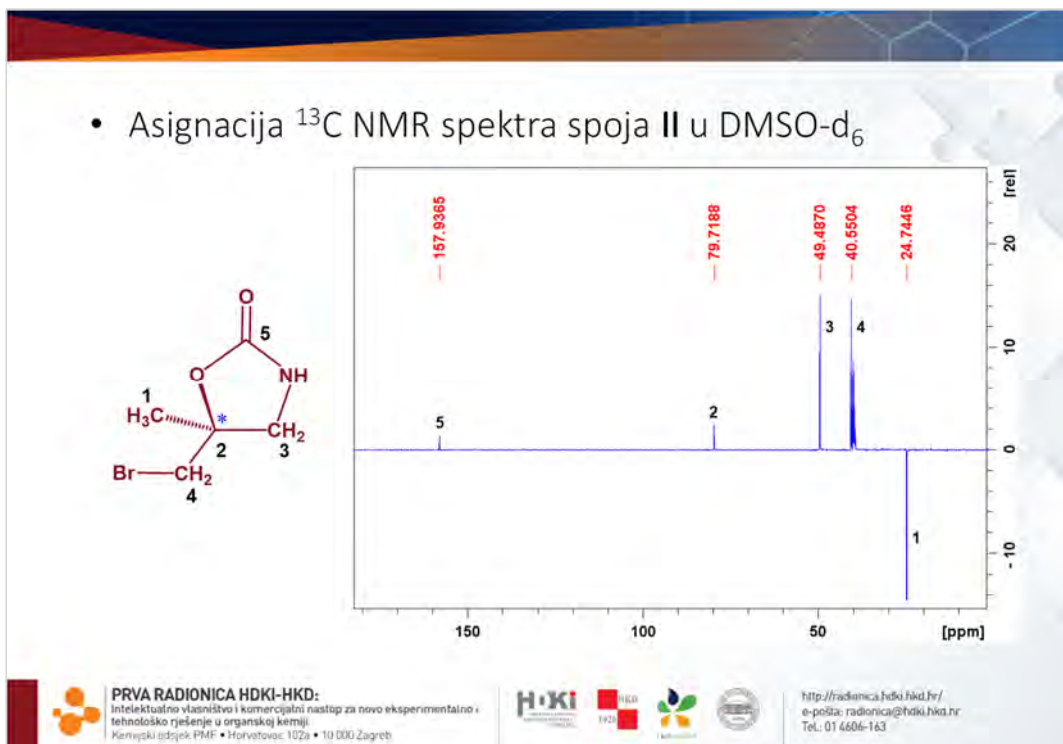
- U otapalu DMSO-d_6 dolazi do drastične promjene u ^1H NMR spektru!



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev, 102a • 10 000 Zagreb

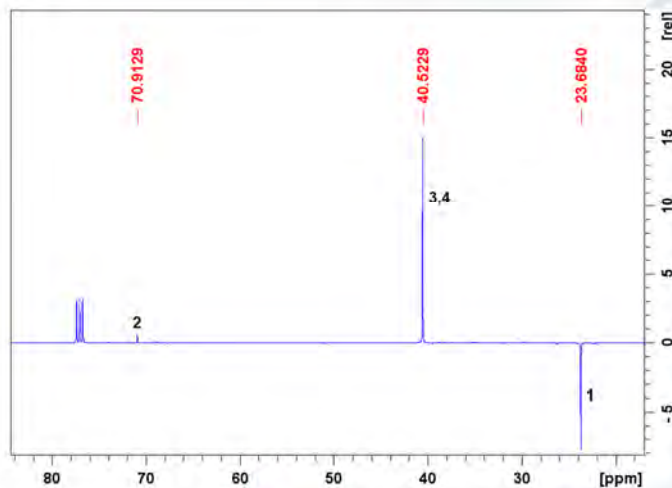
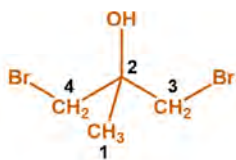


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4604-163





- Asignacija ^{13}C NMR spektra "nevidljivog" međuprodukta III u kloroformu-d

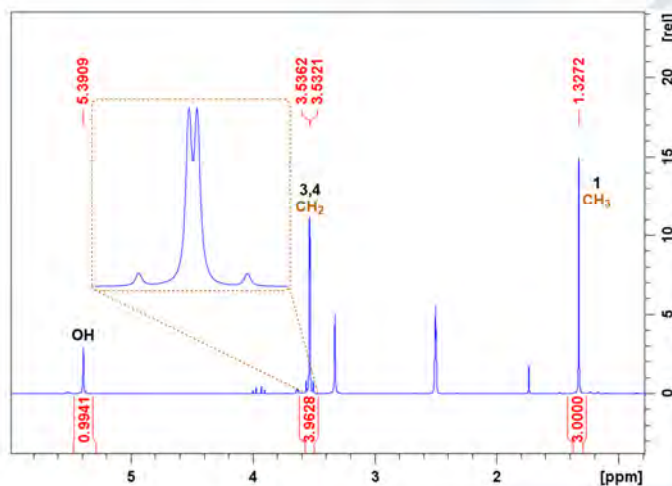
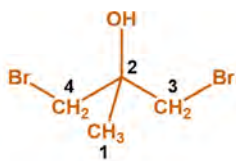


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

- Asignacija ^1H NMR spektra "nevidljivog" međuprodukta III u DMSO-d_6



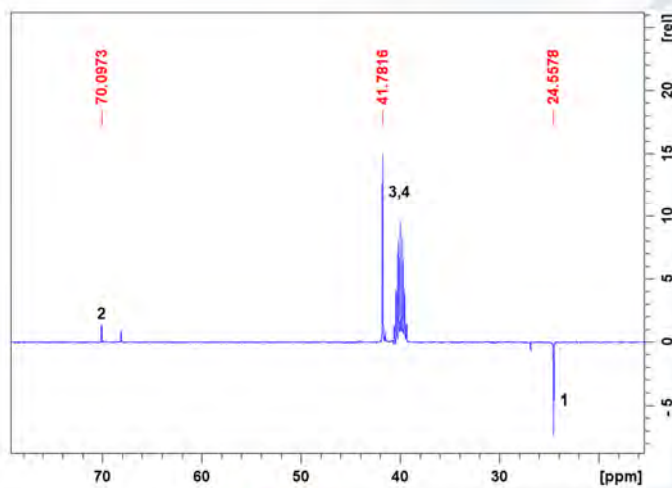
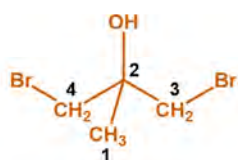
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



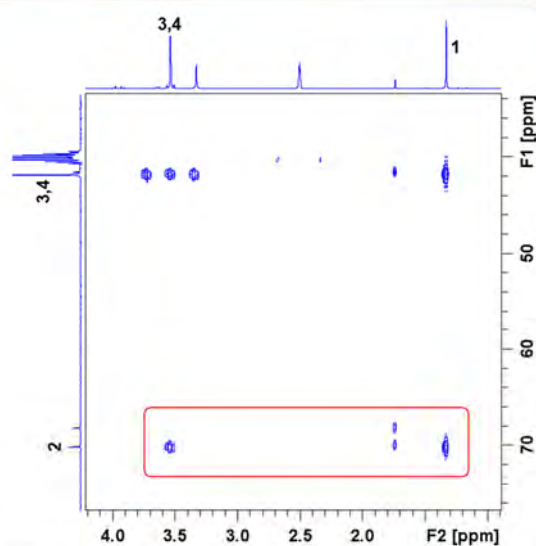
- Asignacija ^{13}C NMR spektra "nevidljivog" međuprodukta III u DMSO-d_6



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Dio HMBC spektra "nevidljivog" međuprodukta III snimljenog u DMSO-d_6 .



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Nova znanja i zaključci na osnovi ^1H i ^{13}C NMR istraživanja

- Predložen je uzrok regioselektivne reaktivnosti C(3) metilenske skupine prema izocijanatnom anionu kao nukleofilu
- Analizirana je struktura reaktanta, produkta i "nevidljivog" međuprodukta, prokiralnog 1,3-dibromo-2-metilpropan-2-ola **III**
- Protumačen je efekt polarnog otapala na strukturu spektara svih komponenata u reakcijskoj smjesi
- Ciklizaciju "nevidljivog" međuprodukta **III** u racemični spoj **II** ne katalizira HheC kao kiralni biokatalizator, dok isti enzim katalizira ciklizaciju njegovog 2-demetil analoga



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićeva, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Rasprava

- Što mislite o razlikama u spektrima spojeva **I-III** u kloroformu-d i DMSO-d₆?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićeva, 102a • 10 000 Zagreb

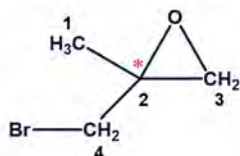


<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Kemijski pomaci i konstante sprege protona spoja I u kloroformu-d i DMSO-d₆.

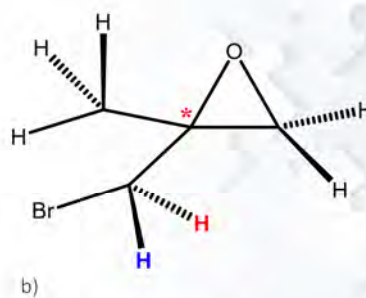
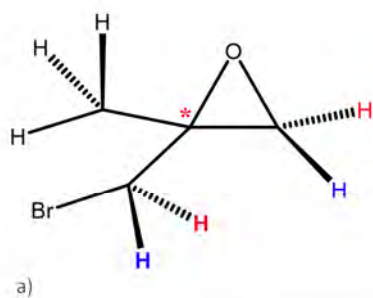
Atom	Kloroform-d			DMSO-d ₆		
	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz
1	1,52	s	–	1,38	s	–
3	2,81; 2,82; 2,83; 2,84	q	5,1	2,84	s	–
4	3,34; 3,37; 3,41; 3,43	dd	26,8; 10,3	3,44; 3,47; 3,69; 3,71	dd	97,6; 11,5



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Kemijska ekvivalentnost protona spoja I u a) kloroformu-d i b) DMSO-d₆. Crnom bojom označeni su kemijski ekvivalentni, a crvenom i plavom diastereotopni protoni.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev, 102a • 10 000 Zagreb

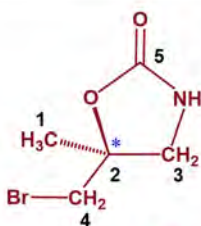


<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Kemijski pomaci i konstante sprege protona spoja II u kloroformu-d i DMSO-d₆.

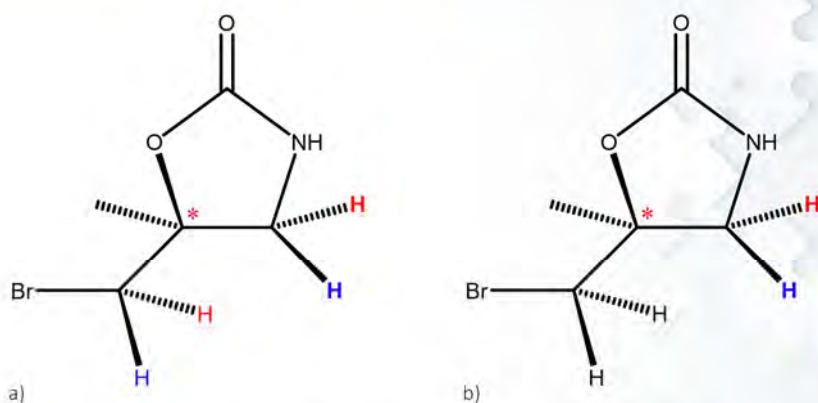
Atom	Kloroform-d			DMSO-d ₆		
	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz
1	1,65	s	–	1,47	s	–
3	3,36; 3,39; 3,71; 3,72	dd	131,3; 9,1	3,26; 3,28; 3,40; 3,42	ddd	58,2; 9,3; 1,0
4	3,46; 3,48; 3,56; 3,59	dd	44,2; 10,4	3,72	s	–
NH	6,23	s	–	7,60	s	–



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Kemijska ekvivalentnost protona spoja II u a) kloroformu-d i b) DMSO-d₆. Crnom bojom označeni su kemijski ekvivalentni, a crvenom i plavom diastereotopni protoni.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Interakcije spoja II s DMSO.

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Kemijski pomaci i konstante sprege protona spoja III u kloroformu-d i DMSO-d₆.

Atom	Kloroform-d			DMSO-d ₆		
	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz	δ / ppm	multiplentnost	J / Hz
1	1,52	s	–	1,33	s	–
3; 4	3,54; 3,57; 3,61; 3,64	dd	29,3; 10,3	3,51; 3,53; 3,54; 3,56	dd	14,0; 10,1
OH	2,43	s	–	5,39	s	–

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



a) b)

Kemijska ekvivalentnost protona spoja III u a) klorofomu-d i b) DMSO-d₆. Crnom bojom označeni su kemijski ekvivalentni, a crvenom i plavom diastereotopni protoni.

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb

IKI **IKD** **1936** **IKI** **1936** **IKI** **1936**

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Br atomi su enantiotopni
H atomi na istoj metilenskoj skupini su diastereotopni
H atomi na suprotnim metilenskim skupinama su:
a- enantiotopni kada su *cis*.
b- diastereotopni kada su *trans*

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb

IKI **IKD** **1936** **IKI** **1936** **IKI** **1936**

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Interpretacija dobivenih podataka

- Protoni C(4) metilenske skupine nalaze se u oba otapala u nižem polju, a C-atomi u višem polju od istih C(3) metilenske skupine.
- Ovo je posljedica **jačeg elektron-akceptorskog djelovanja elektronegativnijeg bromovog atoma** u odnosu na kisikov atom na susjednu metilensku skupinu.
- Ovaj efekt povećava osjetljivost C(4) atoma na nukleofilni pristup izocijanatnog aniona.
- **Reaktivnost C(3) atoma u prstenu povećavaju dva faktora:**
 - **napetost tročlanog prstena**, prisutne svijene σ -veze
 - **znatno manje steričko ometanje** u odnosu na C(4) atom koji je zasjenjen sterički zahtjevnom metilnom skupinom



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

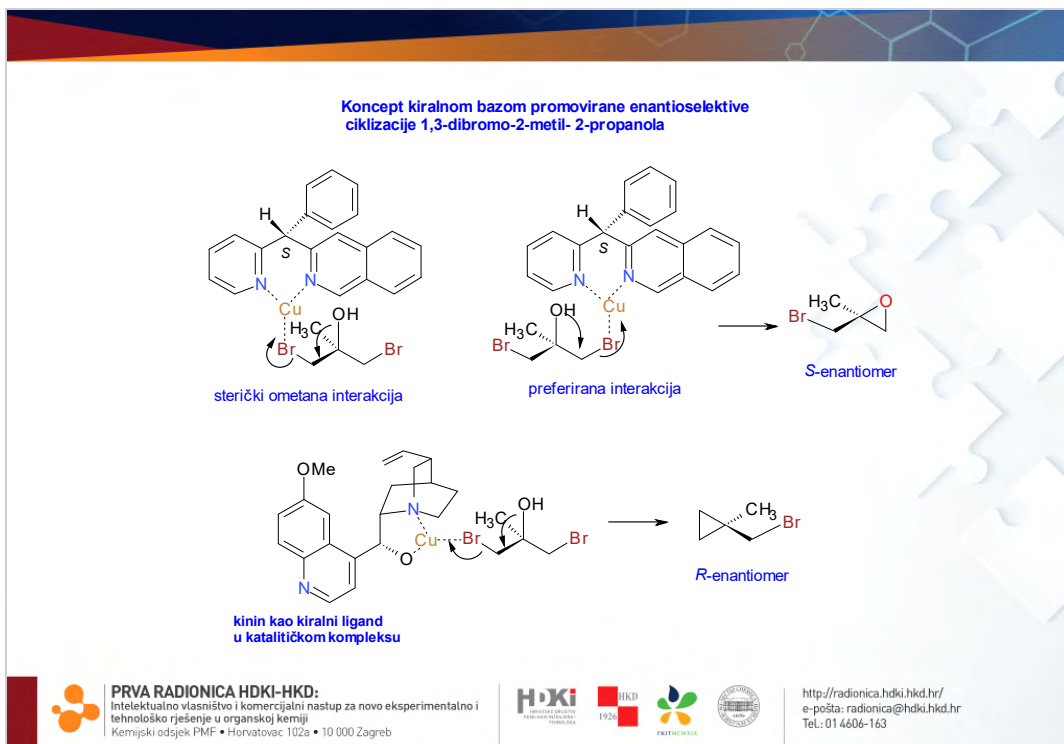
- Efekt napetosti prstena ima pri tome ključnu ulogu, što pokazuje eksperimentalni podatak da i analozi spoja I bez metilne skupine na C(2) atomu također reagiraju potpuno regioselektivno na C(3) položaju, uz jednako visoku enantioselektivnost enzimskog procesa!



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac, 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163





Dr. sc. Tomislav Jednačak

Tomislav Jednačak diplomirao je 2008. i doktorirao 2013. kemiju na PMF-u u Zagrebu. Godine 2009. izabran je u zvanje asistenta, a 2016. godine u docenta na Zavodu za analitičku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a. Kao znanstvenik gostovao je na Tehničkom sveučilištu u Münchenu (Njemačka), Tehničkom sveučilištu u Grazu (Austrija) i na Sveučilištu u Pečuhu (Mađarska). Bavi se spektroskopskom strukturnom karakterizacijom spojeva u otopini i čvrstom stanju, proučavanjem interakcija između bioloških makromolekula i liganada tehnikama spektroskopije NMR, analizom kompleksnih smjesa spektroskopijom DOSY-NMR te razvojem i primjenom procesnih analitičkih tehnika temeljenih na vibracijskoj spektroskopiji *in-line* i spregnutom sustavu LC-SPE/krio-NMR. Sudjelovao je na sljedećim znanstveno-istraživačkim projektima: Razvoj nove metodologije za kontrolu procesa pripreve lijekova - Met4Pharm, Razvoj i primjena *in-line* metode Ramanove spektroskopije u istraživanju lijekova, Interakcije i dizajn bioaktivnih molekula te na nekoliko bilateralnih hrvatsko-austrijskih projekata.

Sudjeluje u nastavi iz analitičke kemije na nekoliko temeljnih i izbornih kolegija. Član je Hrvatskog kemijskog društva i Hrvatskog društva kemijskih inženjera i tehnologa. Dobitnik je Medalje Kemijskog odsjeka za ak. god. 2007./2008. za izvrstan uspjeh tijekom studija i Priznanja Vijeća Prirodoslovno-matematičkog fakulteta za postignute rezultate u znanstvenom i stručnom radu 2015.

Objavio je 11 originalnih i 1 pregledni znanstveni rad, 2 poglavlja u knjigama, 1 sveučilišni udžbenik i 2 skripta. Sudjelovao je na brojnim međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima s 2 pozvana predavanja, 4 usmena i 11 posterskih priopćenja. Posebno se ističu niže navedeni radovi u području strukturne karakterizacije bioaktivnih spojeva spektroskopskim metodama, praćenju kemijskih reakcija i kristalizacije vibracijskom spektroskopijom *in-line* te analizi smjesa pomoću spregnutog sustava LC-SPE/krio-NMR.

