

# Prozessoptimierung von 4 Stufen zur Herstellung eines Pharma-Zwischenprodukts

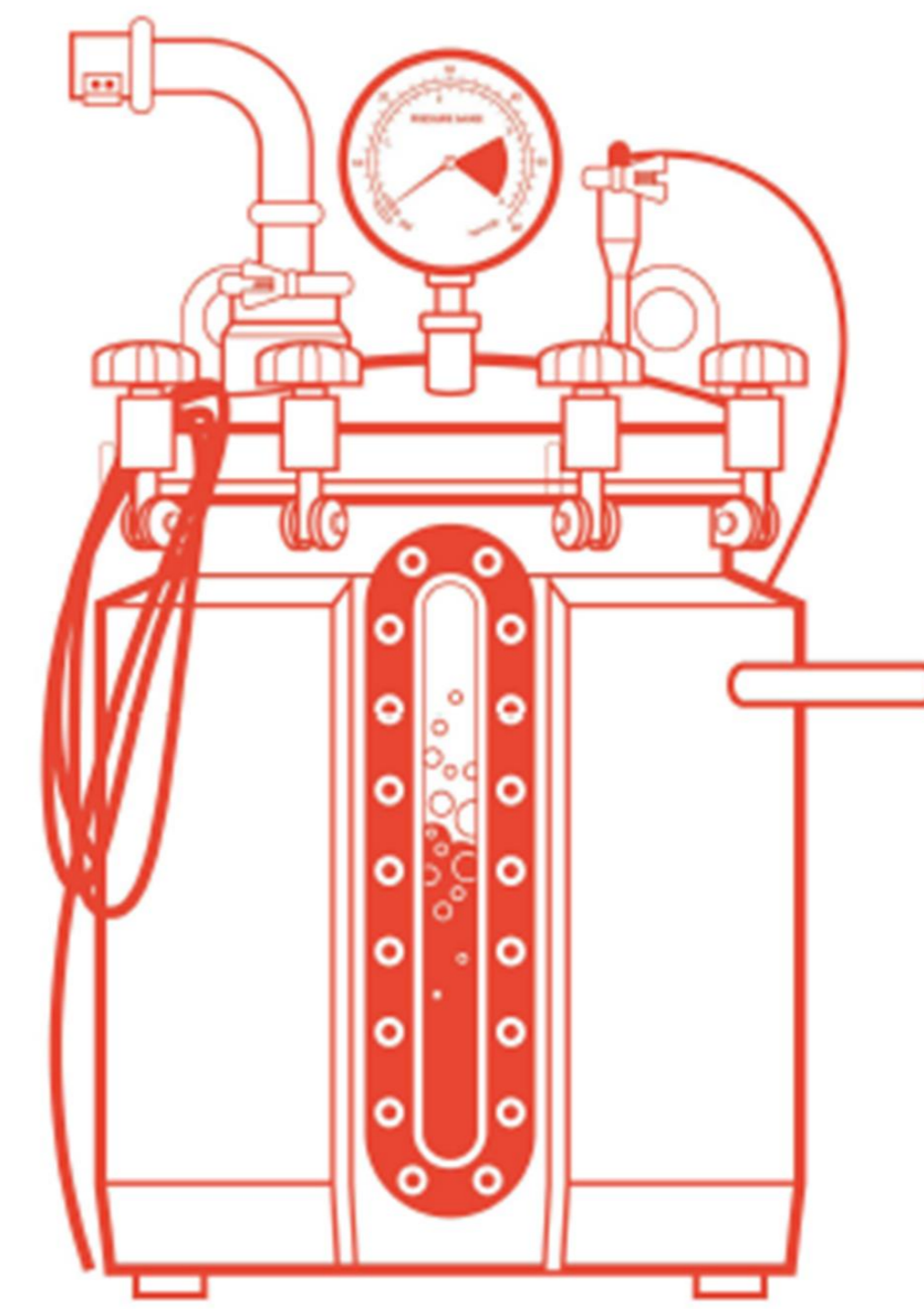
Merve Güner

Bachelor-Thesis, Studienrichtung Chemie- und Bioprozesstechnik

Betreuer FHNW: Prof. Dr. Andreas Zogg

Betreuer Projektpartner: Dr. Thomas Bär, Dottikon Exclusive Synthesis AG

Betreuer Projektpartner: Dr. Pascal Acker, Dottikon Exclusive Synthesis AG



## Zusammenfassung

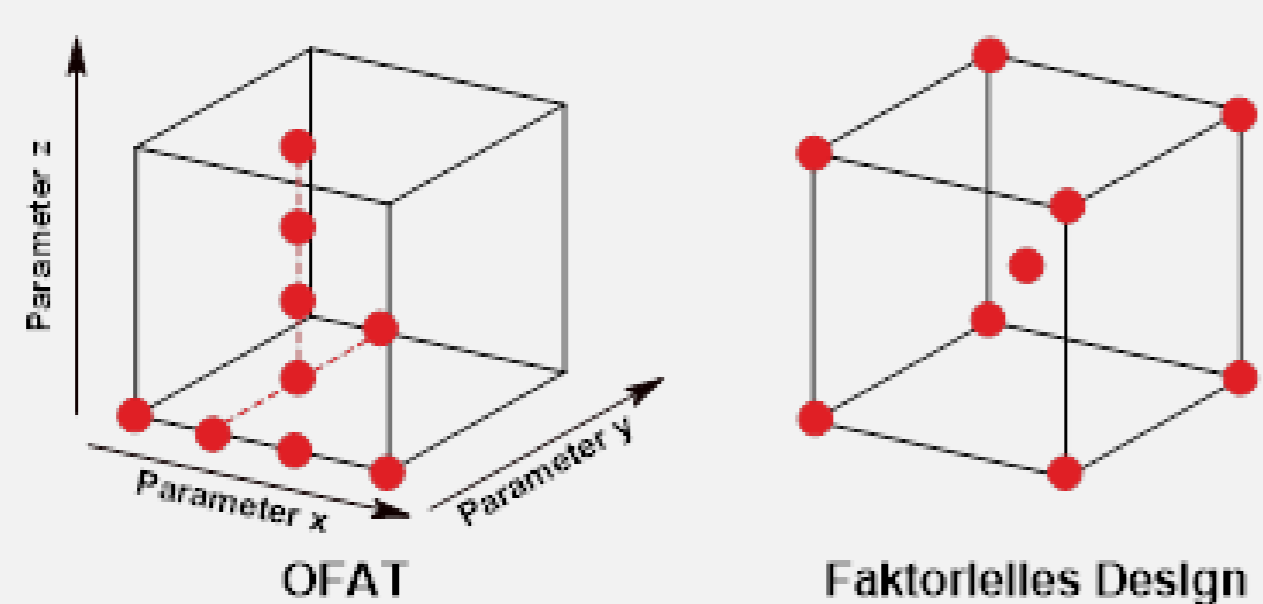
In dieser Bachelorarbeit wurde ein mehrstufiges chemisches Verfahren zur Herstellung eines Pharma-Zwischenprodukts optimiert. Ziel war es, die Ausbeute zu maximieren und die Bildung von Nebenprodukten zu minimieren. Dazu wurden kritische Prozessparameter (CPPs) mittels Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) identifiziert. Anschliessend wurden Design of Experiments (DoE) für die Stufen 1 und 3 sowie One-Factor-At-a-Time (OFAT) Screenings für Stufe 4 durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software STATISTICA. Die Reaktionsparameter konnten optimiert und durch Referenzansätze bestätigt werden, wodurch die Effizienz des Prozesses gesteigert wurde.

## Einleitung

Prozessoptimierung ist ein grundlegender Aspekt des modernen industriellen Engineerings und entscheidend für den ökonomischen Erfolg in vielen Branchen, besonders in der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Die Fähigkeit, Prozesse zu optimieren, beeinflusst massgeblich die Qualität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit von Produkten [1,2].

