

## **Sensorbasierte Prozessintelligenz - Neue Wege zu stabilen Bioprozessen**

Februar 2010

Die Biotechnologie ist mittlerweile Ausgangspunkt für zahlreiche Anwendungen in der Chemischen Industrie, der Medizin sowie der Nahrungs- und Futtermittelindustrie. Prognosen zufolge wird der Umsatz der industriellen Biotechnologie von heute weltweit 50 Milliarden Euro auf rund 300 Milliarden Euro in zehn Jahren ansteigen. Sie besitzt enormes Potenzial bei der Etablierung energie- und ressourcenschonender und damit umweltfreundlicher Verfahren. Die Prozessindustrie ist aber einem hochdynamischen und kompetitiven globalen Wettbewerb ausgesetzt. Die Herausforderung an den Industriestandort Deutschland mit seiner besonderen Kostenstruktur und seinen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen ist deshalb besonders groß. Nur mit der Etablierung und Bereitstellung einer innovativen zukunftsweisenden Prozessintelligenz wird es möglich sein, der deutschen Prozessindustrie und somit dem Wirtschaftsstandort Deutschland seine Wettbewerbsfähigkeit zu garantieren, auszubauen und Arbeitsplätze zu sichern. Im Life Science Bereich stellt die Entwicklung und der Einsatz innovativer Sensorprinzipien in Kombination mit einer darauf aufbauenden bestmöglichen Prozessführung einen ganz zentralen Lösungsansatz dar. Bei biotechnologisch-basierten Verfahren gilt es, die deutlich verschärften Rahmenbedingungen in allen Bereichen unserer Produktionsgesellschaft wie Ressourceneffizienz, Wettbewerbsfähigkeit, Nachhaltigkeit, Prozessvariabilität und -komplexität, Produktqualität, aber auch Lebensqualität oder moralische Aspekte in ganz besonderem Maße zu berücksichtigen.

### **Ist-Zustand**

Die biotechnologische Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, welche Bioprozessgrößen die Effizienz biotechnologischer Prozesse maßgeblich bestimmen. Diese Größen können bisher häufig nicht betriebstauglich erfasst werden und die

Prozessoptimierungsmöglichkeiten sind somit begrenzt. Viele Insellösungen wurden erarbeitet, die jedoch kaum die Hürden des industriellen Produktionsalltags überwinden konnten. Hierfür sind folgende Gründe aufzuführen:

- die unzureichende Zuverlässigkeit durch zu hohe Sensorkomplexität
- die starke Abhängigkeit der Sensorsysteme gegenüber der Prozess- und Produktmatrix
- die ungenügende und proprietäre Einbettung in die IT-Infrastruktur
- die hohen Anforderungen an Bedienung, Wartung und Service.

Bisher stand oftmals das Messprinzip – angelehnt an die komplexe Analytik biochemischer Leitgrößen - im Mittelpunkt des Interesses. Der Prozess selbst wurde dem Sensorsystem unterstellt. Der Informationsgehalt der Analysendaten ist aber substantiell mit der Prozessumgebung korreliert und die Aussagekraft und Validität kann nicht unabhängig vom Prozess gesehen werden. Es reicht nicht aus, mögliche Messgrößen zu etablieren, sondern es müssen qualitätsrelevante Prozessgrößen generiert werden, die sich zwar einer einfachen konservativen Interpretation entziehen, aber in einem Prozess- und Produktumfeld aussagekräftig und verwertbar werden und so für die Prozessregelung bzw. Optimierung geeignet sind. Prozesswissen muss mit Sensorwissen kombiniert werden.

## **Forderungen**

Der grundsätzliche Gedanke ist somit die Bereitstellung von **Prozessintelligenz mit und durch innovative Sensorkonzepte** zur Steigerung der Prozesskontinuität, der Produktionssicherheit und dessen Effizienz. Grundsätzlich muss die Lösung konkreter Aufgabenstellungen in den Vordergrund rücken. Aus einem profunden Prozess- und Produktverständnis müssen innovative Messprinzipien mit modernen Methoden der Datenauswertung und Modellierung kombiniert werden, die der IT-Spezialist dann effizient in den Produktionsalltag einbinden kann. Die Prozessinformation bzw. -korrelation rückt in den Vordergrund und ersetzt vorhandene Messgrößen ohne Bezug zum Prozess. Diese Forderung impliziert die folgenden Aufgaben, die eng miteinander verflochten sind:

- 1) die Bereitstellung neuartiger Sensorsysteme und industrietauglicher etablierter Sensoren mit dem Schwerpunkt auf Nicht-Invasivität, Realzeitberücksichtigung, Modularität und vor allem Einfachheit,
- 2) die Prozessanalyse zum Abgleich und der Abbildung von Prozess- und Messinformationen,

- 3) die Berücksichtigung einer lösungsorientierten Produkt- und Prozessanbindung unter dem „Quality by Design“-Aspekt und einer vollautomatisierten Prozessführung und
- 4) die Abstimmung mit der IT-Infrastruktur inklusive Gerätetechnik, Wartung, Service, Autonomie, Sicherheit und Bedienung.

Diese Forderung steht in direktem Zusammenhang mit einer veränderten Betrachtungsweise bei Zulassungsbehörden. Mit der PAT-Initiative hat die FDA eine Plattform geschaffen, die die oben dargestellten Aspekte in das Zentrum eines Zulassungsverfahrens stellt. Dies unterstreicht eindrucksvoll die Bedeutung, das Potential und vor allem die Nachhaltigkeit der Mess- und Regelungstechnik in der Biotechnologie.