Odabrani radovi i projekti

Znanstveni radovi

1. T. Jednačak, P. Novak, A. Hodzic, O. Scheibelhofer, J.G. Khinast, J. Plavec, P. Šket i J. Parlov Vuković: "Condensation reaction between carbohydrazide and salicylaldehyde: *in-line* vibrational spectroscopy monitoring and characterization of the reaction products in solution and solid state", *Acta Chim. Slov.* **61** (2014) 161–169.
<http://acta-arhiv.chem-soc.si/61/61-1-161.pdf>
2. T. Jednačak, A. Hodzic, O. Scheibelhofer, M. Marijan, J.G. Khinast i P. Novak: "Fast real-time monitoring of entacapone crystallization and characterization of polymorphs *via* Raman spectroscopy, statistics and SWAXS", *Acta Pharm.* **64** (2014) 1–13.
<https://doi.org/10.2478/acph-2014-0009>



3. V. Lazić, M. Jurković, T. Jednačak, T. Hrenar, J. Parlov Vuković i P. Novak: "Intra- and intermolecular hydrogen bonding in acetylacetone and benzoylacetone derived enamino derivatives", *J. Mol. Struct.* **1079** (2015) 243–249.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.09.048>
4. I. Habinovec, T. Jednačak i P. Novak: "Rapid identification of bioactive carbonylhydrazone reaction products by an LC-DAD-SPE-NMR approach", *ADMET & DMPK* **3**(4) (2015) 352–358.
<http://www.pub.iapchem.org/ojs/index.php/admet/issue/view/34>
5. D. Šahnić, E. Meštrović, T. Jednačak, I. Habinovec, J. Parlov Vuković i P. Novak: "Monitoring and quantification of omeprazole synthesis reaction by *in-line* Raman spectroscopy and characterization of the reaction components", *Org. Process Res. Dev.* **20**(12) (2016) 2092–2099.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00323>

Suradnik na projektima

1. *Razvoj nove metodologije za kontrolu procesa pripreme lijekova - Met4Pharm*; voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak (trajanje projekta 2014.–2016.); projekt sufinanciran sredstvima Europskog fonda za regionalni razvoj (EFRR) te iz hrvatskog Državnog proračuna
2. *Interakcije i dizajn bioaktivnih molekula*; voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak (trajanje projekta 2009.–2014.); projekt financiran sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske
3. *Investigating macrolide antibiotic interactions with membranes and ribosomes as a tool for rational drug design*; voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak (trajanje projekta 2012.–2013.); projekt sufinanciran sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske i Saveznog ministarstva znanosti, istraživanja i gospodarstva Republike Austrije
4. *Macrolide-ribosome interactions monitored by NMR paramagnetic relaxation enhancements*; voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak (trajanje projekta 2010.–2011.); projekt sufinanciran sredstvima Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske i Saveznog ministarstva znanosti, istraživanja i gospodarstva Republike Austrije
5. *Razvoj i primjena in-line metode Ramanove spektroskopije u istraživanju lijekova*; voditelj: prof. dr. sc. Predrag Novak (trajanje projekta 2009.–2010.); projekt financiran sredstvima Nacionalne zaklade za znanost, visoko školstvo i tehnološki razvoj Republike Hrvatske

Zvezdana Findrik Blažević

**Primjena matematičkog modela
u razvoju enzimatskog procesa**



PRIMJENA MATEMATIČKOG MODELA U RAZVOJU ENZIMATSKOG PROCESA

Zvezdana Findrik Blažević, Nevena Milčić,
Maja Majerić Elenkov, Martina Sudar



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatskiac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

SADRŽAJ

- demonstracija metodologije razvoja kinetičkog i reaktorskog modela na primjeru istraživanog sustava
- primjena kinetičkog modela pri odabiru reaktora
- utjecaj deaktivacije enzima na sustav u cjelini
- simulacije modela u različitim reaktorima u programskom paketu SCIENTIST



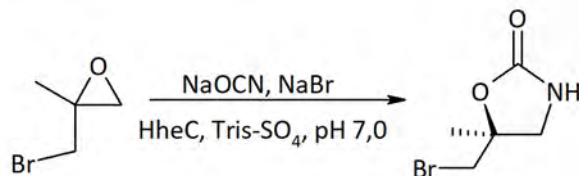
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatskiac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Reakcijski sustav



2-bromomethyl-2-methyl-oxirane

(S)-5-bromomethyl-5-methyloxazolidin-2-one

- Kompleksan reakcijski sustav

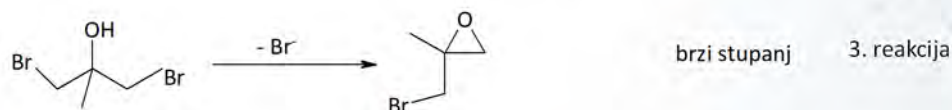
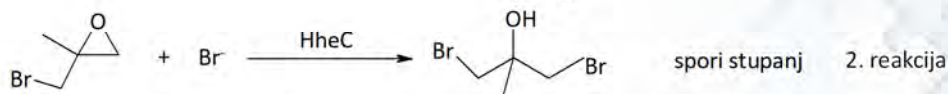
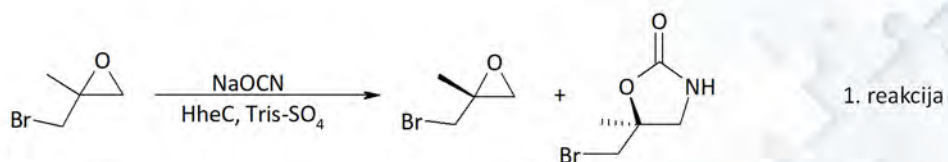


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevic 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkhkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkhkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava



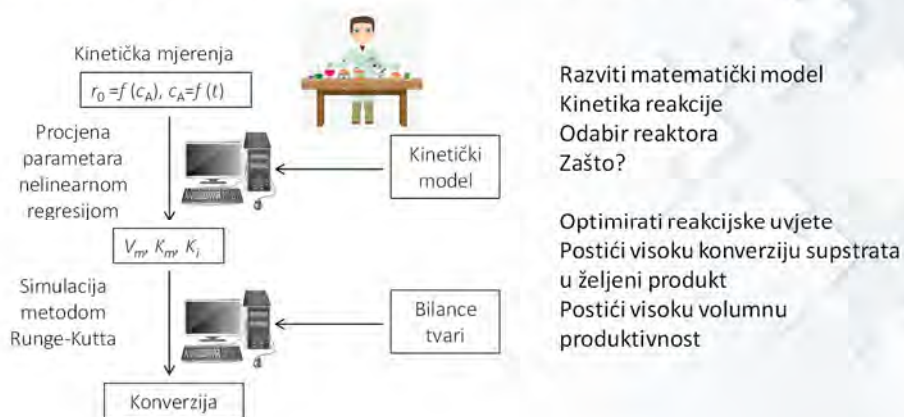
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevic 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkhkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkhkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Metodologija razvoja matematičkog modela



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

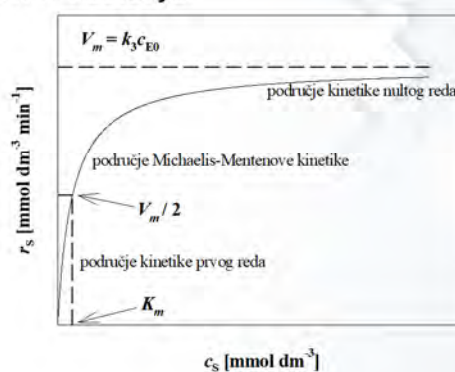


<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Kinetika enzimske reakcije

- Temeljni model enzimske reakcija

$$r_s = \frac{V_m \cdot c_s}{K_m + c_s}$$



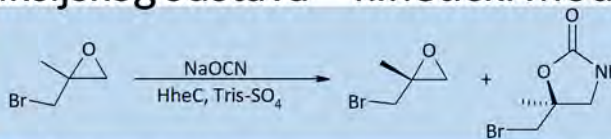
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



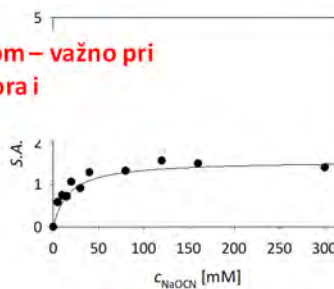
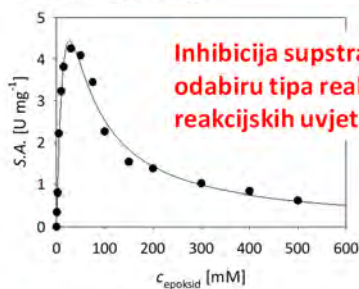
<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava – kinetički model

1. reakcija



- Reaktanti – epoksid i cijanat
- Ispitati utjecaj promjene njihove koncentracije na početnu brzinu reakcije



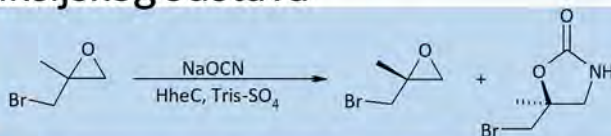
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava

1. reakcija



- Procjena kinetičkih parametara iz eksperimentalnih podataka
- Razvoj kinetičkog modela na temelju sheme reakcije i procijenjenih parametara

Parametar	Jedinica	Vrijednost
V_{m1}	$U \text{ mg}^{-1}$	$19,11 \pm 4,89$
K_m^{epoksid}	mmol dm^{-3}	$39,97 \pm 13,39$
K_i^{epoksid}	mmol dm^{-3}	$17,95 \pm 5,56$
K_m^{NaOCN}	mmol dm^{-3}	$11,71 \pm 3,29$

$$r_1 = \frac{V_{m1} \cdot \gamma_{\text{HheC}} \cdot c_{\text{epoksid}} \cdot c_{\text{NaOCN}}}{\left(K_m^{\text{epoksid}} + c_{\text{epoksid}} + \frac{c_{\text{epoksid}}^2}{K_i^{\text{epoksid}}} \right) \cdot \left(K_m^{\text{NaOCN}} + c_{\text{NaOCN}} \right)}$$



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

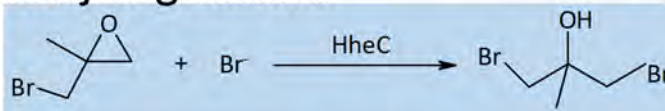


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

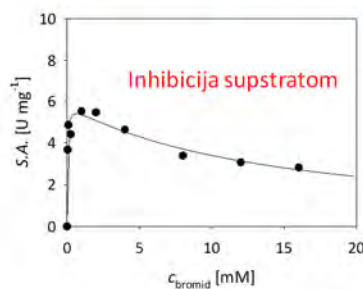
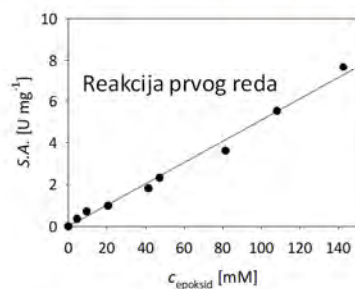


Analiza reakcijskog sustava

2. reakcija



- Spori stupanj reakcije – enzimski kataliziran



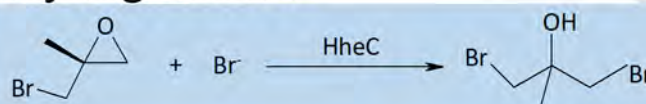
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava

2. reakcija



Parametar	Jedinica	Vrijednost
k_2	$\text{dm}^3 \text{mg}^{-1} \text{min}^{-1}$	$0,051 \pm 0,001$
K_{m2}^{Br}	mmol dm^{-3}	$0,030 \pm 0,009$
K_{i2}^{Br}	mmol dm^{-3}	$13,672 \pm 3,099$

$$r_2 = \frac{k_2 \cdot \gamma_{\text{HheC}} \cdot c_{\text{Br}} \cdot c_{\text{epoksid}}}{K_m^{\text{Br}} + c_{\text{Br}} + \frac{c_{\text{Br}}^2}{K_i^{\text{Br}}}}$$



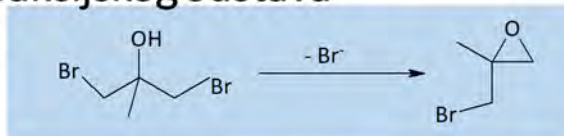
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



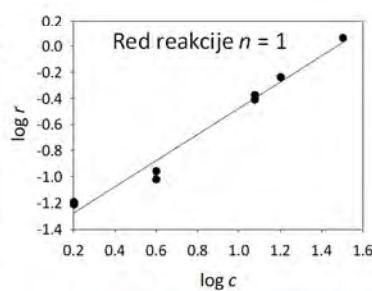
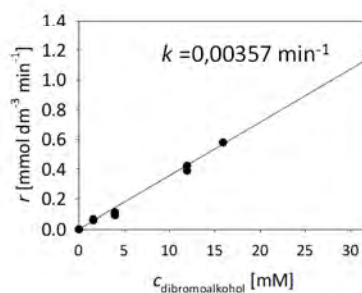
<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava

3. reakcija



- Je li reakcija enzimski katalizirana ili kemijska, i je li povratna?



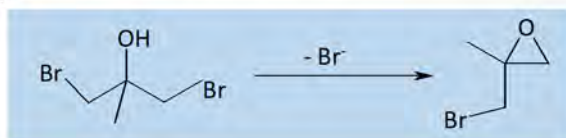
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnotoško rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Analiza reakcijskog sustava

3. reakcija



- Kemijska reakcija (nepovratna) – nema enantioselektivnosti
– brza reakcija

Parametar	Jedinica	Vrijednost
k	min^{-1}	$0,0357 \pm 0,0011$
n	-	1

$$r_3 = k \cdot c_{\text{dibromoalkohol}}$$



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnotoško rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Validacija matematičkog modela

- Kinetički model + bilance tvari u reaktoru = model procesa

$$r_1 = \frac{V_{m1} \cdot \gamma_{\text{HheC}} \cdot C_{\text{epoksid}} \cdot C_{\text{NaOCN}}}{\left(K_m^{\text{epoksid}} + C_{\text{epoksid}} + C_{\text{epoksid}}^2 \right) \cdot \left(K_m^{\text{NaOCN}} + C_{\text{NaOCN}} \right)}$$

$$r_2 = \frac{k_2 \cdot \gamma_{\text{HheC}} \cdot C_{\text{Br}} \cdot C_{\text{epoksid}}}{K_m^{\text{Br}} + C_{\text{Br}} + \frac{C_{\text{Br}}^2}{K_i^{\text{Br}}}}$$

$$r_3 = k \cdot C_{\text{dibromoalkohol}}$$

- Testiranje modela na setu eksperimentalnih podataka - ključan korak



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemiskirodnyk PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Izbor reaktora

- Inhibicija supstratom – kotlasti reaktor s dotokom supstrata - reguliranje koncentracije inhibirajućeg supstrata u reaktoru
- Kotlasti reaktor – male brzine reakcije zbog visoke koncentracije supstrata
- Cijevni reaktor – velika potrošnja enzima – trebao bi biti imobiliziran
- Protočno kotlasti reaktor – nije dobar u slučaju deaktivacije enzima

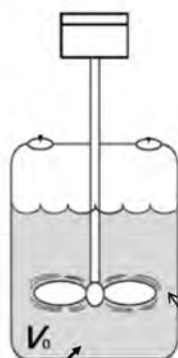


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemiskirodnyk PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Kotlasti reaktor



Reakcijska otopina

Početni uvjeti:

$$C_{\text{epoksid},0} = a \text{ mM}$$

$$C_{\text{Br},0} = b \text{ mM}$$

$$C_{\text{OCN},0} = c \text{ mM}$$

$$V_{\text{HheC}} = d \text{ mg mL}^{-1}$$

Odabir reakcijskih uvjeta je lakši uz upotrebu matematičkog modela

$$\frac{dc_{\text{epoksid}}}{dt} = -r$$

$$\frac{dc_{\text{oksazolidinon}}}{dt} = r$$



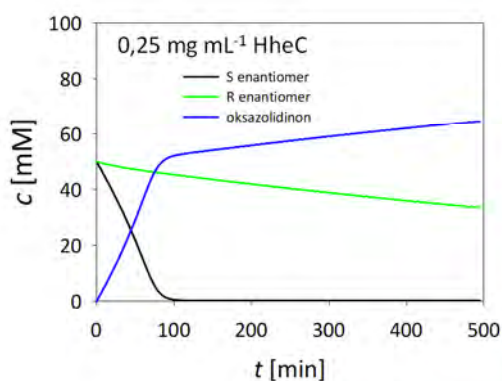
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnoško rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Simulacije procesa u kotlastom reaktoru

- Ovisnost koncentracije reaktantata i produkta o vremenu



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnoško rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

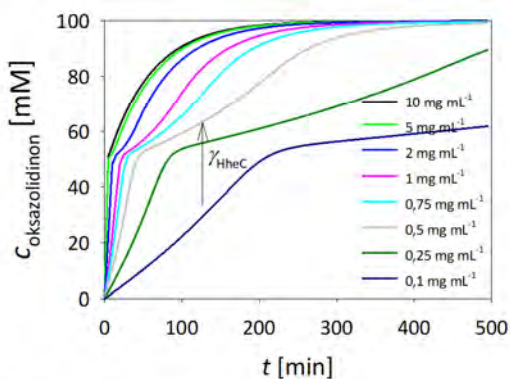


<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

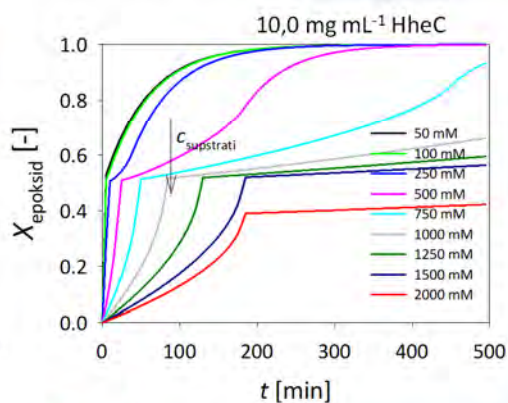


Simulacije procesa u kotlastom reaktoru

Utjecaj koncentracije enzima na proces



Utjecaj koncentracije epoksida na konverziju



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb

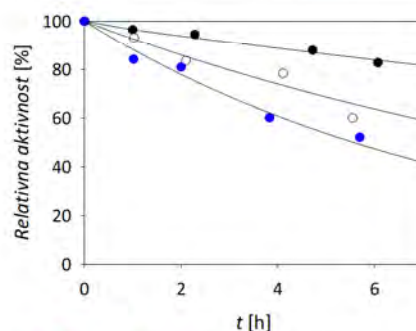


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Stabilnost enzima

- U reaktoru dolazi do deaktivacije enzima – pad operacijske stabilnosti
- Opisuje se kinetikom prvoga reda

$$\frac{d\gamma_{\text{HheC}}}{dt} = -k_d \cdot \gamma_{\text{HheC}}$$



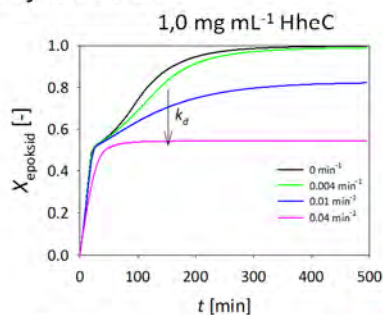
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Simulacije procesa u kotlastom reaktoru – uz deaktivaciju enzima

- Kotlasti reaktor
- Utjecaj koncentracije enzima na proces
- Ovisnost konverzije epoksida o vremenu pri različitim brzinama deaktivacije enzima

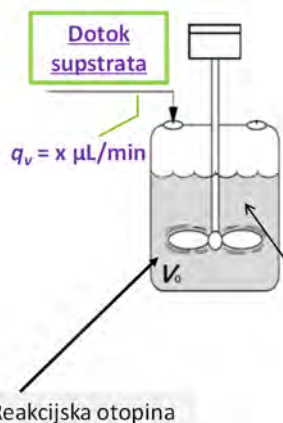


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevic 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Kotlasti reaktor s dotokom supstrata



Početni uvjeti:

$$\begin{aligned} C_{\text{epoksid},0} &= a \text{ mM} \\ C_{\text{Br},0} &= b \text{ mM} \\ C_{\text{OCN},0} &= c \text{ mM} \\ \gamma_{\text{HheC}} &= d \text{ mg mL}^{-1} \end{aligned}$$