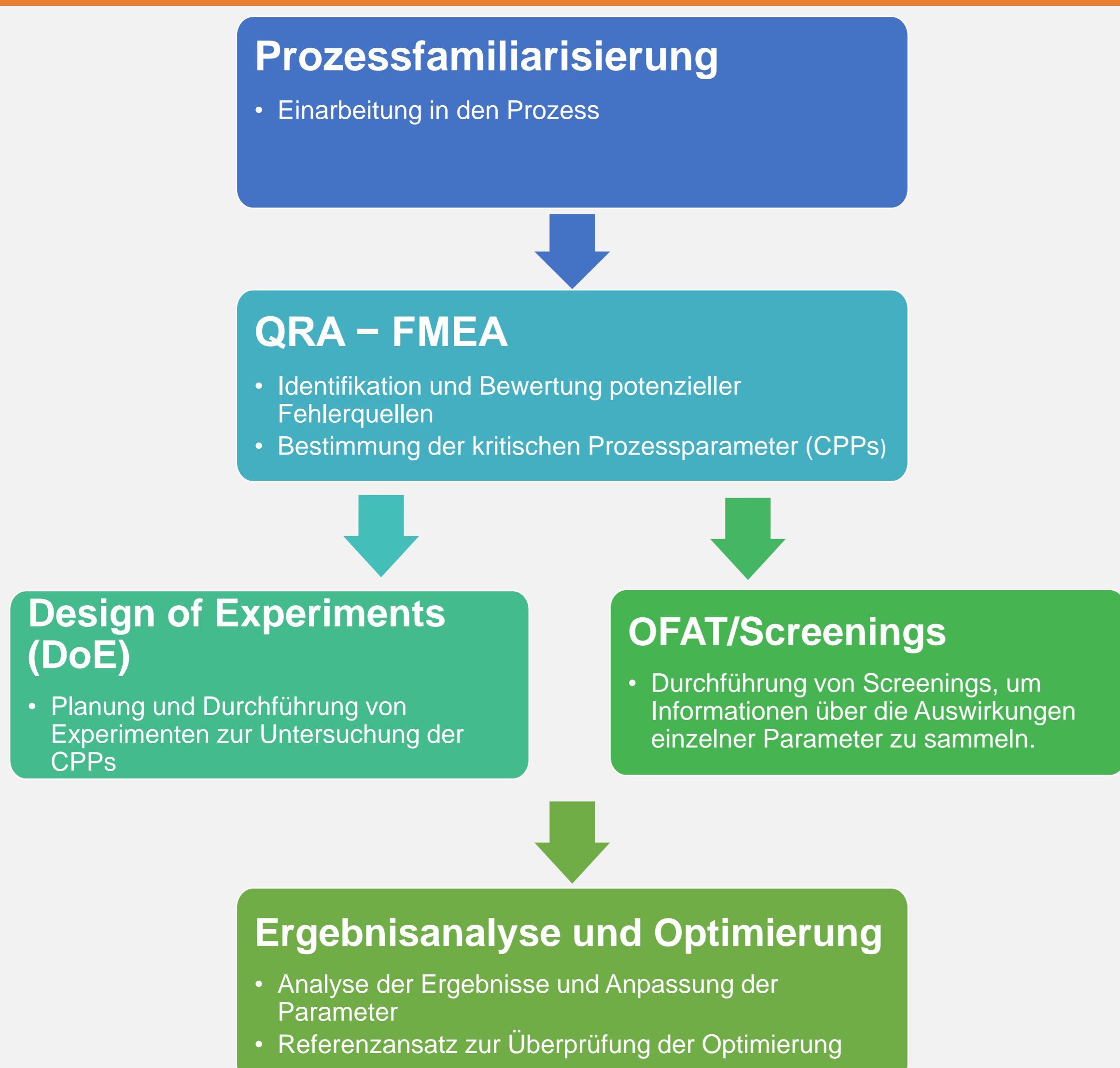
Im Rahmen dieses Projekts, das in Zusammenarbeit mit der Firma Dottikon Exclusive Synthesis AG durchgeführt wurde, wurde ein mehrstufiges chemisches Verfahren zur Herstellung eines Pharma-Zwischenprodukts untersucht. Ziel war es, die Reaktionen so zu optimieren, dass die Ausbeute maximiert und die Bildung von Nebenkörpern minimiert wird.

