

# Chemicus denkt, robot voert uit

*Meerdere reacties in één flow uitvoeren, zodat het medicijn van de toekomst uit één flowreactor rolt. Het One-Flow Project werkt eraan.*

**H**et Europese One-Flow Project, dat 1 januari van start ging, streeft naar een heel nieuwe vorm van chemie, waarbij meerdere reacties tegelijkertijd in één flowreactor plaatsvinden. Tegelijk in hydrofiel en hydrofoob, zuur en basisch milieu, het maakt niet uit. Met als idee dat de pil van de toekomst niet meer komt uit een eindeloze reeks batchprocessen, maar uit één flowreactor bediend door een robot en aangestuurd door een chemicus. ‘De huidige state-of-the-art-farmachemie komt bij de farmaceut Novartis en het Amerikaanse MIT vandaan’, vertelt Volker Hessel, coördinator van het project en hoogleraar microflowchemie en proces-technologie aan de TU/e. Hij vervolgt: ‘Ze maken vanuit grondstoffen pillen in een continu multistep-flowproces.’ Grondstoffen en reactie-intermediären stromen van flowreactor naar flowreactor waarbij de chemische reacties plaatsvinden, terwijl alle reactanten door de reactor stromen. In elke reactor vindt één reactie plaats. Tussendoor zijn er diverse automatische zuiveringsstappen. Hessel: ‘Tientallen apparaten produceren uiteindelijk stap voor stap en volcontinu pillen.’ ‘Het proces mag dan het meest hightech chemische proces tot nu toe zijn, het is ook

***‘We willen af van die afzonderlijke reactiestappen’***

een proces uit de tijd van de massieve stalen reactortechnologie van de vorige eeuw’, meent Hessel. ‘We willen af van die afzonderlijke reactiestappen en zuiveringen, en het hele proces in één flowreactor laten plaatsvinden.’

## **Cel als inspiratie**

Voor de wetenschappers van het One-Flow Project, aan de TU/e, de TU Delft en zes andere Europese onderzoeksinstituten, is de cel het grote voorbeeld. Hessel: ‘In de cel lopen meerdere biochemische processen tegelijkertijd in afzonderlijke compartimenten, de zogenoemde organellen, die van elkaar zijn afgescheiden met membranen. Zo kunnen in één ruimte, de cel, tegelijk meerdere processen lopen die niet per se bij elkaar passen, omdat ze bijvoorbeeld afhankelijk zijn van een iets zuurdere of iets meer basische omgeving. We willen dit systeem nabootsen met de grensvlakken tussen oplosmiddelen die functioneren als membraan.’

Hessels collega Jan van Hest, hoogleraar bio-organische chemie aan de TU/e, legt uit: ‘We kennen allemaal de emulsie van water en olie waarin zeepmoleculen een grensvlak vormen tussen de water- en oliedruppels. Een stabielere variant hiervan zijn Pickering-emulsies, waarbij in plaats van zeep vaste deeltjes, bijvoorbeeld silica of polystyreen, zorgen voor de stabilisatie van de grensvlakken.’ In principe kun je hiervoor elk deeltje gebruiken als het maar niet te hydrofoob of hydrofiel is. Van Hest gebruikt als deeltje polymeercapsules waarin hij enzymen of organo-metaalkatalysatoren aanbrengt. ‘Zo maken we in de emulsie compartimenten met hydrofiel en hydrofobe milieus. Op de grensvlakken zit-

ten katalysatoren in hun meest ideale omgeving. De stabiele verankering van de katalysatoren tussen beide milieus zorgt ervoor dat moleculen de katalysatoren kunnen bereiken om na de reactie naar de andere fase te diffunderen.’

Een voorbeeld van een meerfasereactie die je met Pickering-emulsies efficiënter kunt laten verlopen, is een enzymatische verestering. ‘Een esterase-enzym katalyseert in waterig milieu een hydrolysereactie en in een organisch milieu een verestering’, vertelt Van Hest. ‘De verestering is bijvoorbeeld mogelijk in een traditioneel bifasesysteem van water en toluen. Maak je er een Pickering-emulsie van, dan krijg je een zeventig keer hogere omzetting alleen al door de betere positionering van het enzym op het grensvlak van de twee fases. Daardoor gaat de voorkeur uit naar de verestering.’