Odabir reakcijskih uvjeta je lakši uz upotrebu modela

$$\frac{dc_{\text{epoksid}}}{dt} = \frac{1}{V} \cdot \left(-c_{\text{epoksid}} \cdot \frac{dV}{dt} + c_{\text{epoksid},0} \cdot q_1 \right) - r_1$$

$$\frac{dV}{dt} = q$$

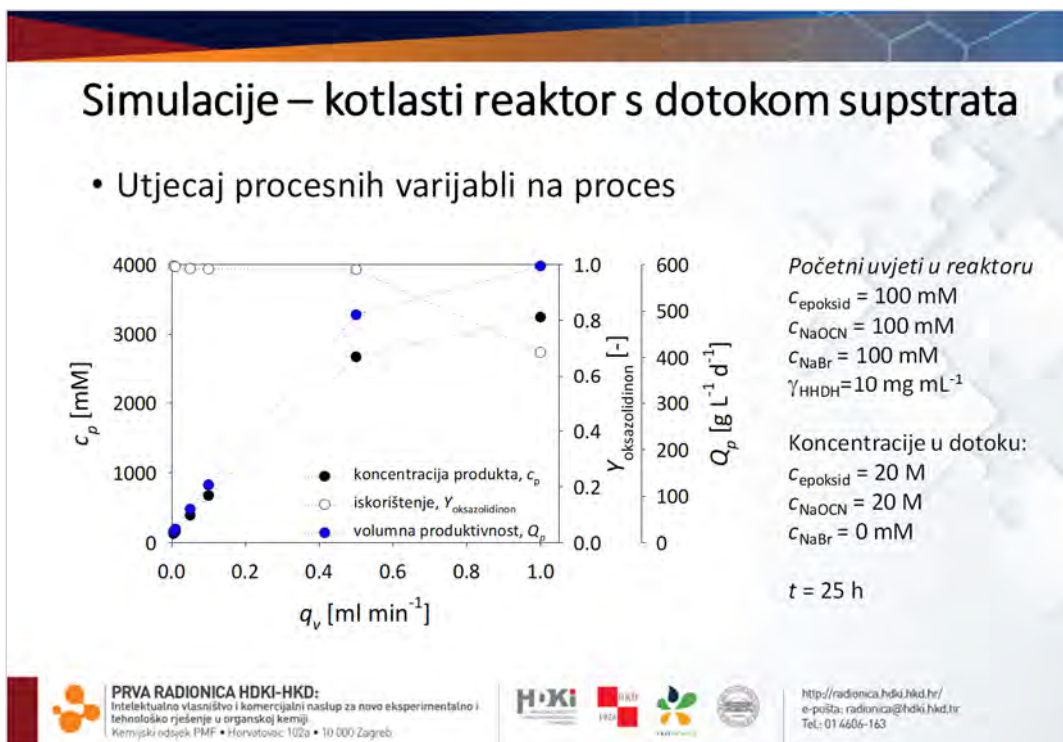
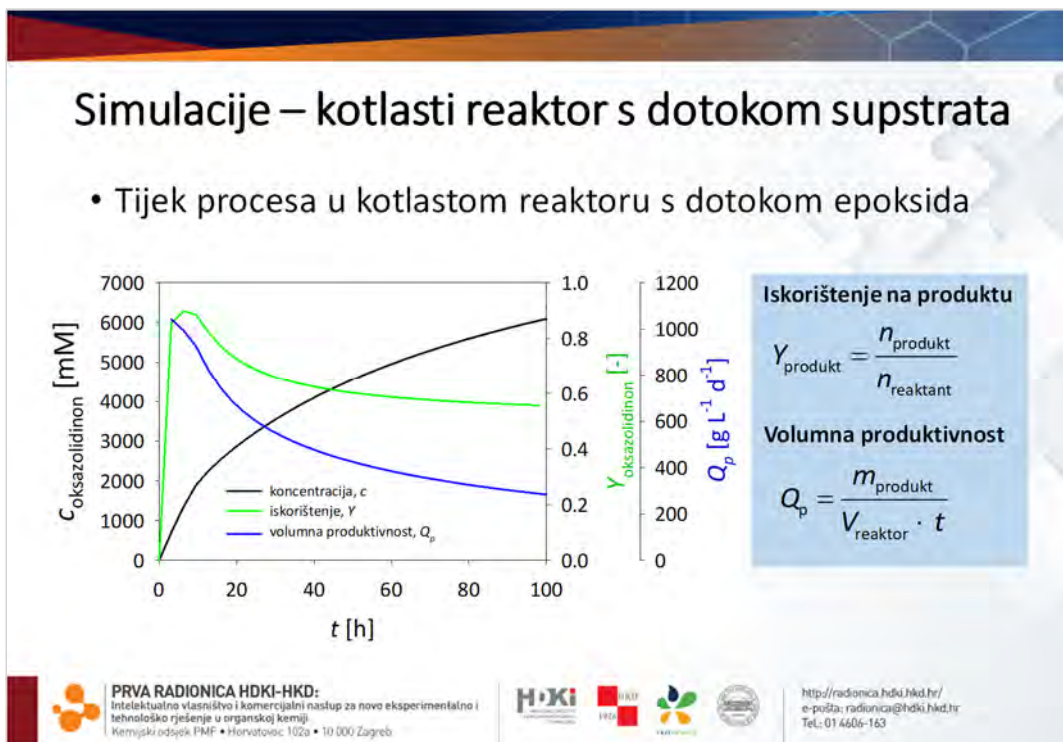
$$\frac{d\gamma_{\text{HheC}}}{dt} = \frac{1}{V} \cdot \left(-\gamma_{\text{HheC}} \cdot \frac{dV}{dt} \right)$$



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevic 102a • 10 000 Zagreb



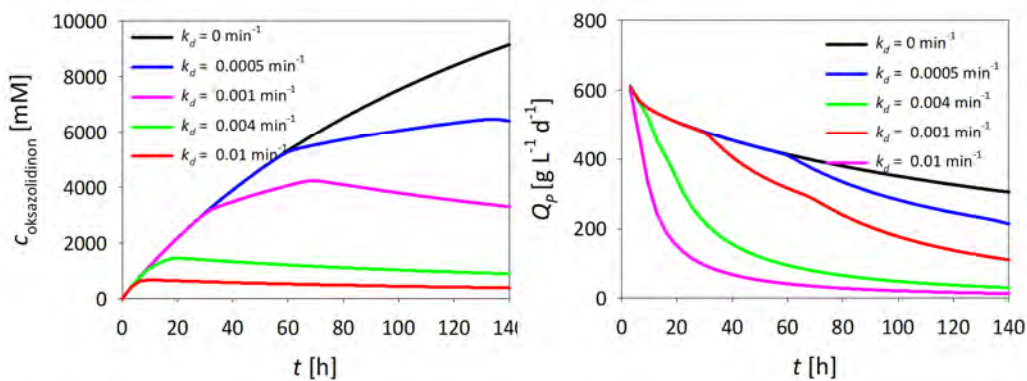
<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163





Simulacije – kotlasti reaktor s dotokom supstrata

- Utjecaj deaktivacije enzima na tijek procesa



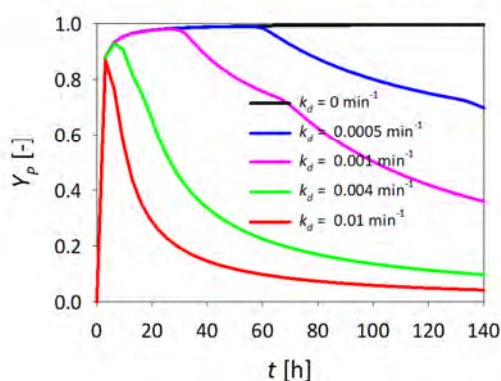
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Simulacije – kotlasti reaktor s dotokom supstrata

- Utjecaj procesnih varijabli na tijek procesa



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Protočno kotlasti reaktor



Odabir reakcijskih uvjeta je lakši uz upotrebu modela

$$\frac{dc_{\text{epoksid}}}{dt} = \frac{c_{\text{epoksid},0} - c_{\text{epoksid}}}{\tau} - r_1$$

$$\frac{dc_{\text{oksazolidinon}}}{dt} = \frac{c_{\text{oksazolidinon},0} - c_{\text{oksazolidinon}}}{\tau} + r_1$$

$$\tau = \frac{V}{q_v}$$



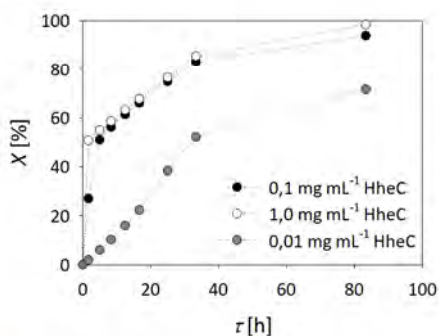
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijски odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Simulacije procesa u protočno kotlastom reaktoru

- Utjecaj prostornog vremena zadržavanja na konverziju epoksida



- Na reakciju možemo utjecati promjenom protoka reakcijske otopine i dodatkom enzima



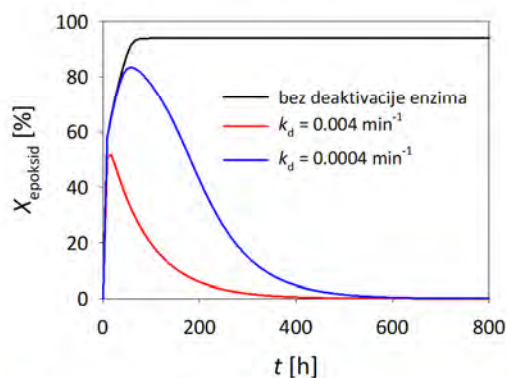
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijски odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Simulacije procesa u protočno kotlastom reaktoru

- Bez deaktivacije enzima
- Uz deaktivaciju enzima



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Zaključak

- Kinetika reakcije ima značajan utjecaj na odabir reakcijskih uvjeta i reaktora za provedbu procesa
- Matematički model značajno doprinosi razumijevanju i optimiranju procesa



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkj.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkj.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



```
// MicroMath Scientist Model File
IndVars: T
DepVars: ceps,cepr,cal,cbr,cocn,cp
Params: Vm1,Vm2,k3,Kmocn1,Kmep1,Kmbr2,Kmep2,Kieps1
r1=Vm1*hhdh*ceps*cocn/((Kmocn1+cocn)*(Kmep1+ceps+ceps*ceps/Kieps1))
r2=k2*hhdh*cepr*cbr/((Kmbr2+cbr+cbr*cbr/Kibr2))
r3=k3*cal
ceps'=-r1+0.5*r3
cepr'=-r2+0.5*r3
cal'=r2-r3
cocn'=-r1
cBr'=-r2+r3
cp'=r1
t=0
ceps=100/2
cepr=100/2
cal=0
cocn=100
cbr=100
cp=0
k3=0.0357
hhdh=0.1
Vm1=19.11
Kmocn1=39.97
Kmep1=39.97/2
Kieps1=17.95/2
k2=0.051
Kmbr2=0.03
Kibr2=13.672
***
```

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Hemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **IKD** **HTG** **KAD**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Izv. prof. dr. sc. Zvezdana Findrik Blažević

Zvezdana Findrik Blažević je od 2012. izvanredna profesorica u Zavodu za reakcijsko inženjerstvo i katalizu na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Nositeljica je 3 kolegija na preddiplomskom, 4 kolegija na diplomskom i 1 kolegija na doktorskom studiju.

Osnovno područje njenog djelovanja je enzimsko reakcijsko inženjerstvo, a tijekom dosadašnjeg rada se uglavnom usmjerila na rad s biokatalizatorima u pročišćenom obliku.

Bila je voditeljica hrvatsko-mađarskog bilateralnog projekta, voditeljica istraživačke grupe na FP6-ERA IB projektu "Microreactor technology for continuous enzymatic reactions catalyzed by C-C bond forming enzymes" (2011-2014) koordinatorice prof. Đurđe Vasić-Rački. Voditeljica je CEEPUS mreže CIII-SI-0708-01-1213 - Chemistry and Chemical Engineering. Partner je i glavni istraživač na EU projektu CARBAZYMES ("Sustainable industrial processes based on a C-C bond-forming enzyme platform") koji se provodi od 2015-2019, a financiran je unutar okvirnog programa Obzor 2020.

Delegat je Hrvatske u Europskoj federaciji za biotehnologiju (European Federation of Biotechnology), Sekcija za primijenjenu biokatalizu (Section on Applied biocatalysis), te član Hrvatskog društva kemijskih inženjera i Društva sveučilišnih nastavnika i drugih znanstvenika u Zagrebu.

Odabrani radovi i projekti

(a) Odabrani radovi

1. Sudar, M., **Findrik, Z.**, Vasić-Rački, Đ., Soler, A., Clapes, P. A new concept for production of (3S, 4R)-6- [(benzyloxycarbonyl)amino]-5, 6-dideoxyhex-2- ulose, a precursor of D-fagomine. // *RSC Advances*. 5, **2015**, 69819–69828
2. **Findrik, Z.**, Megyeri, G., Gubicza, L., Bélafi-Bakó, K., Nemestóthy, N., Sudar, M. Lipase catalyzed synthesis of glucose palmitate in ionic liquid. // *J. Clean. Prod.* doi:10.1016/j.jclepro.2015.07.098, 112 (**2016**) 1106–1111
3. Sudar, M., **Findrik, Z.**, Vuković Domanovac, M., Vasić-Rački, Đ. Coenzyme regeneration catalyzed by NADH oxidase from *Lactococcus lactis*. // *Biochem. Eng J.* 88, 2014, 12–18.
4. Sudar M., **Findrik Z.**, Vasić-Rački Đ., Clapés P., Lozano C. Mathematical model for aldol addition catalyzed by two D-fructose-6-phosphate aldolases variants overexpressed in *E. coli*, *J. Biotechnol.* 167, **2013**, 191–200.
5. **Findrik Z.**, Vasić-Rački Đ. Overview on reactions with multi-enzyme systems. *Chem. Biochem. Eng. Q.* 23 (4), **2009**, 545–553.
6. **Findrik Z.**, Vasić-Rački Đ. Biotransformation of D-methionine into L-methionine in the cascade of four enzymes, *Biotechnol. Bioeng.* 98 (5), **2007**, 956–967.



7. **Findrik Z.**, Vasić-Rački Đ., Lütz S., Daußmann T., Wandrey C. Kinetic modeling of acetophenone reduction catalyzed by alcohol dehydrogenase from *Thermoanaerobacter* sp., *Biotechnol. Lett.* 27 (15), **2005**, 1087-1095.

(b) Projekti:

1. "Industrijske biotransformacije u nekonvencionalnim medijima", hrvatsko-mađarski bilateralni projekt, 2009-2011. Voditeljica Z. Findrik Blažević.
2. CEEPUS mreža CIII-SI-0708-01-1213 - Chemistry and Chemical Engineering, 2012/2016. Koordinator s hrvatske strane: Z. Findrik Blažević. (koordinator dr. sc. Zorka Novak Pintarič, izv. prof., Sveučilište u Mariboru, FKKT Maribor, Slovenija).
3. Horizon 2020, "CARBAZYMES" (2015-2019), "Sustainable industrial processes based on a C-C bond-forming enzyme platform", projektni partner: Z. Findrik Blažević, koordinator: prof. dr. sc. Wolf-Dieter Fessner (Darmstadt, Njemačka).

Franjo Jović

**Primjena QbD (Quality by Design)
principa tijekom razvoja
proizvodnje (bio)farmaceutika**



Primjena QbD (Quality by Design) principa tijekom razvoja proizvodnje (bio)farmaceutika

Pharmaceutical Quality- by-Design (QbD) is a disciplined and systematic approach for effectively developing and communicating the needed process understanding.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Ključni koncepti

- Quality by Design (QbD) – kvaliteta ostvarena planiranjem
- Pristup razvoju procesa modeliranjem („računalni razvoj“)



- Sustavni razvoj procesa
- Iskušenja tijekom razvoja (razumijevanje)

- (Dobra) Znanost je osnova
- Standardne operativne procedure (SOP)
- Razvoj i uvećanje (kontrolne strategije)



- Razumijevanje procesa je nužno potrebno znanje koje omogućuje predviđanje ponašanja procesa na različitim skalama



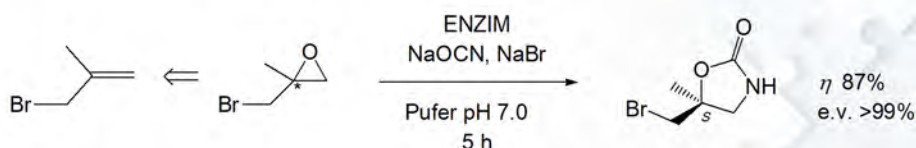
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Proces iz razvoja



OPREMA:
OKRUGLA TIKVICA
STAKLENI ČEP
MAGNET
MAGNETSKA MJEŠALICA



REAGENSI:
EPOKSID 1,0 g
PUFER Tris-SO₄ 60 mL
NaOCN 0,62 g (1,5 eq)
NaBr 34 mg (0,1 eq)
ENZIM (HheC) 6 mL (ca 30 mg)

Što je potrebno da se ovaj proces komercijalizira do proizvodne skale?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Enzimaska reakcija - parametrizacija

- **Ulazni parametri*** (koji utječu na kvalitetu)
 - Temperatura
 - Vrijeme reakcije
 - Polazni materijal (epoksid)
 - Pufer (Tris-SO₄)
 - Enzim (HheC)
 - Baza (NaOCN)
 - Katalizator (NaBr)
- **Rasponi parametara*** (koji su preporučeni/dozvoljeni)
 - 25 (20 – 80) °C
 - 240 (30 – 360) min
 - Koncentracija = 17 g/L (ukoncentrirati sustav ~100 g/L)
 - pH = 7 (održavati pH)
 - Koncentracija (0,5 g/L; aktivnost)
 - Baza (1,5 eq – ispitati raspon)
 - Katalizator (0,1 eq – ispitati!)

*ilustrativni primjer za DoE



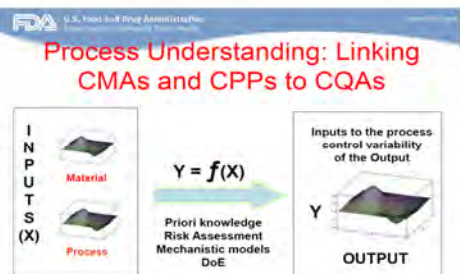
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Što je razumijevanje procesa?



Povezati parametre **na ulazu** sa parametrima **kvalitete proizvoda na izlazu** iz procesa

- **CMA** (Critical Material Attributes) - kritični sastav polaznih materijala
- **CPP** (Critical Process Parameters) - kritični procesni parametri
- **CQA** (Critical Quality Attributes) – kritična svojstva kvalitete

Lawrence X. Yu, Ph.D. Director, Office of Pharmaceutical Science, Food and Drug Administration
Pharma IQ-11th PAT and Quality by Design March 25-26, 2014, London, UK



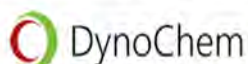
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Matematičko modeliranje

<i>Model</i>	<i>Product</i>
Kinetički	Diferencijalna jednačba
Statistički	Polinom
Transfer	Parcijalna diferencijalna jednačba
Probabilistic	Monte-Carlo simulacija
Scale-up	Bezdimenzijske značajke



jmp Statistical Discovery™ From SAS



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Design of Experiments (DoE)

Characteristics	Screening	Characterization	Optimization
No. of Factors	6 – 30	3 – 8	2 – 6
Desired Information	Important Factors	Understand How Systems Work	Prediction Equation and Optimization
Model Form	Linear or Main Effects	Linear and Interaction Effects	Linear, Interaction & Curvilinear effects

Zadatak Inženjera iz Razvoja je odrediti kako parametri utječu na kvalitetu proizvoda:

- Operativni (*Operational*) – u zadanom rasponu ne utječu
- Značajni (*Significant*) – utječu na iskorištenje procesa
- Kritični (*Critical*) – utječu na kvalitetu proizvoda



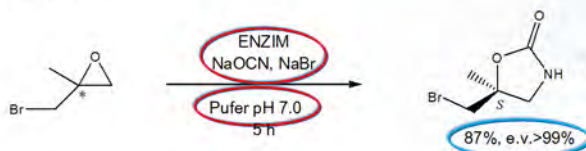
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualna vlasništva i komercijalni nasup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Modeliranje procesa – DoE

Reakcijski mehanizam:



Što je kritično u procesu?

● *Critical Quality Attributes (CQAs)* su zapravo izlazi iz procesa koji su povezani sa pacijentovim potrebama (djelatne farmaceutske tvari – API idu u ljude!).

● *Critical Process Parameters (CPPs)* su ulazi u proces (API and excipient), kontrolne i varijable okoliša koje imaju glavni utjecaj na CQAs.

- *Iskorištenje.*
- *Čistoća produkta.*
- *Procesna onečišćenja, ...*

- *Ekvivalenti reagensa.*
- *Temperatura.*
- *Koncentracija (Volumen otapala), ...*



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualna vlasništva i komercijalni nasup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



DoE – Optimiranje kritičnih parametara

Response Surface Design

Responses

Response Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Importance
Yield	Maximize			
Impurity	Minimize			

Factors

Name	Role	Values
Temp	Continuous	30 90
base	Continuous	2.5 7.5
cat	Continuous	0 15

Design Evaluation

Run Order: Randomize

Make JMP Table from design plus: 2
Number of Center Points: 0
Number of Replicates: 0

Evaluate Design

Model

Main Effects Interactions RSM Cross Powers Remove Term

Intercept
Temp
base
cat
Temp*base
Temp*cat
Temp*Temp

Design

Run	Temp	base	cat
1	60	5	7.5
2	30	5	7.5
3	60	5	7.5
4	30	7.5	15
5	90	7.5	15
6	60	5	15
7	90	2.5	0
8	30	7.5	0
9	30	2.5	0
10	60	5	0
11	30	2.5	15
12	60	2.5	7.5
13	90	7.5	0
14	90	2.5	15
15	90	5	7.5
16	60	7.5	7.5

Optimiranje (maksimiziranje iskorištenja i minimiziranje onečišćenja)

Box-Behnken Design for Three Factors

Laboratorijski rad

Raspon (iz preliminarnih mjerenja)

jmp Statistical Discovery™ From SAS.