Um die Effizienz und Effektivität des Prozesses zu maximieren, wurde zunächst eine Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) durchgeführt, um die kritischen Prozessparameter (CPPs) jeder Stufe zu identifizieren. Anschliessend wurden Design of Experiments (DoE) und One-Factor-At-a-Time (OFAT) Screenings durchgeführt, um den Einfluss mehrerer Parameter gleichzeitig zu untersuchen und optimale Bedingungen zu identifizieren [1,2].



**Abbildung 1** Vergleich der Experimentanordnungen. Links: Beim OFAT-Ansatz werden die Parameter einzeln nacheinander getestet, dargestellt durch die roten Punkte entlang der Achsen. Rechts: Beim faktoriellen, einem  $2^3$  Design mit Center-Points, werden mehrere Parameter gleichzeitig variiert. Die roten Punkte zeigen die verschiedenen Kombinationen der Testbedingungen, während der Center-Point die Mitte des Testbereichs repräsentiert.

## Workflow



## Durchführung

### Stufe 1

In Stufe 1 findet eine Lithierung mit LDA, gefolgt von einer Formylierung mit einem Alkylformiat statt. Dazu wurde im ersten Schritt eine FMEA durchgeführt, bei der sechs CPPs identifiziert wurden (*Tabelle 1*). Diese wurden mittels DoE mit einem teilfaktoriellen Design von 19 Versuchen untersucht.

**Tabelle 1** Zu untersuchende kritische Prozessparameter (CPPs) der Stufe 1 und Levels

CPP	Levels
Konzentration des Startmaterials	2
LDA-Stöchiometrie	2
Temperatur der Lithierung	2
Konzentration des Alkylformiats	2
Alkylformiat-Stöchiometrie	2
Temperatur der Formylierung	2

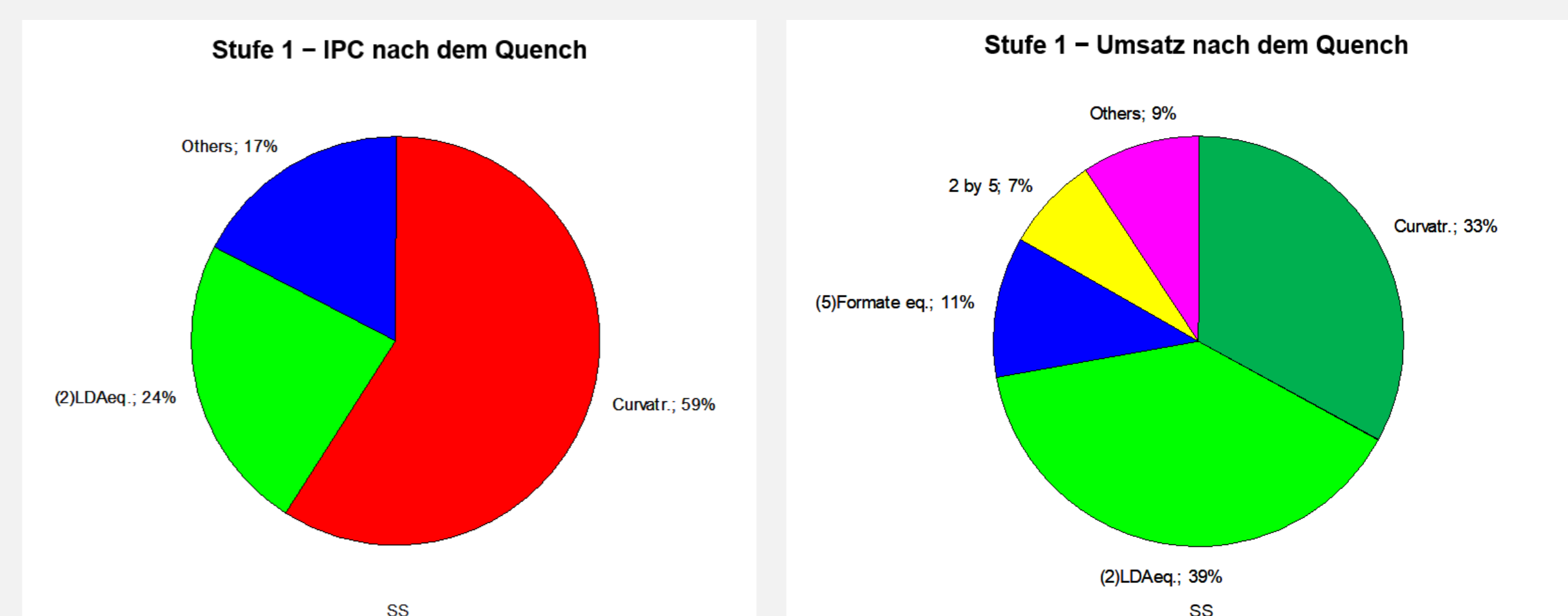
Folgende kritische Qualitätsattribute (CQA) wurden bei dieser Optimierung analysiert:

