

## PharmComplete

Intelligente Betriebsstrategien für integrierte pharmazeutische Produktionslinien

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Produktion der Zukunft, Produktion der Zukunft, 41. Ausschreibung Produktion der Zukunft (KP)	<b>Status</b>	abgeschlossen
<b>Projektstart</b>	01.01.2022	<b>Projektende</b>	31.12.2023
<b>Zeitraum</b>	2022 - 2023	<b>Projektlaufzeit</b>	24 Monate
<b>Keywords</b>	Digitaler Zwilling, green pharmaceuticals, Prozessmodellierung, datenbasierte Anlagenoptimierung, Prozessintegration		

### Projektbeschreibung

Unterstützt von behördlichen Initiativen und wissenschaftlichen Errungenschaften und angetrieben von dem Ziel, die Kosten für Medikamente zu senken, findet in der pharmazeutischen Industrie ein Wandel zu effizienteren und kontrollierten Prozessen statt. Dies beinhaltet die Anwendung von Prozessüberwachung, von kontinuierlicher Prozessführung und fortschrittlicher Prozesskontrolle. Während es mittlerweile vor allem im Bereich der Tablettierung kontinuierliche Anlagen von verschiedenen Anlagenbauern zu kaufen gibt, vollzieht sich der Umstieg auf vollständig überwachte oder automatisierte Prozesse sehr langsam. Prozessdaten werden nach wie vor hauptsächlich für manuelle Eingriffe genutzt und Schlechtprodukt wird aus dem Prozess ausgeschleust. Modellbasierte prädiktive Regelungen kommen im industriellen Umfeld kaum zum Einsatz. Eine aufwändige Qualitätskontrolle am Ende der Produktion, variable Produktqualität und schlechte Ausnutzung von Ressourcen sind noch immer verbreitet.

Die Produktion der Wirkstoffe und der finalen Arzneimittel findet weit voneinander getrennt statt, die Wirkstoffsynthese oft in Schwellenländern. Neben hohem und klimaschädlichem Transportaufwand, führt dies zu extrem langen Zeitspannen, bis ein Medikament marktfertig hergestellt ist. Wie die Krise durch das Coronavirus gezeigt hat, kann diese Abhängigkeit von abgelegenen produzierten Wirkstoffen auch zu Versorgungsknappheit in den Industrieländern führen.

Das Ziel des Projekts PharmComplete ist die Entwicklung eines digitalen Zwillinges für eine integrierte pharmazeutische Produktionslinie von der Synthese des Wirkstoffes, über die Aufbereitung bis zur Herstellung von Tabletten. Es werden Prozessmodelle für alle Prozessschritte entwickelt oder aus Vorprojekten vorhandene Modelle adaptiert und für die jeweiligen Prozesse und Materialien parametrisiert. Dafür werden unter anderem Ansätze des maschinellen Lernens verwendet. Besonderes Augenmerk liegt auf der Vereinfachung von Modellen, um diese leichter für eine industrielle Anwendung nutzbar zu machen. Der digitale Zwilling wird in eine Automatisierungsumgebung inklusive der Sensorik eingebunden. Somit kann neben der Simulation von Prozessen auch die Regelung über diesen ausgeführt werden. Alle Prozessschritte werden mittels modellbasierter Regelstrategien geregelt und die Kombination aller kontinuierlichen und batchweisen Prozesse automatisiert und optimiert. Neben der Digitalisierung des Prozesses wird dieser gegenüber der herkömmlichen Route entscheidend vereinfacht.

Nach den erfolgreichen Projekten PharmControl und SynthesisControl ist dies der letzte Schritt zu einer durchgängigen Automatisierung der gesamten Produktionskette. Die Kombination an einem Standort ermöglicht die unabhängige und

flexible Produktion auch in Krisenzeiten sowie eine drastische Reduktion von klimaschädlichen Emissionen und einer optimalen Ausnutzung von Ressourcen. Die intelligente Regelung basierend auf Prozessinformation, die in Echtzeit aus einer Vielzahl an Prozessdaten generiert wird, führt zu einem robusten Prozess, einer Reduktion an Ausschuss und einer hohen Produktqualität, die schon während des Prozesses gewährleistet wird.

## **Abstract**

Supported by regulatory initiatives and scientific achievements and driven by the desire to reduce costs for medicine, a shift towards more efficient and controlled processes is taking place in the pharmaceutical industry. Process analytical technologies, continuous manufacturing and advanced process control strategies are central elements. Although especially in the field of solid dosage manufacturing plug and play lines are available from different suppliers, the change to completely monitored and automated processes is taking place slowly. Process data is still mainly used for manual operation decisions and out of specification product is discharged. Model-based predictive control is rarely applied in an industrial environment. Labour-intensive quality control at the end of the line, variable product quality and ineffective utilization of resources is common.

The active pharmaceutical ingredients (API) and the drug product are produced separately far away from each other, the API often in emerging countries. This leads to climate changing emissions and huge time spans until medicine reaches the market. As shown during the Corona crisis, the dependence of industrialized countries on remotely manufactured APIs can lead to drug product shortages.

It is goal of PharmComplete to develop a digital twin for an integrated pharmaceutical manufacturing line from API synthesis over downstream processing towards tabletting. Process models will be developed for all unit operations or models existing from prior projects will be adapted and parameterized for the specific conditions and materials. Therefore, machine learning approaches will be used. A focus here will be in model simplification in order to enable easier utilization in an industrial environment. The digital twin and all sensors and actuators will be implemented in an automation platform. As a result, both process simulation and control can be executed via the digital twin. Model-based control strategies will be applied for all process steps. The process combined from continuous and batch steps will be automated and optimized. In addition to digitalization, the process will be much simplified compared to the established route.

Based on the successful projects PharmControl and SynthesisControl this is the last step towards complete automation of the entire pharmaceutical production chain. Integration at one single site allows for flexible production even during crisis as well as the drastic reduction of climate changing emissions and an optimized utilization of resources. Intelligent process control based on process information generated from real-time process data enables robust processing, reduction of waste and constant high product quality assured during the production campaign.

## **Projektkoordinator**

- Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH

## **Projektpartner**

- Technische Universität Graz
- Universität Graz
- MicroInnova Engineering GmbH
- evon GmbH