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Hemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Dobivanje matematičkog modela

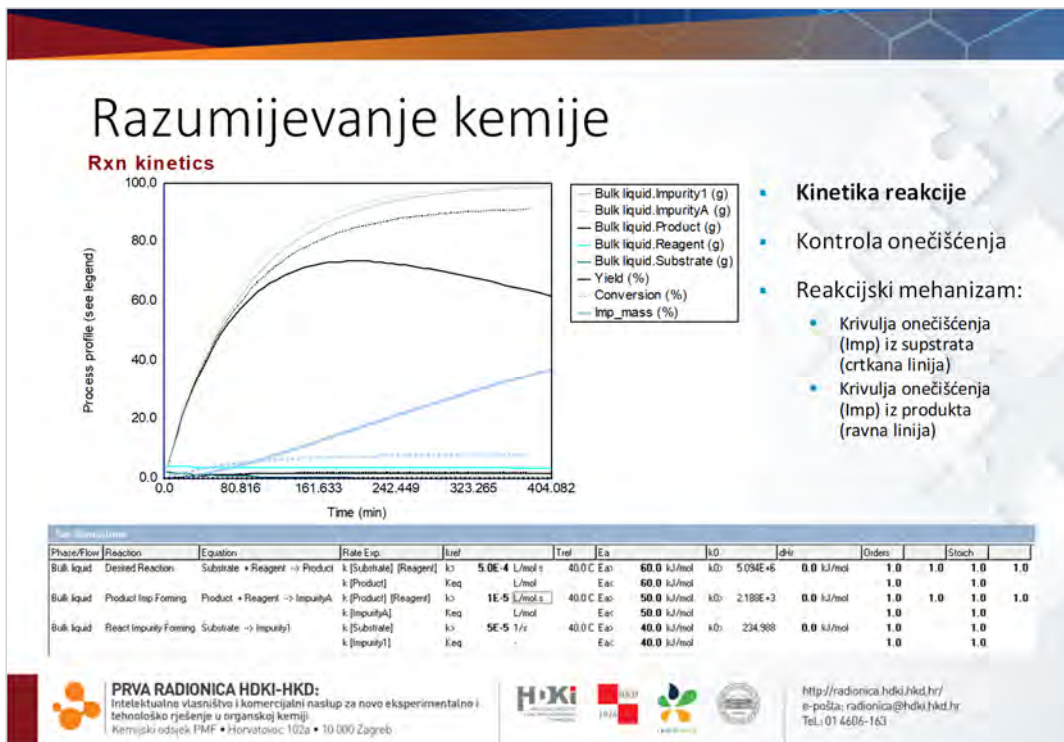
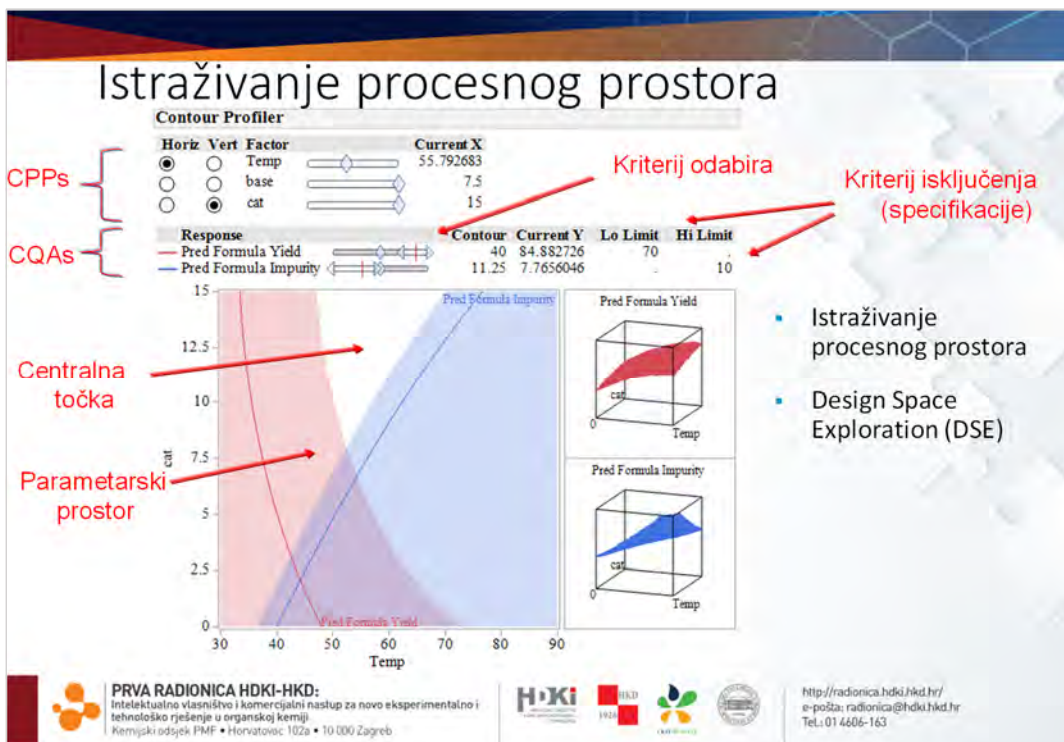
Source	Log Worth	PValue
Temp(30,90)	9.112	0.00000
cat(0,15)	7.055	0.00000
Temp*cat	6.832	0.00000
base(2.5,7.5)	3.376	0.00042
Temp*Temp	2.558	0.00277
Temp*base	1.415	0.03846
cat*cat	1.193	0.06419
base*base	0.425	0.37597
base*cat	0.172	0.67239

Statistička signifikantnost procesnih parametara

Slaganje modela sa eksperimentalnim podacima

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Hemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163





Modeliranje procesa – Mehanistički model

Model	Product
Statistički	Polinom
Kinetički	Diferencijalna jednačba
Transfer	Parcijalna diferencijalna jednačba

$$\frac{d[R]}{dt} = \frac{k}{A \cdot e^{-E_a/RT}} \cdot [R]^{n_R} \cdot [S]^{n_S} \dots = \left[k_{Tref} \cdot e^{\frac{-E_a}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{ref}} \right)} \right] \cdot [R]^{n_R} \cdot [S]^{n_S} \dots$$

$$\frac{m}{V} \cdot C_p \cdot \frac{dT}{dt} = \frac{d[R]}{dt} \cdot [R]^{n_R} \cdot \Delta H_{rxn}$$

DynaChem formulation

This is overall $k @ Tref$ Arbitrary Constant (reaction temperature)



Praćenje reakcijske kinetike (Process Analytical tools - PAT):

- HPLC ili GC (vs. vrijeme),
- Kolorimetrija (RC1),
- IR, UV/Vis ili Raman spektroskopija...



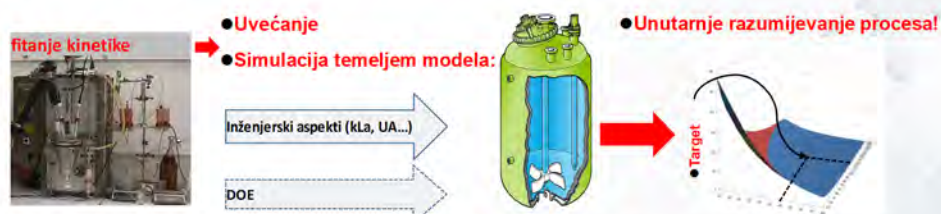
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijски odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Što je zapravo “Projektiranje procesnog prostora”

- Uključuju se inženjerski aspekti u model (za uvećanje) koji koriste kinetiku reakcije & toplinske jednačbe:
 - Prijenos topline (“UA” – procjena koeficijenta, reakcijske entalpije)
 - Prijenos tvari (miješanje, hidiranje, suspendiranje/kristalizacija)
- Projektiranje uvećanja/ i prijenosa tehnologije za ciljni proizvod/proces
- Istraživanje Procesnog prostora procesa pri optimizaciji i robusnosti procesa na različitim skalama
- Pобољшanja inženjerskog projektiranja: dimenzioniranje, oprema, sigurnost itd..
- Osigurava zaštitu okoliša: razvoj plinova, regeneracije, podupire inženjerska rješenja



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijски odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Sažetak

- ✓ Razumijevanje kemije
- ✓ Praćenje reakcijske kinetike, mehanizam
- ✓ Statistički pristup (Design of Experiments)
- ✓ Analitika – mjerenja konc. vs. vrijeme (GC/HPLC, PAT)
- ✓ Ciljani profil produkta (Kontrola iskorištenja i onečišćenja, optimizacija)
- ✓ Računalni alati (*DynoChem, VisiMix, Aspen, ChemCAD, JMP, MatLab...*)
- ✓ Razvoj korištenjem mehanističkog modela
- ✓ Identifikacija procesnog prostora (Design Space)
- ✓ Oprema (baze podataka – reaktori, filteri...)
- ✓ Mješanja (heterogeni sustavi – multifazni GL/LL/SL/GSL)
- ✓ Procesna simulacija specifičnog efekta (ne postoji ukupni model)
- ✓ Quality (Built in) by Design
- ✓ Sigurnosna procjena



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nasup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Interaktivni dio predavanja

- 2 Zadataka DoE analiza
- 2 Zadatka mehanistički model analiza



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nasup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



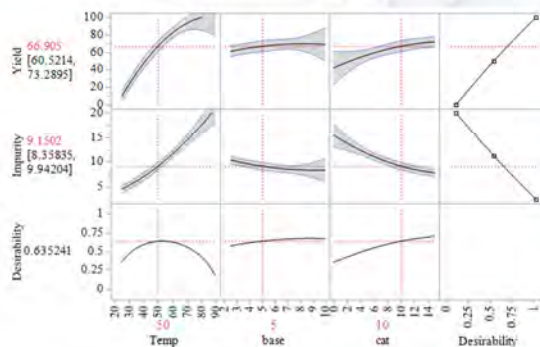
Zadatak 1

- Osnovni procesni uvjeti su:

$T = 50^\circ\text{C}$, baza = 5 g, kat. = 10 mg

Rezultati DoE su prikazani na grafu! Pitanja:

1. Kada smanjimo količinu katalizatora što će se dogoditi?
2. Kako utječe baza?
3. Što je sa temperaturom?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



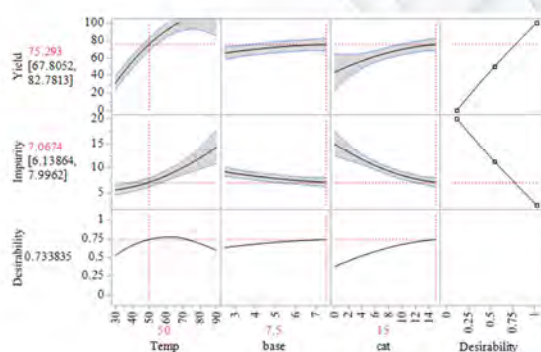
<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Zadatak 2

- Nađi optimalne procesne uvjete iz modela dobivenog DoE za slučaj:

Kada je fiksna količina katalizatora (15 g)!

Koja je optimalna temperatura?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Zadatak 3

- Provedena su ispitivanja na 4 eksperimenta
- Što možete reći o mehanizmu reakcije
 - Onečišćenja?
 - Kako sudjeluje baza, a katalizator?

NaBr (eq.)	t (h)	Konverzija (%)	ev_0 (%)
0	0.5	47	98
0.1	4	100	>99
0.5	3	100	>99
1	4	100	>99

Phase/Flow	Reaction	Equation	Rate Exp.	k_{ref}	T_{ref}	E_a
Solution	Rxn1	substrate + base \leftrightarrow act_sub + base	k [substrate] [base]	k_1	0.01 L/mol.s	50.0 C E _a = 60.0 kJ/mol
Solution	Rxn2	act_sub + reagent \leftrightarrow intermediate	k [act_sub] [reagent]	k_2	560.0 L/mol	E _a = 60.0 kJ/mol
Solution	Rxn3	intermediate + catalyst \rightarrow product + catalyst	k [intermediate] [catalyst]	k_3	0.01 L/mol	E _a = 60.0 kJ/mol
Solution	Rxn4	product \rightarrow impu1y	k [product]	k_4	0.005 L/mol.s	E _a = 50.0 C E _a = 120 kJ/mol
Solution	Rxn5	substrate \rightarrow impu1y2	k [substrate]	k_5	1.5E-5 1/s	E _a = 50.0 C E _a = 0 kJ/mol



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualna vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijaski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



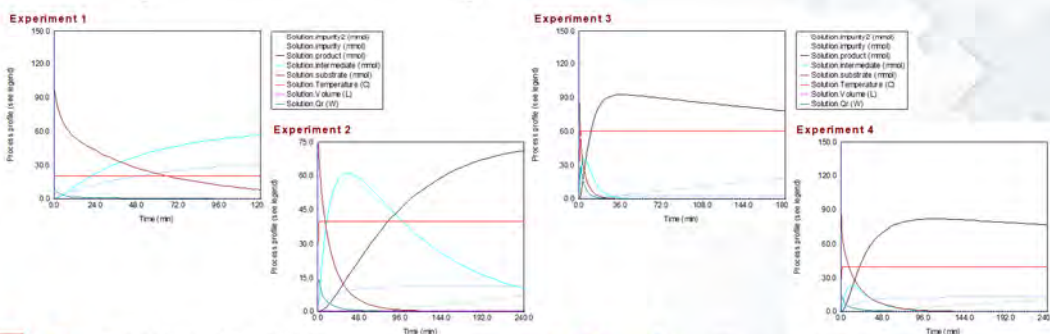
<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Zadatak 4

- Provedena su kinetička ispitivanja 4 eksperimenta na 300 mL:

Item's Variables	Solution volume	Jacket temperature	Solution solvent	Solution base	Solution substrate	Solution reagent	Solution catalyst	
Units	L	C	g	mmol	mmol	mmol	g	
Experiment 1	run1	0.3	20	250	500	100	210	0
Experiment 2	run2	0.3	40	250	500	100	210	10
Experiment 3	run3	0.3	60	250	500	100	210	50
Experiment 4	run4	0.3	40	250	500	100	180	100

Na osnovu mehanističkog modela nađi optimalne uvjete?
Što je sa vremenom reakcije?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijaski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Dr. sc. Franjo Jović

Franjo Jović djeluje kao globalni ekspert za područje Sigurnost procesa u TEVA, TAPI R&D, i voditelj je tima u PLIVA; API Pilotno postrojenje. Od 2011. izabran je u znanstveno zvanje suradnika na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilišta u Zagrebu. Njegovo područje interesa uključuje istraživanje i razvoj aktivnih farmaceutskih sastojaka, sa specijalizacijom na području tehničkih znanosti, posebno kemijskog inženjerstva. Odgovoran je za tim od 3 istraživača u laboratoriju za Razvoj i sigurnost procesa. Djeluje u TEVI u ekspertnim grupama u području simulacija procesa (*DynoChem, VisiMix, Aspen i ChemCAD*), te planiranje eksperimenata – DoE (*JMP*). Njegov znanstveni istraživački interes uključuje kemijsko inženjerstvo, razvoj procesa, kao i procjenu sigurnosti procesa.

Istraživanja Franje Jovića rezultirala su sa 10 radova objavljenih u časopisima sa međunarodnom recenzijom, citirani 121 puta (H-indeks 4). Sudjelovao je sa preko 30 radova na profesionalnim konferencijama i koautor je nekoliko stručnih radova ka o što su konceptualni, osnovni i detaljni nacrt filtracijskog sustava „Aquatika – slatkovodni javni akvarij“ u Karlovcu.

Odabrani radovi i projekti

1. **F. Jović**, A. Sućec, I. Nekola, D. Čavuzić, E. Marčelić, E. Meštrović: Application of Safety by Design Methodology in Evaluating Process Safety for a Duff Reaction Using Predictive Process Simulators, *Org. Process Res. Dev.* **19** (2015) 1268–1273;
2. I. Šoštarić, I. Nežić, **F. Jović**, E. Marčelić, E. Meštrović, S. Zrnčević: Modeling-based development of an enantio selective hydrogenation reaction of a sitagliptine intermediate, *Chem. Biochem. Eng. Q.* **28** (2014) 49–59.
3. **F. Jović**, M. Grašovec, I. Dejanović, V. Kosar: Dynamic simulation of high pressure tubular reactor for low density polyethylene production, *J. Elastomers Plastics* (2013) 1–10.
4. **F. Jović**, V. Tomašić, A. Davidson, J. P. Nogier, W. Li, and V. Kosar: Photocatalytic treatment of air: how to deal with the problem of TiO₂ deactivation, *Chem. Biochem. Eng. Q.* **27** (2013) 37–42.
5. **F. Jović**, V. Kosar, V. Tomašić, Z. Gomzi: Non-ideal flow in an annular photocatalytic reactor, *Chem. Eng. Res. Design.* **90** (2012) 1297.
6. M. Marečić, **F. Jović**, V. Kosar, V. Tomašić: Modelling of an annular photocatalytic reactor, *Reaction Kin. Mech.Cat.* **103** (2011) 19.

Eugen Marčelić

**Metode uvećanja procesa i
odabir procesne opreme**



Metode uvećanja procesa i odabir procesne opreme

Process scale up and equipment selection

Eugen Marčelić

 **PLIVA** Pliva Hrvatska TAPI Istraživanje i razvoj
TAPI Pilot

 **TEVA**
Group Member


 **PRVA RADIONICA HDKI-HKD:**
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb





 **HDKI**  **HKD**  **KRO**  **KRO**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Sadržaj

- Principi uvećanja i ključni faktori
- Dijagram procesa sinteze oksazolidinona
- Kritične operacije i parametri procesa
- Uvećanje pojedinih faza
- Odabir procesne opreme

 **PRVA RADIONICA HDKI-HKD:**
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

 **HDKI**  **HKD**  **KRO**  **KRO**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Scale up - ključni faktori

- Scale up je ne linearan
- Vrijeme- vremenska skala drugačija
- Prijenos mase i energije
- Reakcijska kinetika
- Svojstva materijala i rukovanje
- Dinamika fluida
- Izbor i dizajn opreme



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

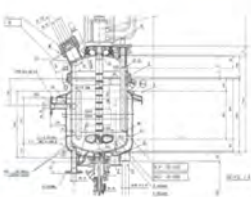
Razvoj procesa



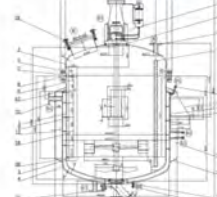
100 mL tikvica



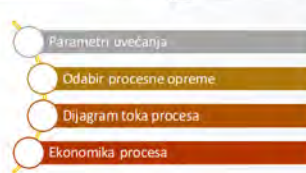
1 L Lab MP10-RTC



100 L Pilot (KR-102)



500 L Proizvodnja (R-280)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Pilot plant



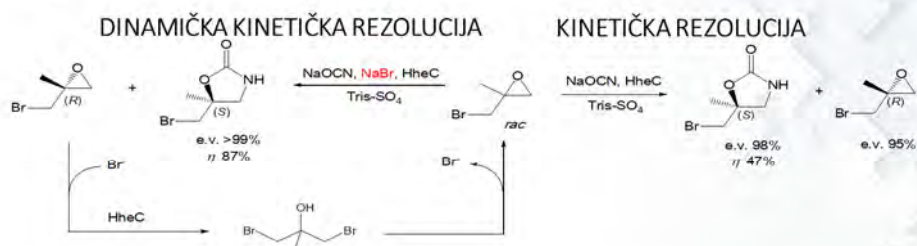
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdk-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdk-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Laboratorijski postupak

Reakcijski mehanizam



Polazni materijali

Epibromhidrin (500 mg; 3,3 mmol)
NaOCN (322 mg; 1,5 eq)
NaBr (34 mg, 0,1 eq)
Puffer Tris-SO₄ (30 ml 0,5M, pH 7)
Halohidrirn-dehalogenaza HheC (3 ml, 15 mg enzima)
NaCl
Etil acetat (4 x30 ml)
Natijev sulfat



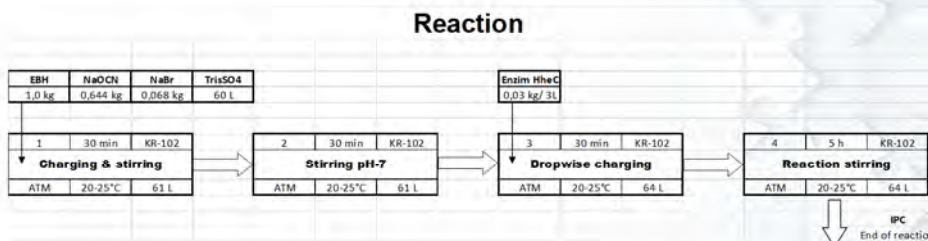
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