- IPC-Reinheit vor und nach dem Quench
- Umsatz vor und nach dem Quench
- Dialdehyd Nebenkörper

## Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden mit STATISTICA berechnet und dargestellt. Das Optimum der Reaktion wurde durch eine visuelle Analyse der generierten Graphen identifiziert und durch die Durchführung von Referenzansätzen validiert.

Beispielsweise zeigte sich auf Stufe 1, dass die LDA-Menge den grössten Einfluss auf die Reinheit (24%) und den Umsatz (39%) hatte, während die Alkylformiat-Menge einen signifikanten Einfluss von 11% auf den Umsatz aufwies.



**Abbildung 2** Darstellung der Summe der Quadrate der einzelnen Modellterme, bezüglich der Reinheit (links) und dem Umsatz (rechts) des Produktes nach dem Quench. **Hellgrün:** Stöchiometrie LDA (CPP), **blau (rechts):** Formiat Stöchiometrie (CPP), **gelb (rechts):** Interaktionen zwischen den CPPs LDA und Formiat Stöchiometrie. **Curvature** (links rot, rechts dunkelgrün) sind die nichtlinearen, quadratischen Effekte. **Others** sind restlichen CPPs und Interaktionen.

Durch die Optimierung mittels DoE konnte sowohl der Umsatz als auch die Reinheit des Produkts verbessert werden, während gleichzeitig die Bildung von Nebenkörpern reduziert wurde.

## Schlussfolgerung

Die Prozessoptimierung durch FMEA, DoE und OFAT-Ansätze führte zu einer signifikanten Qualitätsverbesserung und einem vertieften Prozessverständnis. Die FMEA identifizierte kritische Prozessparameter (CPPs), die im DoE untersucht wurden, wodurch in Stufe 1 optimale Reaktionsbedingungen ermittelt wurden. In Stufe 3 bestätigte sich das bestehende Optimum, während Stufe 4 entscheidende Erkenntnisse für den optimalen Reaktionsbereich lieferte. Ein besonderer Fokus lag darauf, dass die ermittelten Optima unter realen Betriebsbedingungen umsetzbar sind. Dadurch konnten die Qualitätsziele zuverlässig erreicht werden.

[1] Montgomery, D.C. *Design and Analysis of Experiments*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2017.

[2] Box, G.E.P.; Hunter, W.G.; Hunter, J.S. *Statistics for Experimenters*; John Wiley & Sons: New York, NY, 1978.