

# SynthesisControl

Modellbasierte Strategien zur Echtzeitregelung der pharmazeutischen Wirkstoffsynthese

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Produktion der Zukunft, Produktion der Zukunft, 28. AS PdZ nationale Projekte 2018	<b>Status</b>	abgeschlossen
<b>Projektstart</b>	01.01.2019	<b>Projektende</b>	31.12.2020
<b>Zeitraum</b>	2019 - 2020	<b>Projektlaufzeit</b>	24 Monate
<b>Keywords</b>	Modellbasierte Regelung, Real time release, Prozessanalytik, Datengestützte Prozessoptimierung, kontinuierliche Produktion, adaptive Prozessmodellierung		

## Projektbeschreibung

In der pharmazeutischen Industrie ist in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel im Gange mit dem Ziel, nachhaltige und effiziente Prozessrouten zu etablieren. So wird auch bei der Produktion der Wirkstoffe ein Umstieg von batchbasierter zu kontinuierlicher Produktion angestrebt. Die im Industriemaßstab immer noch weit verbreitete Verwendung von Batchreaktoren zur Wirkstoffsynthese birgt einige Nachteile wie verminderte Prozesssicherheit und -robustheit, schwankende oder mangelnde Produktqualität sowie geringe Effizienz. Neben der Lösung dieser Herausforderungen, erlaubt die kontinuierliche Synthese in Durchflussreaktoren auch die Anwendung von prozessanalytischen Technologien (PAT) zur Überwachung der kritischen Prozessparameter und Qualitätsattribute in Echtzeit. Diese Information erlaubt es, Produkt aus dem Prozess aus zu schleusen, das nicht der spezifizierten Qualität entspricht. Diese Strategie führt jedoch immer noch zu erhöhten Produktionskosten durch Ausschuss und steigert noch nicht die Effizienz des Prozesses an sich.

Das Ziel dieses Projektes ist die Umsetzung eines Kontrollkonzepts für den Syntheseprozess, das über die Erkennung von Schlechtprodukt und dessen Ausschleusung hinausgeht. Eine automatisierte Regelstrategie reagiert auf geringe Abweichungen im Prozess, bevor die Produktqualität beeinträchtigt wird. Zu diesem Zweck werden auf Basis von fundamentalem Prozessverständnis Modelle entwickelt, die eine prädiktive Regelung erlauben. Eine erhebliche Menge an Prozessdaten wird in Echtzeit erfasst und zu Information über den Prozess verarbeitet, auf der die Regelaktionen beruhen. Die Prozessmodelle adaptieren sich ebenfalls aufgrund der Prozessdaten und erlauben somit eine weitere Optimierung des Prozesses. Das Kontrollkonzept wird in einen zweistufigen Musterprozesses zur Synthese eines verbreiteten Wirkstoffs im Labormaßstab implementiert und erprobt.

Alle im Projekt entwickelten Ansätze sind universell und damit für größere Maßstäbe als auch andere Produkte einsetzbar. Es wird damit ein wesentlicher Beitrag zur Realisierung geregelter, vollautomatisierter kontinuierlicher Produktionsprozesse geleistet, welche die Produktqualität erhöhen und Ausschuss minimieren. Auch höhere Flexibilität, Effizienz und geringere Produktionskosten sind eine Folge dieses Konzepts einer effizienten und ressourcenorientierten Prozessführung.

## Abstract

Striving for more sustainable and cost efficient manufacturing processes, the pharmaceutical industry is currently starting to

undergo major changes in the way active pharmaceutical ingredients (APIs) are produced. Traditional batch reactors, still predominantly used in the synthesis of organic compounds on large scale, have many important drawbacks. In many instances the safety of the process, product quality or reaction efficiency are compromised. A paradigm shift toward continuous flow processing is seen as a solution to overcome many of these problems. One important benefit of a continuous flow regime is the ease of implementation of process analytical technology (PAT) tools for real time monitoring of critical process parameters and quality attributes. Based on these data, in current API manufacturing streams products not meeting specification are typically diverted to waste. This strategy still increases the pollution associated with the process and ultimately the production costs, but does not yet enhance process efficiency.

It is goal of this project to realize a control concept for API synthesis, which is not restricted to diversion of out of spec material. Automatic tuning of the critical process parameters during the chemical reaction, enabled by the control system, will enhance the robustness of the process. An automated control strategy will anticipate system failures or deviations from the quality attributes and react before they occur. Therefore, predictive models will be developed based on fundamental process understanding to design model predictive control strategies. Useful process information extracted from process data continuously obtained from the PAT monitoring of the reaction will be fed back to the controllers. Additionally, the reaction models will further improve during the manufacturing of the API as a "self-learning" type system. The control concept will be implemented and tested in a two stage model reaction processing a widespread API at laboratory scale. All approaches used in the project are universally applicable for different scales or substances. It is expected that translation of the control strategies developed in this project to pilot or large scale production will help to reduce costs and waste generation in the production of pharmaceuticals as well as increase flexibility and robustness of product quality.

### **Projektkoordinator**

- Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH

### **Projektpartner**

- Microinnova Engineering GmbH
- Technische Universität Graz
- evon GmbH
- Universität Graz