Tel.: 01 4606-163



Flow diagram pripreve oxazolidinona

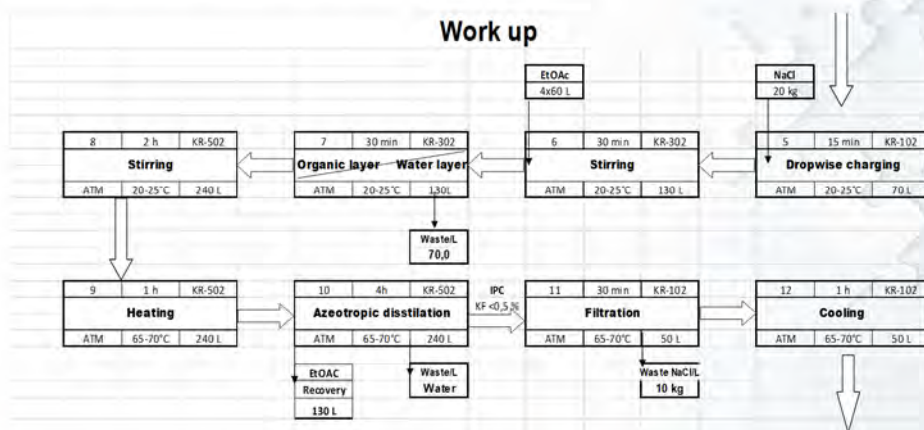


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Obrada reakcijske smjese



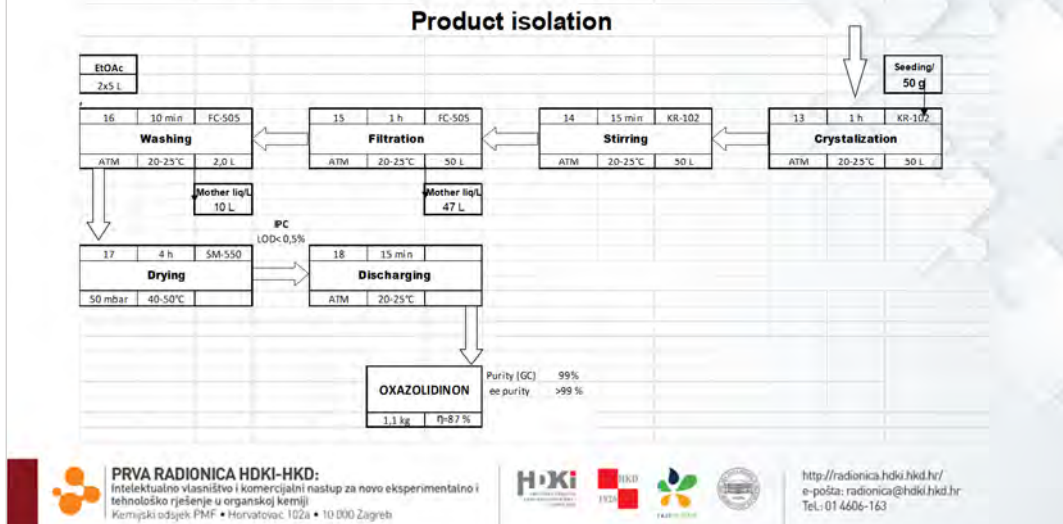
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Izolacija produkta



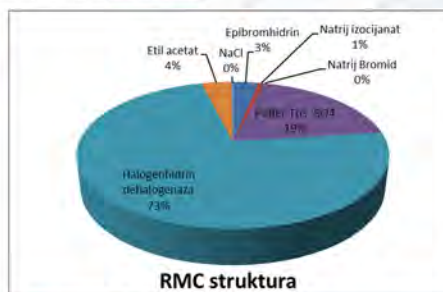
Cijena koštanja materijala RMC

Material	kg/Kg OXZ	€/kg	€/kg OXZ	% RMC
Epibromhidrin	0,9	150	135,0	3,2
Natrij izocijanat	0,58	60	34,8	0,8
Natrij Bromid	0,061	5	0,3	0,0
Puffer Tris-SO4	54	15	810,0	18,9
Halogenhidrin dehalogenaza	0,027	116000	3132,0	73,2
Etil acetat	225	0,7	157,5	3,7
NaCl	18	0,5	9,0	0,2
Ukuna masa/kg	298,6	€/kg of OXZ	4278,6	100,00

$$\text{Mass Intensity} = \frac{\text{Total Mass used in the process (Kg)}}{\text{Mass of product (Kg)}}$$

$$\text{E Factor} = \frac{\text{Total waste (Kg)}}{\text{Kg Product}}$$

MI = 298,6 kg /kg OXZ
 E Factor = 165 kg/kg OXZ



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



Kritični procesni parametri

	REAKCIJA	EKSTRAKCIJA	DESTILACIJA	KRISTALIZACIJA	FILTRACIJA	SUŠENJE				
Inputs	Specifikacija polaznih Molarni udjeli	Koef. razdjeljenja Svojstva otapala	Sadržaj vode Volumen	Koncentracija Topljivost	PSD/Morfolo fologija FIL. kolač	GS	Kromatog. čistoća Enantiomerna čistoća	Quality Target Product Profile (QTPP)	RMC, CoGs & Equipment utilization	Ecco. efficiency
	Process	Temp	Temp	Tlak	Temp	Brzina šaržiranja Broj okretaja RPM	Temp Vacuum			
Brzina miješanja Brzina šaržiranja		Brzina miješanja Vrijeme odjeljivanja	Temp	Brzina hlađenja Cjepivo			Ostatak žarenjem Fizikalna svojstva Ostatna otapala			
Set-up		Reaktor/Miješalo Točka šaržiranja GC/Vrijeme	Reaktor/Miješalo Vrijeme/ Konduktometrija	Reaktor/Miješalo Dean Stark Voda Kf	Reaktor/Miješalo Vrijeme	Centrifuga šp Vrijeme	Vacuum sušnica GS			



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Odabir i dizajn reaktora



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Tehničke karakteristike i baza

- Rektorska baza – podešavanje procesa opremi
- Hidrodinamička sličnost (mass & heat transfer)
- Korištenje simulacijskih alata Dynochem and Visimix

Tank	Base shape (if not Torispherical)	Inside diameter mm	Total tank height mm	Total volume L	Material (glasslined, stainless steel)	Wall thickness mm	Jacket Height mm
KR - 102		508	600	100	GL	24.5	500

Impeller	Type of impeller	Blade number	Diameter mm	Clearance mm	Blade width mm	Rotational Speed rpm	Motor Power W
Pfaudler AE100	retreat curve impeller	3	300	50	60	12/230	1200

Baffle	Type of baffle	Number	Width mm	Length mm	Distance from bottom mm	Distance from wall mm	Angle to radius deg
De Dietrich Beavertail		1	45	675	200	40	0

Reactor	UA/ W K ⁻¹	UA(v)/ W L ⁻¹ K ⁻¹
KR-100	81.321	0.3012
KR-101	47.864	0.8404
KR-102	60.097	0.5237
KR-301	0	2.309
KR-302	65.413	1.0458
KR-303	114.58	0.3392

<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Ekstrakcija etil acetatom

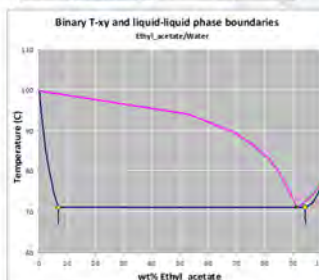
- Ternarni dijagram ekstrakcije (Dynochem)
Etilacetat-oxazolidinon-voda (NaCl)
Koeficijent razdjeljenja K_d
- Miješanje/temperatura/razdvajanje
- NaCl isoljavanje
- Optimizacija
Protustrujni kontinuirani ekstraktor ?

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Destilacija azeotropno uklanjane vode

- VLE moduli „Dynochem utility“ koristimo za predviđanje
 - *Ravnoteže para-kapljevina: točke vrelišta i azeotropa.*
 - *Mješljivost i faznu ravnotežu vapor-liquid-liquid.*
 - *Proračun zamjene otapala*
- Jednostupanjska destilacija u reaktoru / flash distillation
- Povoljni azeotrop
- Temp/miješanje
- Vakumska ili atmosferska destilacija

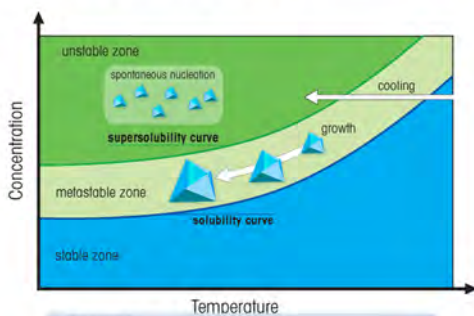


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Kristalizacija



Spectroscopy
(IR, ATR UV/VIS)

Conductivity

Turbidity

Liquid phase monitoring

FBRM

Video
Microscopy
(PVM)

Raman

Solid phase monitoring



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163









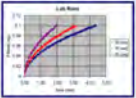
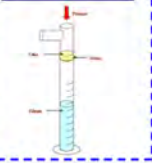


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163


Filtracija

Lab Filter





Pilot / Plant Centrifuge

*Fluid properties
 Cake properties
 Equipment parameters
 Feed rate, rpm
 Cake(s), liquid(s), filtrate(s)*



Scale up →








TECHNICAL DATA

1 "RAPIDE" CENTRIFUGE RC 40Vx B

- Pilot centrifuge, vertical axis, top dischargeable by digging out product
- Rigid type with anti-vibration supports
- All product wetted parts are manufactured from Alloy C22
- Centrifuge gas-tight for gas under pressure ready to receive a nitrogen blanketing device
- Speed variation by means of a frequency inverter
- cGMP, CE and ATEX $\leq 200\text{g}$ construction

- Basket diameter	400 mm
- Basket height	230 mm
- Adjustable basket speed	300-3.000 rpm
- Useful capacity in litres	20 litres
- Useful load	25 kg



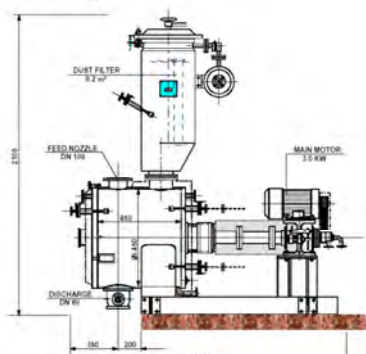





PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



Sušenje



Technical data:

Total (geometric) vessel volume:	70 l	Internal diameter:	450 mm
Usable volume:	50 l	Vessel depth:	450 mm
Agitator drive:	3.0 kW	Discharge valve ID:	80 mm
Agitator speed, with VFD:	5 - 45 RPM	Dust filter surface:	0.2 m ²



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Zaključci

Potrebna procesna oprema

- *Emajlirani kotlasti reaktori 100 i 250 L sa impeler miješalom*
- *Stainless steel reaktor 400 L sa destilacijskom kolonom i Dean Stark nastavkom*
- *Destilacijska kolona za regeneraciju Etil acetata*
- *Filter centrifuga Rc 40*
- *Vakuum sušnica*

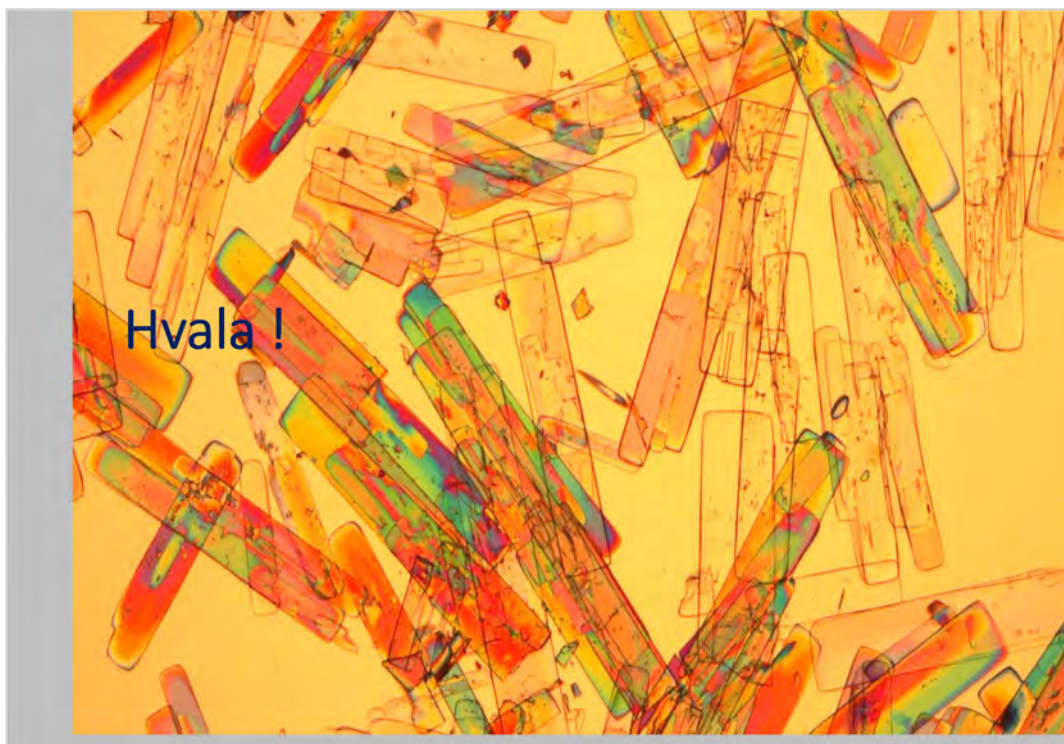
Kritične operacije



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Analiza

Pitanje 1

- Koji se vremenski parametri mijenjaju pri uvećanju iz lab. tikvice u reaktor ?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.nov.nvo.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Pitanje 2

- Koje su kritične tehnološke operacije cjelokupne sinteze procesa ?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Pitanje 3

- Prijedlog tehnološkog rješenja za visoki E faktor ?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Eugen Marčelić, dipl. ing. kem. tehn.

Eugen Marčelić pomoćni je direktor TAPI Pilota u Istraživanju i razvoju Pliva Hrvatska.

Diplomirao na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu smjer kemijsko inženjerstvo, te nastavio rad u svojstvu znanstvenog novaka.

U Istraživačkom institutu Plive zaposlen od 1993 najprije u svojstvu istraživača kasnije i voditelja na procesima razvoja postupka od laboratorijskog do proizvodnog mjerila s ekspertizom u području uvećanja (scale up-a) procesa kroz kemijsko inženjerska ispitivanja, odabir procesne opreme, te samu industrijalizaciju procesa.

Do danas sudjelovao na razvoju procesa i tehnologije na preko 30 različitih molekula i projekata između ostalog;

- razvoju i pripravi industrijskih količina novih makrolida za klinička ispitivanja u suradnji s Glaxo SmithKline,
- na razvoju tehnologije prvih Plivinih generičkih proizvoda registriranih za američko tržište, Torasemida, Donepezila, s implementacijama GMP-standarda kroz kvalifikaciju opreme i validaciju procesa.
- projektiranju, izgradnji i puštanju u rad pilotnog i semipilotnog postrojenja.

Posljednjih osam godina na mjestu rukovoditelja Pilotnog postrojenja zaduženog za razvoj, uvećanje priprave aktivnih farmaceutskih supstanci te transfer tehnologije unutar TEVA grupe na proizvodne lokacije u Hrvatskoj, Indiji, Meksiku, Izraelu.

Odabrani radovi i projekti

1. *Uvećanje procesa, razvoj tehnologije priprave novih kemijskih entiteta makrolida, ketolida (PLD 146) stereoida slokalnim djelovanjem (PLD177)*
2. *Uvećanje i razvoj tehnologije priprave novog polimorfa Torasemida N*
3. *Validacija postrojenja Pilota ZGF 342, ZGF 344*
4. *Projektiranje i izgradnja SemiPilotnog postrojenja ZGF 382*

Igor Dejanović

**Sinteza procesne sheme i
ekonomska ocjena procesa**



Izvođenje procesne sheme i ekonomska ocjena procesa

Doc. dr. sc. Igor Dejanović
Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Sadržaj predavanja

- Sinteza procesne sheme
 - *hijerarhijski pristup sintezi*
- Analiza procesne sheme
 - *Procesni simulatori*
 - *Procjena CapEx i OpEx*
- Osnove ocjene profitabilnosti
 - *NPV i analiza osjetljivosti*
 - *Analiza rizika*



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Sinteza procesne sheme



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

HIJERARHIJSKI PRISTUP SINTEZI*:

1. Prikupljanje podataka: reakcijska kinetika, termodinamički podatci (VLE, LLE)
2. Odabrati **ŠARŽNI** ili **KONTINUIRANI** način rada.
3. Identificirati ulazno/izlaznu strukturu procesa (**I/O structure**).
4. Identificirati i definirati **povratne petlje** u procesu (**recycle structure**).
5. Sinteza **separacijskog sustava**.
6. Sinteza **mreže izmjenjivača topline** ili sustava za oporavak procesne energije.
(Integracija tvari i energije)

***James M. Douglas:** *Conceptual Design of Chemical Processes*, McGraw-Hill, 1988



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



ŠARŽNI / KONTINUIRANI PROCES

Kontinuirani proces: radi 24/7, gotovo čitavu godinu, uglavnom konstantni uvjeti rada. Postrojenja se gase za redovito održavanje ili u slučaju nepredviđenih događaja.

Šaržni procesi: rade u ciklusima (punjenje-pokretanje-zaustavljanje-pražnjenje-čišćenje).

Osnovni kriterij odabira: **TEHNIČKI KRITERIJI, TROŠKOVI**

Čimbenik	Šaržni procesi	Kontinuirani procesi
Kapacitet	Manji kapaciteti	Veći kapaciteti
Kontrola kvalitete	Ako je proizvod potrebno kontinuirano nadzirati (Industrija hrane, farmaceutska industrija).	Proizvod je dovoljno povremeno analizirati.
Fleksibilnost u radu	Ista oprema koristi se u više operacija.	Uglavnom ne. Moguće je preurediti postrojenje, ukoliko tržište to nalaže (retrofit).
Fleksibilnost namjene	Ista oprema može se koristiti za više proizvoda.	Oprema dizajnirana za točno određeni proizvod i određene radne uvjete.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

ŠARŽNI / KONTINUIRANI PROCES

Čimbenik	Šaržni procesi	Kontinuirani procesi
Učinkovitost	Osjetljivi na promjene u rasporedu (scheduling). Nemogućnost optimiranja za svaki proizvod. Nemogućnost integracije tvari i energije.	Veći kapaciteti uglavnom vode većoj djelotvornosti. Integracija energije i tvari je standardna praksa.
Održavanje	Veći troškovi, jer je između svake šarže opremu potrebno očistiti i pripremiti.	Niži troškovi.
Dostupnost sirovina	Preferirani ako su sirovine povremeno dostupne (n.pr. sezonski)	Preferiraju stalno dostupne sirovine.
Potražnja za proizvodom	Preferirani ako je potražnja sezonska (n.pr. antifriz), zbog fleksibilnosti opreme.	Preferiraju kontinuiranu potražnju.
Reakcijska kinetika	Spore reakcije koje zahtijevaju veliko vrijeme zadržavanja. Bio sustavi.	Nepovoljniji za spore reakcije-jako velika oprema, problemi u radu.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



ŠARŽNI / KONTINUIRANI PROCES

Čimbenik	Šaržni procesi	Kontinuirani procesi
Prljanje opreme (fouling)	Čišćenje je standardni dio rada. Preferirani kod „prljavih“ sustava.	Prljanje je velik problem. Korištenje paralelnih jedinica, kako bi se omogućilo čišćenje bez obustave rada poskupljuje proces.
Sigurnost	Veća izloženost radnika štetnim tvarima.	Manji rizici povezani s rukovanjem opremom.
Vođenje procesa	Teže-višenamjenska postrojenja s različitim vođenim i upravljačkim veličinama.	Lakše, više istraženo.

FDA's 2015 guidance on emerging technology promotes adoption of continuous manufacturing technology



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



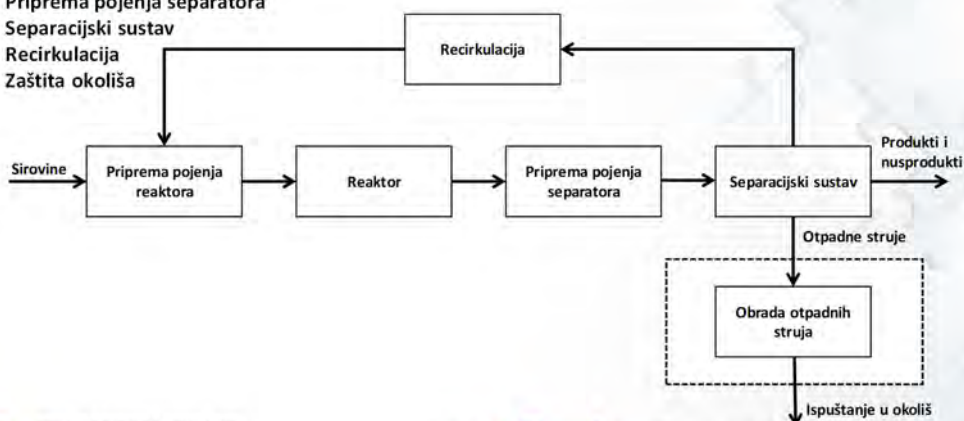
<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

ULAZNO/IZLAZNA STRUKTURA PROCESA

Kako doći od A do B? Blok – dijagram.