Hessel vult aan: ‘Er zijn miljoenen moderne oplosmiddelen in de vorm van bijvoorbeeld ionische vloeistoffen. Door de keuze van de juiste oplosmiddelen kun je meerdere fases creëren. Door te spelen met reactieomstandigheden kun je zelfs schakelen in het aantal fases, bijvoorbeeld van drie naar een en terug door te verwarmen en weer af te koelen. Op deze manier willen we meerstapsreacties in één flowreactor mogelijk maken.’

## **Automatisering**

Kiezen uit miljoenen oplosmiddelen is niet iets wat je op een middag in het lab doet. De partners van het One-Flow Project sleutelen daarom aan simulatiemodellen die berekenen met welke combinaties van oplosmiddelen, reactanten en reactieomstandigheden je een synthese het best in



## *De pil van de toekomst komt uit één flowreactor*

één flowreactie kunt uitvoeren. De simulatiemodellen en de verregaande automatisering die erbij hoort, zijn de eerste stap op weg naar de robotchemicus.

Het onderzoek dat de mensen van het One-Flow Project doen, is niet makkelijk, merkt Hessel. 'Je hebt kennis nodig van

alle vakgebieden. Chemici en technici moeten met elkaar kunnen meedenken. Tijdens mijn colleges over flowchemie aan de TU/e merk ik vaak dat de ingenieurs het moeilijk vinden als ik lesgeef over organische chemie. Toch moeten ze hier doorheen, de kennis van de chemie is nu eenmaal nodig om de techniek achter de flowchemie te begrijpen en andersom.'

### **Robot voor handwerk**

De komende vier jaar willen de Europese onderzoekers vier medicijnen, de vermoedelijke blockbusters van 2020, maken met behulp van hun éénstapsflowchemie. Dat zijn derivaten van de cannabinoïde THC, galsteenremmer ursodiol, de bloeddruk-

### **► Waarom flowchemie?**

De farmaceutische industrie zoekt naar continuprocessen zoals flowchemie vanwege de Amerikaanse FDA. Dit overheidsorgaan spoort die industrie namelijk aan om af te stappen van batchchemie met het oog op de voordelen van de flowversie: hogere efficiëntie, realtime monitoring van het proces, en schonere, zuinigere, veiligere processen door minder handwerk. Continuprocessen als flowchemie scoren eveneens hoge ogen, omdat ze van nature minder onzuiverheden in het eindproduct opleveren.

De nieuwe regels van de FDA noemen ook de Europese farmaceutische industrie over te stappen van batch- naar continuprocessen. De

Belgische farmaceut Janssen Pharmaceuticals kreeg als eerste een FDA-goedkeuring om voor de productie van aidsremmer darunavir over te schakelen van een batch- naar een continuproces. Inmiddels hebben alle Europese farmaciebedrijven hun steun uitgesproken aan het Europese One-Flow Project.

verlager valsartan en het chemotherapeuticum capecitabine. Van Hest: 'Uiteindelijk zullen we alle kennis die we opdoen samenbrengen in één lab en de flowreactor bouwen waarin we de reacties uitvoeren. De vier medicijnen zijn eenvoudig te maken, nu met twee tot drie stappen, die we in één flowreactor zullen integreren.'

Het ultieme streven van de wetenschappers is een machine maken die met een bibliotheek van katalytische systemen en een kinetisch model de ideale reactie simuleert. Vervolgens laadt een robot alle componenten in een flowreactor. Na korte tijd optimaliseren, start meteen de productie van de stof. Hessel: 'Je doet dan in dagen waar je nu drie jaar voor nodig hebt. Een chemicus is heel intelligent, maar gebruikt nu te veel zijn handen. Dankzij het systeem dat we ontwikkelen, kan hij meer met zijn hoofd werken, terwijl een robotchemicus het handwerk doet.' ●

► [www.one-flow.org](http://www.one-flow.org)