6 osnovnih blokova/koraka:

1. Priprema pojenja reaktora
2. Reaktor
3. Priprema pojenja separatora
4. Separacijski sustav
5. Recirkulacija
6. Zaštita okoliša



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



SINTEZA OKSAZOLIDINONA

Polazni podaci

- Kapacitet: istraživanje tržišta
 - 1 linija: 100 L
 - $t=4$ h
 - 2 šarže dnevno: Kapacitet 134 kg oksazolidinona godišnje
- Inhibicija supstratom: reaktor s dotokom reaktanta (*fed batch*)
- Separacijski sustav: ekstrakcija etil acetatom iz vodene otopine
- Visoka konverzija pri jednom prolazu: nije potrebna recirkulacija
- *Work-up*: uparavanje otapala i filtracija proizvoda

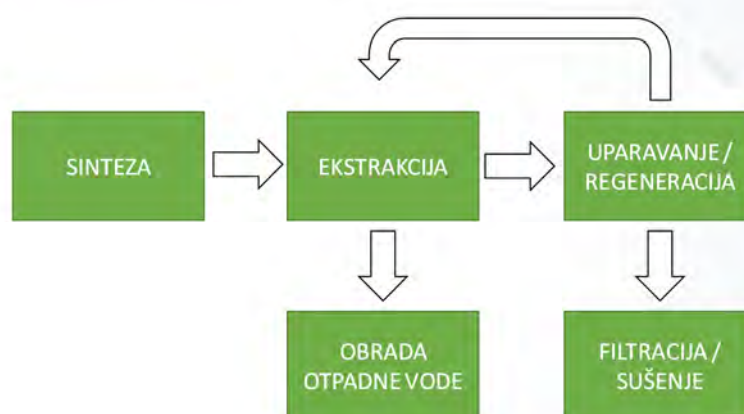


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkd.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkd.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

BLOK DIJAGRAM PROCESA



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkd.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkd.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Analiza procesne sheme

Process analysis: Analiza informacija sadržanih u procesnoj shemi pomoću računalnih alata – procesnih simulatora.

- Analiza učinka (bilance tvari i energije)
- Ekonomska analiza

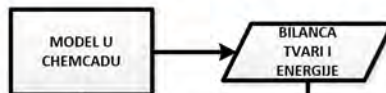


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski udjelak PMF • Hrvatskosc. 102a • 10 000 Zagreb

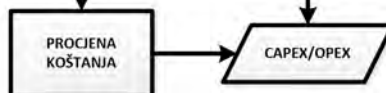


<http://radionica.huki-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@huki-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

ANALIZA UČINKA



EKONOMSKA ANALIZA



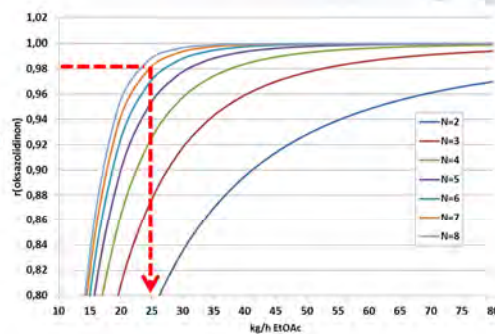
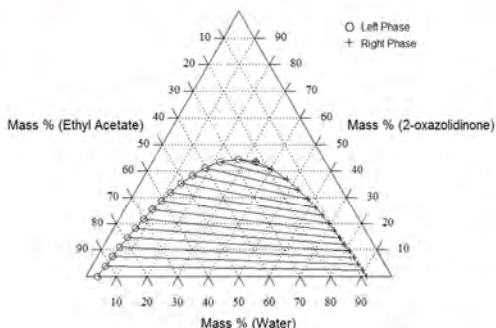
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski udjelak PMF • Hrvatskosc. 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.huki-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@huki-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

**PRORAČUN EKSTRAKCIJE oksazolidinona iz vodene otopine uz etil acetat**

Ethyl Acetate/2-oxazolidinone/Water at 25.00 C By UNIQC

**Ravnoteža EtOAc – oksazolidinon – voda (UNIQUAC)**

<i>N</i>	7
<i>F</i>	25 kg/h
<i>r</i> (oksalolidinon)	0,98

N: broj ravnotežnih stupnjeva
F: protok otapala
r: iscrpak (*recovery*)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
 Kemijski odsjek PMF • Hrvatska: 10224 • 10 000 Zagreb

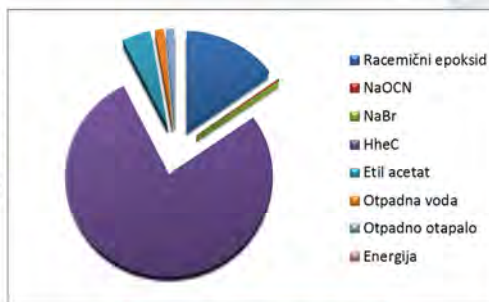


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

RMC (Raw materials cost) pri proizvodnji oksazolidinona bez regeneracije otapala

Sirovina	n [mol]	m [g]	M [g/mol]	Jedinična cijena	Jedinice
Epoksid	0,500	75,750	151,5	1,5	€/g
Epoksid dotok	0,500	75,750	151,5	1,5	€/g
NaOCN	1,000	65,000	65,0	0,06	€/g
NaBr	0,020	2,058	102,9	0,005	€/g
Enzim		10,000		116	€/g
Etil acetat		100000		0,0007	€/g
Oksazolidinon	0,99	192,090	194,0		

Sirovina	Cijena [€]	€/kg proizvoda	%/kg proizvoda
Racemični epoksid	227,25	1183,0	15,129
NaOCN	3,9	20,3	0,260
NaBr	0,01029	0,1	0,001
HheC	1160	6038,8	77,224
Etil acetat	70	364,4	4,660
Zbrinjavanje otpadnih struja			
Otpadna voda	0,2 €/kg	113	1,445
Otpadno otapalo	0,2 €/kg	100	1,279
Energija			
LP v. para	20 €/t	0,28	0,004
Total	1461,2	7819,9	100,000



CAPEX: 900.000,00 €
OPEX: 1.047.866,00 €

CAPEX: CAPital EXpenses – investicijski troškovi
 OPEX: OPERating EXpenses – pogonski troškovi



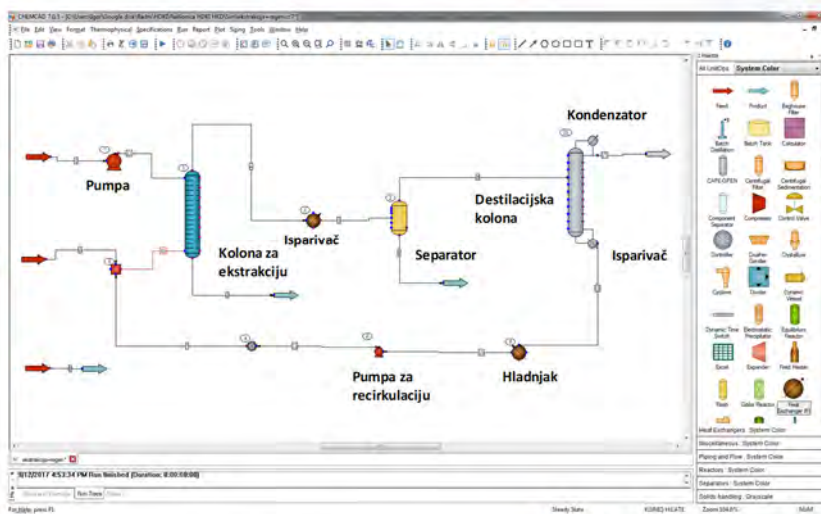
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
 Kemijski odsjek PMF • Hrvatska: 10224 • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



SLUČAJ 2: MODEL PROCESA S REGENERACIJOM EtOAc

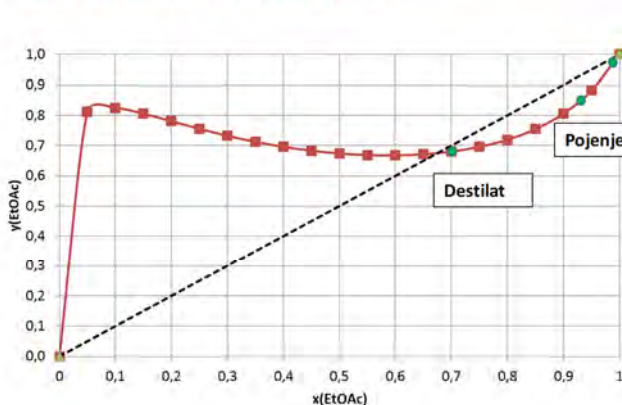


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

PRORAČUN REGENERACIJE EtOAc



Ravnoteža para – kapljevina za sustav EtOAc – voda (UNIQUAC)

Sastav pojenja:
 $y(\text{Voda}): 0,16$
 $y(\text{EtOAc}): 0,84$

Iz termodinamičkih podataka:
Sastav destilata
 $y(\text{Voda}): 0,33$
 $y(\text{EtOAc}): 0,67$

Sastav dna
 $y(\text{Voda}): 0,005$
 $y(\text{EtOAc}): 0,995$



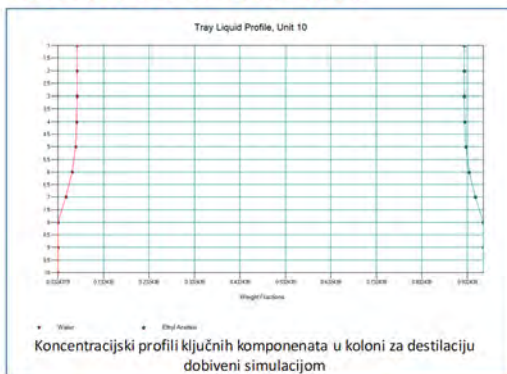
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

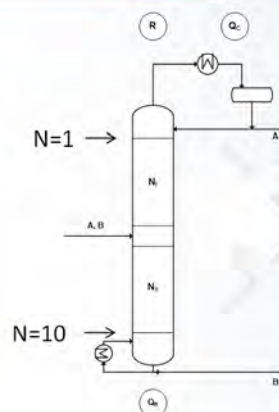


PRORAČUN REGENERACIJE EtOAc



Rezultati modela

N	-	8
N_f	-	7
R	-	5
Q_c	kW	-3,37
Q_r	kW	0,04



- N : Broj ravnotežnih stupnjeva
 N_f : Pojni stupanj
 R : Refluksni omjer
 Q_c : Toplinska dužnost kondenzatora
 Q_r : Toplinska dužnost isparivača



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

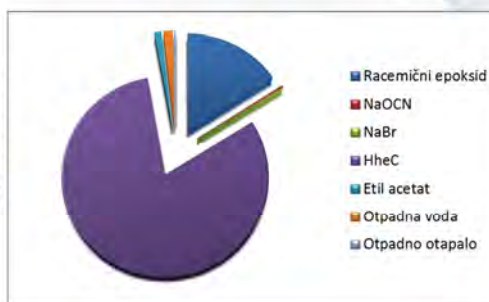


<http://radionica.hdkl-hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkl-hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

RMC (Raw materials cost) pri proizvodnji oksazolidinona uz regeneraciju otapala

Sirovina	n [mol]	m [g]	M [g/mol]	Jedinična cijena	Jedinice
Epoksid	0,500	75,750	151,5	1,5	€/g
Epoksid dotok	0,500	75,750	151,5	1,5	€/g
NaOCN	1,000	65,000	65,0	0,06	€/g
NaBr	0,020	2,058	102,9	0,005	€/g
Enzim		10,000		116	€/g
Etil acetat		100000		0,0007	€/g
Oksazolidinon	0,99	192,090	194,0		

Sirovina	Cijena [€]	€/kg proizvoda	%/kg proizvoda
Racemični epoksid	227,25	1183,0	0,159
NaOCN	3,9	20,3	0,003
NaBr	0,01029	0,1	0,000
HheC	1160	6038,8	0,810
Etil acetat	15,96	83,1	0,011
Zbrinjavanje otpadnih struja			
Otpadna voda	0,2 €/kg	113	0,015
Otpadno otapalo	0,2 €/kg	15,5	0,002
Energija			
LP v. para	20 €/t	1,16	0,000
Total		7455,0	1,000



CAPEX: 1.100.000,00 €
OPEX: 998.970 €



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl-hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkl-hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



Ocjena profitabilnosti



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemirski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Dijagram toka novca (Cash flow diagram - CFD)

$$NPV = -C_T + \sum_{n=1}^t \frac{\Phi m(1 - T_N) - O_N}{(1 + r)^n}$$

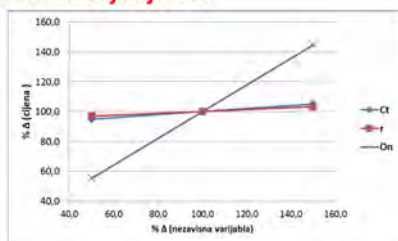
NPV: Neto pozitivna vrijednost
 C_T : Investicijski troškovi
 Φ : Prodajna cijena proizvoda
 m : Godišnji proizvodni kapacitet
 t : Životni vijek projekta
 T_N : Porezna stopa
 O_N : Godišnji pogonski troškovi
 r : Interna diskontna stopa

Neto sadašnja vrijednost (NPV): sadašnja vrijednost neto novčanih tokova projekta, umanjena za investicijske troškove.

Minimalna cijena proizvoda: Cijena kod koje je NPV=0

Excel Solver: 13,82 €/g

Analiza osjetljivosti



Analiza utjecaja promjene jedne od nezavisnih varijabli na minimalnu cijenu proizvoda.



Najveća osjetljivost na pogonske troškove.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemirski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Procjena rizika u ocjeni profitabilnosti

Financijska analiza do sada je uglavnom bila **deterministička**: svi promatrani faktori bili su poznati. Kod proračuna kemijskih procesa mnoge cijene i parametri koji se koriste su procijenjeni i nose sa sobom pogrešku, a osim toga se i mijenjaju tokom životnog vijeka kemijskog postrojenja.

Parametri u analizi profitabilnosti	Vjerojatna odstupanja od očekivanih vrijednosti nakon 10 godina života procesa,
Investicija u osnovna sredstva*	-10 do +25 %
Vrijeme izvedbe	-5 do +50 %
Cijena pokretanja procesa i vrijeme	-10 do +100 %
Prodajni kapacitet (sales volume)	-50 do +150 %
Cijena produkta	-50 do +20 %
Cijena održavanja postrojenja	-10 do +100 %
Porez na dohodak	- 5 do + 15 %
Inflacija	-10 do +100 %
Kamata	-50 do + 50 %
Obrtna sredstva	-20 do +20 %
Pogonski troškovi	-25 do +50 %
Otpisana vrijednost	-100 do +10 %
Zarada	-100 do +10 %

*Cost and Optimization Engineering, 3rd ed., The McGraw-Hill Companies, Inc.
Edited by K.K. Humphreys

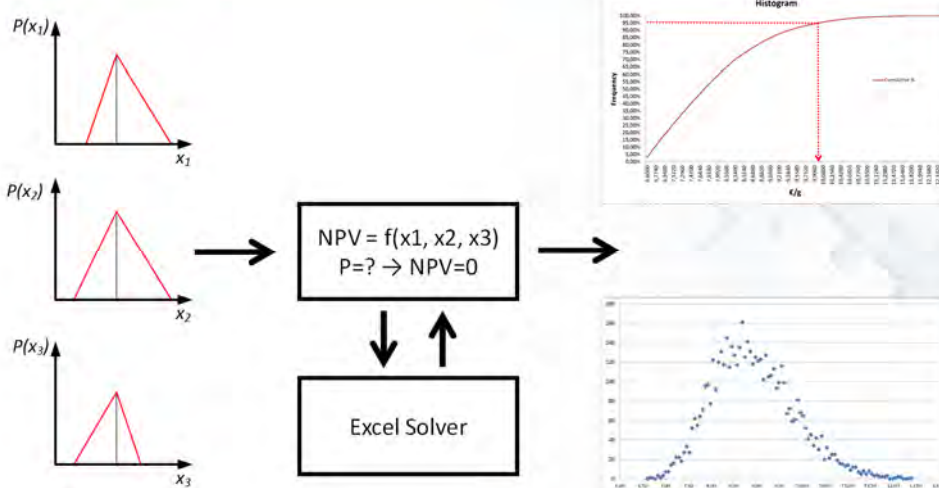


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

MONTE CARLO ANALIZA



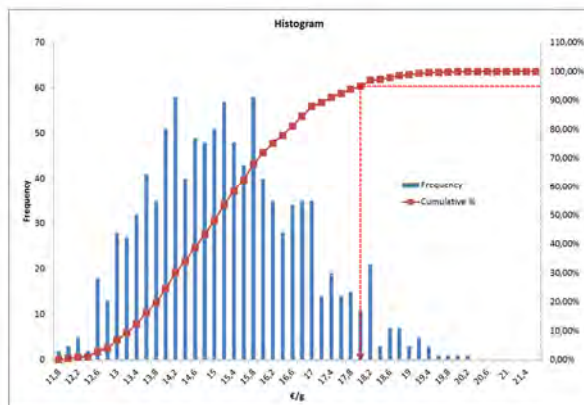
PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Slučaj 1: Procjena rizika – bez regeneracije (1000 točaka)



U 95 % slučajeva, minimalna cijena proizvoda kod koje je NPV=0, bit će **18,0 €/g.**

Najveća vjerojatnost je da će trošak proizvodnje kod kojeg je NPV=0 biti **15,8 €/g.**

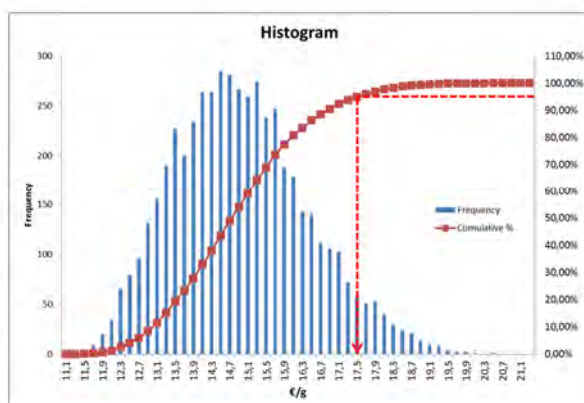


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Slučaj 2: Procjena rizika – uz regeneraciju (5000 točaka)



U 95 % slučajeva, minimalna cijena proizvoda kod koje je NPV=0, bit će **17,5 €/g.**

Najveća vjerojatnost je da će trošak proizvodnje kod kojeg je NPV=0 biti **14,3 €/g.**



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Zaključci

- Godišnji kapacitet jedne linije iznosi **134 kg**,
- Otopalo je moguće regenerirati destilacijom
- **Bez regeneracije EtOAc**, najveća vrijednost MPC iznosi **18,0 €/g**.
- **Uz regeneraciju EtOAc**, najveća vrijednost MPC iznosi **17,5 €/g**.
- Cijene optički čistih oksazolidinona kreću se **100-300 €/g** (Sigma Aldrich)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Doc. Dr. sc. Igor Dejanović

Igor Dejanović je doktorirao 2010 na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, gdje je zaposlen kao docent. Nositelj je kolegija Projektiranje I&II Procesna ekonomika te Sinteza i projektiranje procesa. Znanstveni interes su mu razvoj metoda intenzifikacije procesa kemijske industrije te primjena računalnih tehnika za modeliranje, sintezu i optimizaciju procesa. Suradnik je na HRZZ projektima „3D printanje mikroreaktora“ i „Razvoj materijala za pohranu energije“. Voditelj je brojnih projekata suradnje s industrijskim partnerima, kao što su Pliva d.d., Statoil Petroleum AS te Julius Montz GmbH. Organizirao je i vodio nekoliko radionica o korištenju procesnih simulatora za polaznike iz industrije.

Odabrani radovi

1. H. Jansen, I. Dejanović, T. Rietfort, Ž. Olujić, Dividing Wall Column as Energy Saving Retrofit Technology, *Chemie Ingenieur Technik* 88 (2016), 200–207
2. I. J. Halvorsen, I. Dejanović, S. Skogestad, Ž. Olujić, Internal configurations for a multi-product dividing wall column, *Chem. Eng. Res. Des.* 91 (10) (2013), 1954–1965
3. I. Dejanović, Lj. Matijašević, I. Halvorsen, S. Skogestad, H. Jansen, B. Kaibel, Ž. Olujić, Designing four-product dividing wall columns for separation of a multicomponent aromatics mixture, *Chem. Eng. Res. Des.* 89 (8) (2011) 1155–1167
4. I. Dejanović, Lj. Matijašević, H. Jansen, Ž. Olujić, Designing a Packed Dividing Wall Column for an Aromatics Processing Plant, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (9) (2011) 5680–5692
5. I. Dejanović, Lj. Matijašević, Ž. Olujić, Dividing wall column – A breakthrough towards sustainable distilling, *Chemical Engineering Processing* 49 (6) (2010) 559–580

Odabrani projekti

2016.-2017.	Pliva d.d.	Voditelj različitih studija izvodljivosti regeneracije otapala iz matičnih lugova proizvodnih procesa
2015.	TPK NOVA d.o.o.	Izrada studije izvodljivosti „SO ₂ removal from marine engine exhaust gas by seawater scrubbing“
2013.	Statoil Petroleum AS	Izrada studije izvodljivosti „Dividing wall columns for NGL fractionation – a feasibility study for a floating LNG production case“.
2009.	Petrokemija d.d. Kutina	Suradnik u izradi izvedbenih projekata i dokazivanju procesnih jamstava projekta: Apsorpcija plinova sekcije reaktora postrojenja NPK 1, Petrokemija d.d., Kutina.
2008.	Petrokemija d.d. Kutina	Glavni projekt 16 – 28 Apsorpcija plinova sekcije reaktora, Petrokemija d.d., Kutina.

Slavica Tomšić Škoda

**Patentna zaštita i sloboda
izlaska na tržište**



Patentna zaštita i sloboda izlaska na tržište

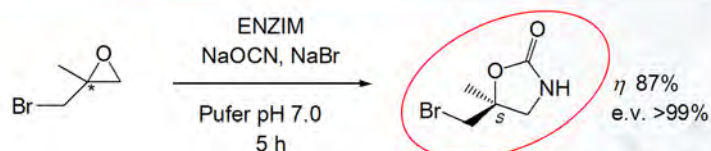
Slavica Tomšić Škoda



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Što se može zaštititi patentom u navedenom primjeru?

Novi kemijski etitet (NCE)

Novi postupak dobivanja produkta

Nova upotreba spoja

Nova kompozicija (farmaceutski sastav)

Novi polimorfni oblik

Imobilizacija enzima na specifični nosač ?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevc 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkl.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkl.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Uvjeti za dobivanje zaštite patentom

Da bi se ostvarila zaštita patentom izum mora biti:

- **Nov** – nije sadržan u **stanju tehnike**
- **Inventivan** – ne priozlazi na očigledan način iz **stanje tehnike** prosječnom stručnjaku iz područja tehnologije (PSA)
- **Industrijski primjenjiv** - izum se mora moći primijeniti u bilo kojoj grani industrije

STANJE TEHNIKE - sve što je **dostupno javnosti** bilo gdje na svijetu, na bilo kojem jeziku, pisanim ili usmenim putem, upotrebom ili na bilo koji drugi način

Otkrivanjem izuma u javnosti, on postaje dio **stanja tehnike** i time gubi **svojstvo novosti**. **Želite li zaštitu patentom, oprezno s iznošenjem podataka!**

Ne smije biti izuzet od patentibilnosti (protivno javnom redu i moralu...)

Ne smatraju se izumima: estetske tvorevine, računalne igre...



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdk-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdk-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Da bi utvrdili stanje tehnike, potrebno je PRETRAŽIVANJE

Tehnike pretraživanja:

- Prema ključnim riječima
- Prema kemijskoj strukturi (egzaktna formula, podstruktorna formula, Markush)
- Sekvence (egzaktna, podsekvence, homologija)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdk-hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdk-hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Baze podataka

- Komercijalne (STN, Derwent, Thompson, **SciFinder...**)
- Nekomercijalne (SureChEMBL, ChemSpider, Espacenet, PATENTSCOPE, Google Patents...)
- Baze podataka ne-patentne literature (Science direct, Scirus, Google...)

Različite baze podataka imaju različitu pokrivenost, a strukturno pretraživanje temelji se na različitim vrstama indeksiranja, što znači da isti upit može dati različite rezultate u različitim bazama.



Za dobro pretraživanje potrebno je poznavati materiju koja se pretražuje i poznavati bazu podataka i njezine mogućnosti i ograničenja.



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijaki odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Ciljevi pretraživanja

- **Procjena patentabilnosti** – pretražuje se patentna i ne-patentna literatura
- **Sloboda izlaska na tržište** – saznati koja tehnologija je zaštićena, a koja je slobodna za uporabu
- Praćenje trendova razvoja tehnologije
- Praćenje konkurencije
- Pretraživanje radi utvrđivanja povrede vlastitih prava



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijaki odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

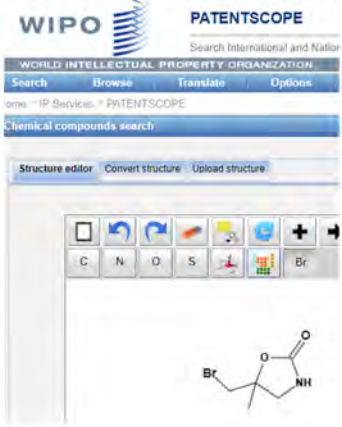


<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Zaštita novog kemijskog entiteta (NCE)

→ strukturno pretraživanje (PATENTSCOPE)



WIPO PATENTSCOPE
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
Search International and National
Search Browse Translate Options
Home IP Services PATENTSCOPE
Chemical compounds search
Structure editor Convert structure Upload structure
C N O S Br

CN1C(=O)OC1CBr

→ 0 hitova u patentnoj bazi za našu strukturu
→ struktura NOVA prema ovom pretraživanju

→ 1 hit za strukturni analog bez metila
WO/1993/013081 (Buckman Labor)

CN1C(=O)OC1C

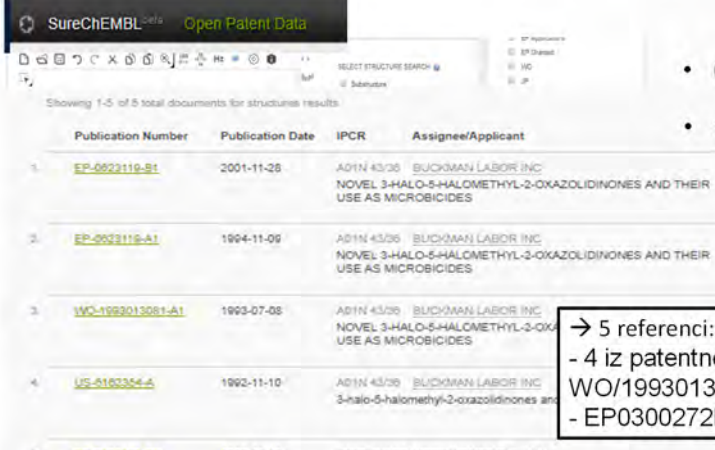
Da li je naša struktura inventivna u odnosu na strukturni analog?

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
PMF
Kemijski odsjek PMF

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

→ strukturno pretraživanje (SureChEMBL)



SureChEMBL Open Patent Data
SELECT STRUCTURE SEARCH
Showing 1-5 of 5 total documents for structures results

Publication Number	Publication Date	IPCR	Assignee/Applicant
EP-0623119-B1	2001-11-28	A01N 43/38	BUCKMAN LABOR INC NOVEL 3-HALO-5-HALOMETHYL-2-OXAZOLIDINONES AND THEIR USE AS MICROBICIDES
EP-0623119-A1	1994-11-09	A01N 43/38	BUCKMAN LABOR INC NOVEL 3-HALO-5-HALOMETHYL-2-OXAZOLIDINONES AND THEIR USE AS MICROBICIDES
WO-1993013081-A1	1993-07-08	A01N 43/38	BUCKMAN LABOR INC NOVEL 3-HALO-5-HALOMETHYL-2-OXAZOLIDINONES AND THEIR USE AS MICROBICIDES
US-5163354-A	1992-11-10	A01N 43/38	BUCKMAN LABOR INC 3-halo-5-halomethyl-2-oxazolidinones and their use as microbicides
EP-0300272-B1	1992-09-10	C07D 263/00	MERCK PATENT GmbH OXAZOLIDINONES

CN1C(=O)OC1CBr

• 0 hitova za identičnu strukturu
• 1 hit za sličnost od 90 %

→ 5 referenci:
- 4 iz patentne familije
WO/1993013081 (Buckman Labor)
- EP0300272B1 (Merck)

30 hitova za sličnost od 80 % → 197 referenci

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
PMF
Kemijski odsjek PMF

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



→ Pretraživanje prema Markushu
(provjera da li je spoj obuhvaćen generalnom formulom)

→ WO 2007/099107 (EP1994162B1) - BASF AG

ALI
nije naveden kao
specifični primjer u
patentnoj prijavi

obuhvaćen generalnom formulom

R1 i R2 su izabrani između vodika, alkila koji može po potrebi biti supstituiran; R1 ≠ R2. Alkila grupa može biti supstituirana s halogen atomom.

Selekcijski patent

Mogućnost izdvojenog (selekcijskog) patenta pod određenim uvjetima

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Zaštita novog postupka dobivanja produkta

→ pretraživanje prema ključnim riječima i/ili strukturno pretraživanje

Ključne riječi - **halohydrin dehalogenase**

- **PATENTSCOPE** → 58 hitova
- **Espacenet** → 30 hitova

Ključne riječi - **halohydrin dehalogenase oxazolidinone**

- **PATENTSCOPE** → 4 hita - svi ista patentna familija - WO2007099107
- **Espacenet** → 1 hit - CN101437955 - u patentnoj familiji 7 patentnih prijava/patenata uključujući WO2007099107

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



PATENTSCOPE vs. ESPACENET

Sort by: Pub Date Desc View: All List Length: 10 Machine translation

Int. Class	Title	Apppl. No	Applicant	Ctr	PubDate
1. 101437955	Process for the preparation of optically active 5-substituted 2-oxazolidinones from racemic epoxides and cyanate employing a halohydrin dehalogenase			CN	20.05.2009
C12P 17/14		200780007499.7	BASF Se		Hauer Bernhard
A process for the production of an optically enriched oxazolidinone of the formula (2a) or (2b), by reacting an epoxide of the formula (1) with cyanate in the presence of halo-hydrin dehalogenase.					
2. 20090042261	Process for the preparation of optically active 5-substituted 2-oxazolidinones from racemic epoxides and cyanate employing a halohydrin dehalogenase			US	12.02.2009
C12P 17/14		12279786	BASF SE		Hauer Bernhard
A process for the production of an optically enriched oxazolidinone of the formula (2a) or (2b), by reacting an epoxide of the formula (1) with cyanate in the presence of halo-hydrin dehalogenase.					
3. 1994162	PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOXYDRIN DEHALOGENASE			EP	26.11.2008
C12P 17/14		07712350	BASF SE		HAUER BERNHARD
A process for the production of an optically enriched oxazolidinone of the formula (2a) or (2b), by reacting an epoxide of the formula (1) with cyanate in the presence of halo-hydrin dehalogenase.					
4. WO/2007/099107	PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOXYDRIN DEHALOGENASE			WO	07.09.2007
C12P 17/14		PCT/EP2007/051861	BASF SE		HAUER, Bernhard
A process for the production of an optically enriched oxazolidinone of the formula (2a) or (2b), by reacting an epoxide of the formula (1) with cyanate in the presence of halo-hydrin dehalogenase.					

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **PMF** **IZO** **IZH** **IZK** **IZL** **IZM** **IZN** **IZO** **IZP** **IZR** **IZS** **IZT** **IZU** **IZV** **IZW** **IZX** **IZY** **IZZ**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

PATENTSCOPE vs. ESPACENET

1 result found in the Worldwide database for:
(txt = halohydrin and txt = dehalogenase) and txt = oxazolidinone using Smart search

1. Process for the preparation of optically active 5-substituted 2-oxazolidinones from racemic epoxides and cyanate employing a halohydrin dehalogenase

★ Inventor: BERNHARD HAUER [DE] MAJA MAJERIC ELENKOV [DE] (+1)	Applicant: BASF SE [DE]	CPC: C12P17/14 C12P41/006	IPC: C12P17/14 C12P41/00	Publication info: CN101437955 (A) 2009-05-20 CN101437955 (B) 2012-10-31	Priority date: 2006-03-03
--	-----------------------------------	--	---------------------------------------	--	-------------------------------------

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **PMF** **IZO** **IZH** **IZK** **IZL** **IZM** **IZN** **IZO** **IZP** **IZR** **IZS** **IZT** **IZU** **IZV** **IZW** **IZX** **IZY** **IZZ**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



PATENTSCOPE vs. ESPACENET

7 application(s) for: CN101437954 (A)

Sort by [Priority date] Sort order [Descending] [Go] [Show citations]

1. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
BERNHARD HAUER (DE) MALJA MAJERIC ELENKOV (DE) (=1)	BASF SE (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	CN101437954 (A) 2009-03-20 CN101437954 (B) 2012-10-31	2006-05-03

2. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
HAUER BERNHARD (DE) MAJERIC ELENKOV MALJA (HR) (=1)	BASF SE (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	EP1984162 (A) 2006-11-26 EP1984162 (B1) 2009-07-29	2006-05-03

3. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
HAUER BERNHARD (DE) MAJERIC ELENKOV MALJA (HR) (=1)	BASF SE (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	EP1984162 (A1) 2006-11-26 EP1984162 (B1) 2009-07-29	2006-05-03

4. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
HAUER BERNHARD (DE) MAJERIC ELENKOV MALJA (HR) (=1)	BASF SE (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	EP1984162 (A1) 2006-11-26 EP1984162 (B1) 2009-07-29	2006-05-03

5. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
		C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	EP1984162 (A1) 2006-11-26 EP1984162 (B1) 2009-07-29	2006-05-03

6. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
HAUER BERNHARD (DE)	BASF SE (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	EP1984162 (A1) 2006-11-26 EP1984162 (B1) 2009-07-29	2006-05-03

7. PROCESS FOR THE PREPARATION OF OPTICALLY ACTIVE 5-SUBSTITUTED 2-OXAZOLIDINONES FROM RACEMIC EPOXIDES AND CYANATE EMPLOYING A HALOHYDRIN DEHALOGENASE

Inventor	Applicant	CPC	IPC	Publication info	Priority date
HAUER BERNHARD (DE)	BASF AG (DE) HAUER BERNHARD (DE)	C12P1714 C12P4100	C12P1714 C12P4100	WO2007099107 (A1) 2007-09-02	2006-05-03

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **IKI** **IFZ** **IZM** **IZO**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Usporedba postupaka opisanog u WO 2007/099107 vs. novi postupak

1. **WO 2007/099107** A process for the production of an optically enriched oxazolidinone of the formula (2a) or (2b), by reacting an epoxide of the formula (1) with cyanate in the presence of halohydrin dehalogenase

NOVI POSTUPAK

ENZIM
NaOCN, NaBr

Pufer pH 7.0
5 h

η 87%
e.v. >99%

• **NaBr** je ključ dinamičke ravnoteže koja utječe na bitno veće iskorištenje

• Novi postupak patentibilan u odnosu na postupak objavljen u WO 2007/099107

• No u stvarnosti novi postupak objavljen u *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1709 – 1714 te time gubi mogućnost patentiranja

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićev 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **IKI** **IFZ** **IZM** **IZO**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Pretražili smo literaturu, procijenili patentibilnost – što dalje?

- Pisanje patentne prijave – patentni stručnjaci u suradnji s izumiteljima
- Struktura patentne prijave
 - Bibliografski podaci
 - Sažetak
 - **Opis/ specifikacija**
 - **Patentni zahtjevi**
 - Po potrebi – crteži i izlist sekvenci



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Opis ili specifikacija

- Pozadina izuma/stanje tehnike
- **Detaljan opis izuma** na način da ga treća strana (osoba iz područja tehnike/ *person skilled in the art - PSA*) može razumijeti i ponoviti
 - Ako opis nije dovoljno detaljan i jasan, prijava može biti odbijena zbog nedovoljnog razotkrivanja („**insufficiency of disclosure**”) – može biti i razlog za poništaj patenta

Razotkrivanje izuma je povijesni razlog razvoja patentnog sustava

Ekskluzivno pravo dodjeljuje se kao kompenzacija za potpuno **razotkrivanje izuma** (objava 18 mjeseci nakon prvog podnošenja)



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Patentni zahtjevi

→ definiraju opseg zaštite



(“Onion” approach)

- Zaštitni slojevi oko biti izuma
- Mogu se „guliti” u toku ispitivanja prijave



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Podnošenje zahtjeva za dodjelu patenta

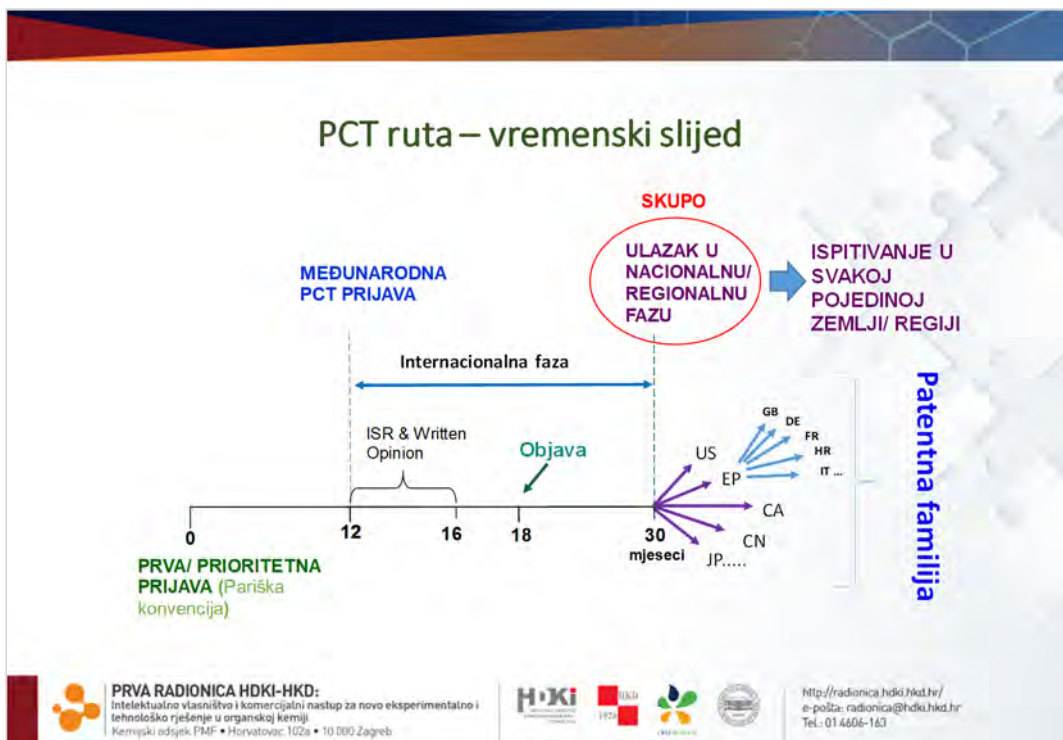
- Kome? → patentnom uredu pojedine zemlje gdje se želi dobiti zaštita za izum – **podnosi se u svakoj zemlji posebno - patent je teritorijalno pravo!**
- Nije potrebno podnijeti zahtjev odmah u svim zemljama
- Prioritetna prijava → prijava u ostalim zemljama u roku godine dana (Pariška konvencija) ili centralizirano preko PCT-a



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatski 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Što nakon dobivanja patenta?

Nositelj patenta ima legalno pravo stopirati druge u izradi, korištenju ili prodaji izuma

U većini zemalja ekskluzivno pravo se odnosi samo na komercijalnu upotrebu – dozvoljena je upotreba izuma u istraživačke svrhe

- **Gdje se ostvaruje pravo?**
→ samo na teritoriju gdje je patent dodijeljen
- **Koliko dugo traju isključiva prava?**
→ 20 godina

konsenzualni patent – 10 godina

svjedodžba o dodatnoj zaštiti - SPC



Tko kontrolira eventualnu povredu patenta na tržištu? (Provedba prava)

- Patent je privatno vlasništvo njegovog nositelja koji je odgovoran za praćenje eventualnih povreda na tržištu
- Pretraživanje u cilju procjene povrede prava → mišljenje o povredi (*infringement opinion*)
- U slučaju kršenja prava nositelj može tražiti naknadu štete sudskim putem

Kršitelj prava se prije pokretanja sudskog postupka obavještava o postojanju patenta i mogućnosti pokretanja sudskog postupka što u većini slučajeva dovodi do prestanka povrede ili do zaključenja uspješnog ugovora o licenci



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Kako nositelj patenta može (is)koristiti patent:

- Povećati promet i profit – privremeni monopol daje mu priliku blokirati konkurenciju, držati visoku cijenu i povratiti ulaganja u razvoj izuma
- Licencirati patent (isključive i neisključive licence)
- Prodati patent
- Privući investitore
- Graditi reputaciju

Patent ne može služiti kao dozvola za izlazak na tržište!!



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatske 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Prije izlaska na tržište

- Provjeriti **slobodu izlaska na tržište** → identificiraju se moguće povrede tuđih prava
- Pretraga se ograničava samo na **važeca i potencijalna prava za određeni teritorij** od interesa
- Pribavlja se mišljenje patentnog stručnjaka o **slobodi izlaska na tržište** (FTO mišljenje)
- U našem primjeru - provjeriti patente koji se odnose na:
 - NCE
 - Postupak dobivanja produkta
 - Formulacije
 - Polimorfni oblik
 - Intermedijeri



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijaski odsjek PMF • Horvatskec 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Što u slučaju da postoji patent koji obuhvaća naš proizvod ili postupak?

- Zaobići patent (postupak, formulacija, polimorfni oblik, intermedijer)
- Patent za NCE ne možemo zaobići - opcije za izlazak na tržište:
 - čekati da patent istekne
 - ishoditi licencu
 - izaći na tržišta gdje patent nije zatražen, nije dobiven ili više ne vrijedi
 - poništaj patenta



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijaski odsjek PMF • Horvatskec 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



.. i na kraju

- Puno informacija dostupno samo u patentnoj literaturi

Patentna literatura vrijedan je izvor informacija

80% samo u patentnoj literaturi!

- Mnoga rješenja pronađena u patentnoj literaturi slobodna su za upotrebu

90% Slobodno za upotrebu

10% zaštićeno

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
PMF
KEMIJSKI ODSJEK
PMF

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Hvala na pažnji !!!

Pitanja ???

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatićevac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
PMF
KEMIJSKI ODSJEK
PMF

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



KVIZ

- Od kada se računa trajanje patentne zaštite – od datuma podnošenja prijave ili od datuma dodijele patenta?
- Da li je objava patentne prijave i patenta jednako vrijedna s gledišta stanja tehnike?
- Da li postoji međunarodni patent?
- Da li EP patent vrijedi automatski u svim članicama EPC-a?
- Koje su opcije izlaska na tržište ukoliko postoji patent koji obuhvaća proizvod?
- Ako se EP patent želi poništiti, treba li zahtjev za poništaj podnijeti u svakoj članici EPC-a posebno ili se vodi jedinstveni postupak?



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentiranje i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji.
Barmoski (Djule) 1301 • Hvaratovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4605-160



Mr. sc. Slavica Tomšić Škoda

Slavica Tomšić Škoda rođena je u Čakovcu; srednje kemijsko obrazovanje stekla u Varaždinu, diplomu inženjera kemijske tehnologije i diplomu magistra kemije stekla na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu.

Posjeduje desetogodišnje iskustvo istraživača u području prirodnih znanosti na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije i u PLIVA d.d. - Istraživanje i razvoj te više od 10 godina iskustva na poslovima u području intelektualnog vlasništva u tvrtkama: Pliva istraživački institut d.o.o., GlaxoSmithKline istraživački centar Zagreb d.o.o., Galapagos istraživački centar d.o.o.

Trenutno zaposlena u odvjetničkoj tvrtki Dennemeyer&Associates, također na poslovima u području intelektualnog vlasništva.

Upisana je u registar ovlaštenih patentnih zastupnika pri Državnom zavodu za intelektualno vlasništvo Republike Hrvatske (DZIV) kao i u registar ovlaštenih patentnih zastupnika pri Europskom patentnom uredu (EPO).

Prisustvovala brojnim seminarima i specijalizacijama u području intelektualnog vlasništva. Posjeduje praktičnog iskustva u pisanju i procesuiranju patentnih prijava u raznim područjima tehnologije, u kreiranju strategije patentiranja, davanju mišljenja o patentabilnosti izuma i slobodi izlaska na tržište.

Odabrani projekti

1. Osnivanje tvrtke, uslužni obrt „STS Patents“
2. Rad na FP7 projektu InnoMol Instituta „Ruđer Bošković“

Aleksandar Danilovski

**Slojevitost komercijalizacije
znanstvene ideje –
prednosti nedostataka i nedostaci prednosti**



Slojevitost komercijalizacije znanstvene ideje – prednosti nedostataka i nedostaci prednosti

Dr Aleksandar Danilovski, CSO

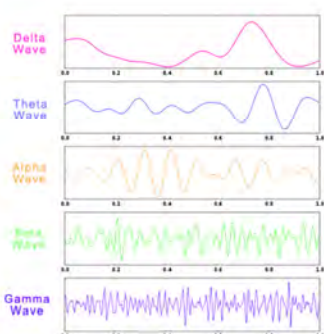


PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatsovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Setting the scene with the Ultimatum game



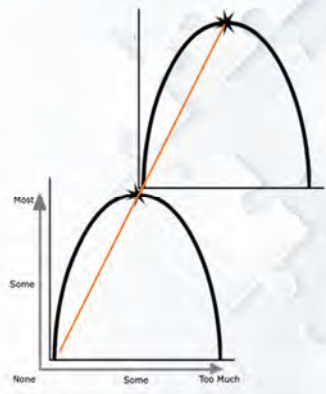

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatsovac 102a • 10 000 Zagreb



<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Three basic levers in commercialization of scientific ideas



PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **FKZ** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Science is a way of thinking much more than it is a body of knowledge
Carl Sagan

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **FKZ** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



We live in the VUCA world . . .

Volatility

- Speed of change

Uncertainty

- Present situation is not clear, nor what is going to happen in the future

Complexity

- Multiplicity of factors and variables in key decisions

Ambiguity

- Lack of clarity about the meaning of an event

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
HDKI
HDKI
HDKI

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

. . . that requires change in attitude and professionalism

Volatility gives way to **V**ision

- Have a clear intent, a clear direction that seeks **building an owned future – OUR FUTURE.**

Uncertainty gives way to **U**nderstanding

- **Learning by Immersion. Dive in,** stop, listen, understand... help leaders discover new ways of thinking and acting. Intuition.

Complexity gives way to **C**larity

- The VUCA world rewards clarity. There is much confusion and people acknowledge the leader able to **make sense out of the chaos.**

Ambiguity gives way to **A**gility

- **“Rapid prototyping”. “Try hard, fail fast”.** The VUCA world rewards networks and communities because they are agile. “Wirearchy over Hierarchy”

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI
HDKI
HDKI
HDKI

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



What

When everything seems to be going against you, remember that the airplane takes off against the wind, not with it.
Henry Ford

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatsovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **PMF** **PMF** **PMF**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163

The reality of pharmaceutical R&D environment

R&D activity has more than doubled in the past decade, but new molecule approvals have dropped

1999–2001
86 FDA NME approvals (29 per year)

2009–2011
77 FDA NME approvals (26 per year)

Global R&D spending by world's top 500 pharma companies (US\$bn)

Year	Spending (US\$bn)	Number of companies
2001	59.0	1,167
2011	131.7	2,455

Number of companies performing pharma R&D

Year	Number of companies
2001	1,167
2011	2,455

FDA NME Approvals by Therapeutic Area

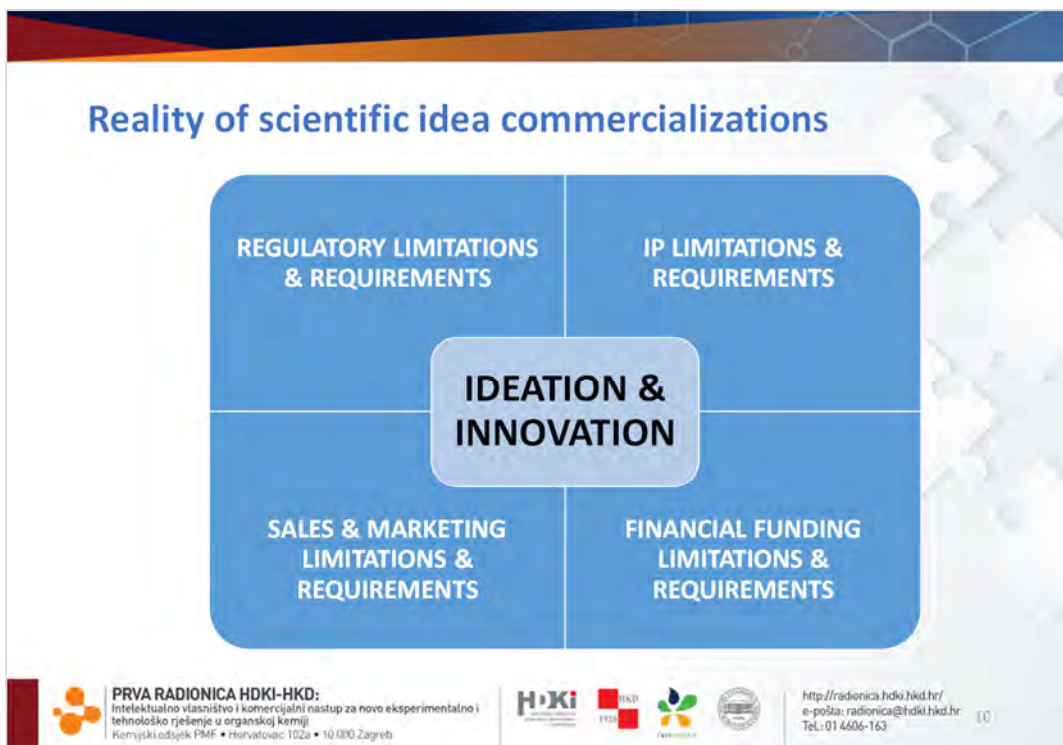
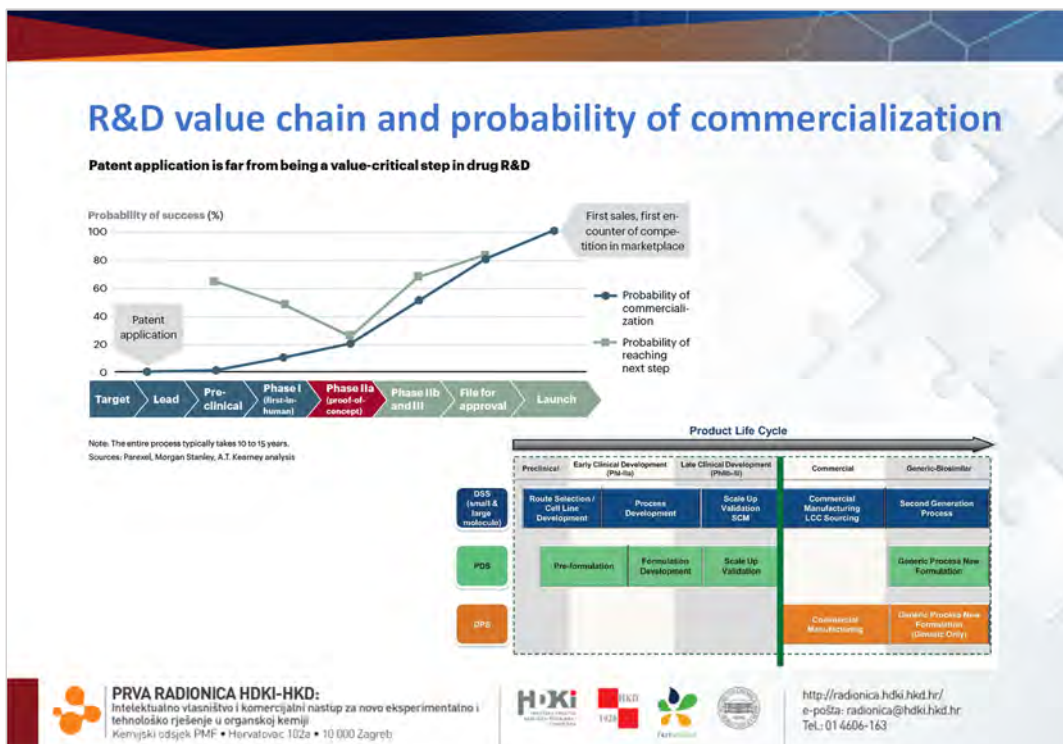
Year	Therapeutic Area	Count	Percentage
1999–2001	Others	7	8%
	Dermatology	3	3%
	Immunology	8	9%
	Endocrinology	9	10%
	Ophthalmology	6	7%
	Respiratory	3	3%
	Cynecology	6	7%
	Cardiovascular	10	12%
	CNS	10	12%
	Anti-infectives	13	15%
2009–2011	Others	9	12%
	Dermatology	1	1%
	Immunology	7	9%
	Endocrinology	5	6%
	Ophthalmology	3	4%
	Respiratory	5	6%
	Cynecology	10	13%
	Cardiovascular	13	17%
	CNS	8	10%
	Anti-infectives	15	19%

Note: FDA is the U.S. Food and Drug Administration. Percentages may not resolve due to rounding.
Sources: Parexel Sourcebook Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2011/2012, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Hrvatsovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **PMF** **PMF** **PMF**

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Case #1 – Everybody targets the same goal (incremental and non-transformative innovation)

The statins conformism

- The essential structural components of all statins are a dihydroxyheptanoic acid unit and a ring system with different substituents
- All statins inhibit cholesterol synthesis in the body and that leads to reduction in blood cholesterol levels, which is thought to reduce the risk of atherosclerosis and diseases caused by it (identical therapeutic area)

Atorvastatin example

- More than 60 US DMFs filed
- More than 15 ANDAs approved by the FDA
- Price erosion of more than 99% already one year after generic market formation

Daptomycin example

- Only 5 US DMFs filed
- Only 2 ANDAs approved by the FDA
- Price erosion of only around 30% one year after generic market formation

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za nova eksperimentalna i tehnološka rješenja u organskoj kemiji
 Kriševski odsjek PMF • Hvaralovac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Case #2 – Immuno-oncology and CAR-T cell-based technology (radical and transformative innovation)

Immuno-oncology paving the way for promising new era in cancer cure (CAR-T cell-based technology):

- Chimeric-Antigen Receptor technology (CAR-T)
- One of the most exciting advances in cancer therapy is an innovative approach that involves removing a patient's immune T-cells, genetically engineering those cells to identify cancer, then infusing those cells back in the patient to selectively kill cancer cells only
- These dual platform has the potential to change the paradigm of cancer therapy and address both hematological and solid tumor cancers
- CAR-T pipeline currently includes
 - Novartis with FDA approved (Aug 2017) Kymriah product – **tisagenlecleucel** for the acute lymphoblastic leukemia (ALL) → cost of therapy around \$475,000
 - Kite Pharma NDA filed product (PDUFA date already in Nov 2017 although filed only in March) **axicabtagene ciloleucel** for the non-Hodgkin lymphoma (NHL)
Kite was acquired by Gilead for \$11.9 billion in Aug 2017

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za nova eksperimentalna i tehnološka rješenja u organskoj kemiji
 Kriševski odsjek PMF • Hvaralovac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hki.hkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hki.hkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



Where do you want to play – Types of innovation

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Hrvatovac 102a • 10 000 Zagreb

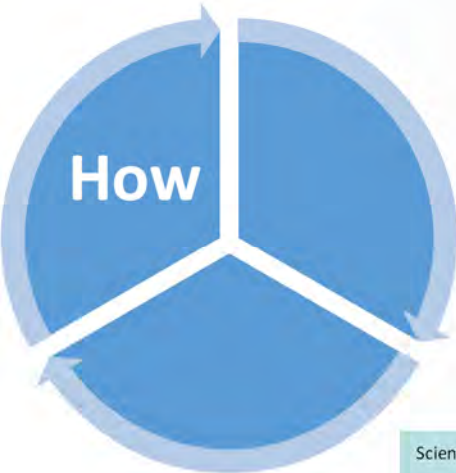
<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Hierarchy gives way to Wierarchy

Harmony makes small things grow, while lack of harmony makes great things decay . . .
Gaius Sallustius Crispus

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
 Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Hrvatovac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



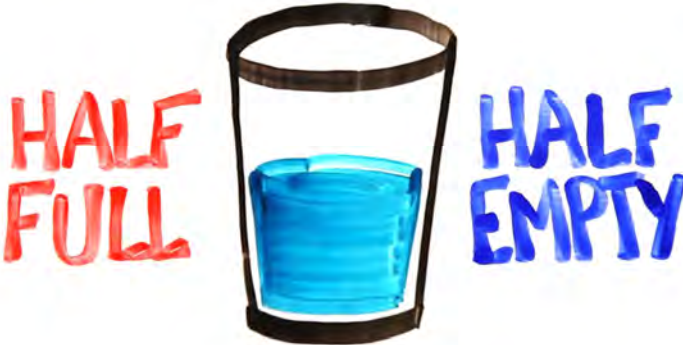
Science is a way of thinking much more than it is
a body of knowledge
Carl Sagan

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **IFZ** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

Quick win – optimism vs pessimism
(internal vs external view)



HALF FULL **HALF EMPTY**

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i
tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvátovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **IFZ** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Contemporary legend of David and Goliath

- **The basketball story of Vivek Ranadive (1957–)**
 - Indian-American businessman, philanthropist and sport manager born in Mumbai, India. He is the founder and former CEO of few multimillion-dollar IT companies. He is also a co-owner and chairman of the NBA basketball team Sacramento Kings
 - He was an unexperienced coach of Redwood City (in Silicon Valley) junior girls basketball team. The team was comprised of 12 years old school girls that had very limited basketball skills and had no prior basketball experience – also Vivek himself never ever played basketball in his life (he only had a help from Roger Craig, former sportsman who worked in his IT company)
 - This beginners team ended up in the U.S. national final and was wining with land slight much more experienced and technically skilled teams
 - **The team followed extremely simple and rather unconventional strategy** – pressing throughout the whole court by strictly forcing loss of possession after 5 seconds and 10 seconds
 - Their motto was: “One, two, three, **attitude**”

Being “Smaller”, “Weaker” with “Less Financial Resources”, etc. doesn’t mean that You are an “Outsider” – Focus on Unconventional/Innovative Tactics

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatiovac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163

Crystal ball on how . . .

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
 Kemijski odsjek PMF • Horvatiovac 102a • 10 000 Zagreb

<http://radionica.hdkihkd.hr/>
 e-pošta: radionica@hdkihkd.hr
 Tel.: 01 4606-163



Last thoughts . . .

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **PMF** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163

. . . with some inspirational success stories, so let's continue the legacy of great inventions . . .

There are only two days in life when nothing can be done: One is called yesterday and the other is called tomorrow

PRVA RADIONICA HDKI-HKD:
Intelektualno vlasništvo i komercijalni nastup za novo eksperimentalno i tehnološko rješenje u organskoj kemiji
Kemijski odsjek PMF • Horvatovac 102a • 10 000 Zagreb

HDKI **HKD** **PMF** **FAKULTET**

<http://radionica.hdki.hkd.hr/>
e-pošta: radionica@hdki.hkd.hr
Tel.: 01 4606-163



Dr. sc. Aleksandar Danilovski

Aleksandar Danilovski diplomirao je 1997. i doktorirao 2001. na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te dodatno specijalizirao na Department of Biochemistry, Cambridge University, United Kingdom.

Do konca 2008. godine djelovao je u Hrvatskoj, a svoju karijeru započeo je kao znanstveni istraživač, zatim viši znanstveni istraživač PLIVINOG Istraživačkog instituta. Godine 1999. počinje graditi svoje managersko iskustvo unutar PLIVE, prvo kao voditelj projekata anti-infektivnih istraživanja, od 2001. godine kao voditelj Laboratorija za kristalografiju, od 2002. godine kao rukovoditelj, odnosno od 2003. godine kao direktor u odjelu za Istraživanje i razvoj generičkih lijekova, te u razdoblju 2005-2006. godine kao viši globalni direktor i voditelj vertikalne integracije unutar PLIVA grupe. 2006. godine postaje dijelom tvrtke BARR Pharmaceuticals (SAD), te do kraja 2008. godine djeluje na položaju potpredsjednika Europskog istraživanja i razvoja unutar grupe, te člana Uprave tvrtke PLIVE Hrvatska d.o.o.

Početakom 2009. godine započinje međunarodnu karijeru i seli se u Dansku gdje preuzima položaj višeg potpredsjednika Uprave i glavnog direktora (Chief Scientific Officer, CSO) globalnog istraživanja i razvoja, te globalne registracije proizvoda XELLIA Pharmaceuticals grupe, koju poziciju i danas ima.

Također, u razdoblju 2006-2009. godine bio je izabran za člana Nadzornog odbora tvrtke Ruđer Bošković inovacije d.o.o., a od 2010. godine do danas je član Nadzornog odbora tvrtke Pharmaero ApS (Danska).

Uz navedena poslovna i organizacijska dostignuća Dr. Danilovski objavio je 9 znanstvenih radova u uglednim časopisima, održao 2 plenarna predavanja na znanstvenim skupovima, preko 10 predavanja na poslovnim skupovima, te preko 50 usmenih izlaganja i postera na međunarodnim skupovima.

Posebno iskustvo stekao je aktivnim sudjelovanjem u nizu patentnih sporova u SAD-u (patent challenges under the Hatch-Waxman act) i Europskoj Uniji (npr. različiti nacionalni patenti sporovi, kao i oni ispred Europskog patentnog ureda, EPO) koje uključuju usmenu obranu, svjedočenja i očitovanja u svojstvu eksperta.

Odabrani radovi i projekti

1. Prijavio preko 20 skupina patenata (patent families) i dobio patente u brojnim patentnim uredima, posebice u SAD-u (USPTO) i Europskoj Uniji (EPO)
2. Vodio razvoj i plasiranje na globalna tržišta (poglavito SAD i EU) više od 100 različitih djelatnih tvari (API) i preko 200 različitih gotovih farmaceutskih proizvoda (FDF)
3. Razvio i uveo na globalno tržište (poglavito SAD i EU) 4 nova, patentno zaštićena lijeka s dodanom vrijednošću.
4. Osnovao i vodi istraživačku tvrtku XELLIA d.o.o., kao globalni centar izvrsnosti i inovativnosti tvrtke XELLIA Pharmaceuticals u Hrvatskoj