Die bisherige in der betrieblichen Praxis dominierende Produktorientierung bei Zertifizierungsprotokollen soll durch einen möglichst weitreichenden Prozessfokus abgelöst werden. Der Grundsatz "Wenn die Prozesse in vorgegebenen zuvor validierten Korridoren verlaufen, müssen auch die Produkte die nötigen Standards einhalten" eröffnet eine völlig neue Perspektive in der Prozessbetrachtung und läutet einen Paradigmenwechsel in der Gestaltung, Führung und Zertifizierung von Life Science Prozessen ein. Hierzu ist es nötig, dass alle kritischen Quellen bezüglich der Prozessvariabilität erkannt und erklärt sind. Jegliches zielführende Engagement geht somit aus der Verschmelzung der folgenden 4 Säulen hervor:

1. Profunde Analyse der Produkt-Prozesswechselwirkung kombiniert mit modernen Tools des Data Minings und der multivariaten Datenauswertung
2. Design innovativer Sensorkonzepte zur Bereitstellung beschreibender Prozess- und Qualitätsattribute
3. Etablierung darauf aufbauender Regelungs- und Optimierungsstrategien mit dem Ziel der Einhaltung von Prozesskorridoren
4. Systemintegration in eine standardisierte IT-Infrastruktur zum kontinuierlichen Wissensmanagement, zur Reduktion des Serviceaufwandes und zur Einhaltung der Dokumentationsstandards.

Die Entscheidungsgremien haben lange die Bedeutung einer sensorbasierten Prozessintelligenz aufbauend auf den bereitgestellten Standards der Zulassungsbehörden nicht wahrgenommen und als eine interne Aufgabe der Industrie mit dem Ziel der bloßen Kostensenkung gesehen. Doch ein derartiger Paradigmenwechsel geht über diesen Punkt weit hinaus. Im Mittelpunkt steht die Einhaltung von Prozess- und Produktqualitäten, die in letzter Konsequenz zwar zu einer Kostensenkung führen können, die aber vordergründig substantielle neue

Wettbewerbsvorteile mit sich bringen und somit zur Sicherung von Arbeitsplätzen beitragen. Es ist unumstritten, dass ein optimaler Energie- und Rohstoffeinsatz nicht nur aus ökologischer Sicht von zunehmend volkswirtschaftlichem Interesse ist, sondern die zunehmend globale Konkurrenz zu neuen Wegen zwingt. Da aber weder die Erfahrung in der Implementierung noch das Risiko bezüglich des Nutzens der Sicherheit und Ausfallwahrscheinlichkeit vorhanden sein können, zudem das grundlegende Forschungs- und Innovationspotential hoch ist, ist die Akzeptanz der Industrie, dieses kaum kalkulierbare Risiko einzugehen gering.

### **Konkretisierung**

So gibt es beispielsweise Handlungsbedarf zur Bereitstellung von Sensoren zur Messung

- des Hygiene und Reinigungszustands,
- wichtiger Leitgrößen des Metaboloms, Proteoms oder Transkriptoms,
- der Zell-Wellness,
- der Konzentrationen innerhalb von Texturen,
- der Morphologie von Biostrukturen (z.B. von Zellen, Kristallen),
- von Verschleiß- und Korrosionserscheinungen,
- der Identität von Mikroorganismen,
- von Prozesshomo- oder heterogenität und
- von Prozessgrößen an Grenzflächen und in Mehrphasensystemen.

Mit besonderem Blick auf die Nanotechnologie müssen Konzepte zur (möglichst nicht invasiven) Analyse von Texturen und räumlichen Strukturen, z.B. im Tissue Engineering, entwickelt werden. Tracking- und Tracingverfahren zur Aufklärung von Prozess- und Produkthistorien und zur Messung kritischer Prozessparameter mit Wirkung auf die Produktqualität müssen erarbeitet werden. Proben sollen möglichst ohne Vorbereitung gemessen werden. Nur so kann die nötige Einfachheit und Zuverlässigkeit der Sensoren erreicht werden.

Aktivitäten im Bereich der Prozessmodellierung müssen prozessgerichtet und nicht systemorientiert sein. Die Modelle der Systembiologie oder Fluxanalyse identifizieren sich häufig über die vorhandene äußerst mächtige Sammlung der offline Analytik (z.B. Analyseautomaten, chromatographische Methoden, biochemische Prinzipien). Diese Betrachtungsweise ermöglicht zwar eine detaillierte Prozessanalyse in Sinne einer herkömmlich konservativen Betrachtung; sie steht

jedoch einer sensorbasierten Prozessintelligenz wie oben beschrieben in der Regel entgegen und erscheint daher für die Verwendung zur Echtzeit-Prozessvalidierung oder in der Prozessregelung und –optimierung problematisch. Modelle für modellgestützte Verfahren müssen so aufgebaut sein, dass in Kombination des Modells mit der online verfügbaren Prozessanalytik alle nicht direkt messbaren qualitätsrelevanten Prozessgrößen rekonstruierbar sind.

Modellgestützte Verfahren müssen für Anwendungen bereitgestellt werden, wo (produkt-) qualitätsrelevante Prozessgrößen nicht direkt messtechnisch erfasst werden können oder dort wo Prozessmatrixeffekte berücksichtigt werden müssen. Dies betrifft auch den Ausfall einer Messtechnik, der dann durch modellgestützte Verfahren zunächst sicher erkannt und dann möglichst kompensiert wird. Dies erhöht den Vernetzungsgrad und fordert auch die Ausgabe von Trends, Fehlern und Ergebnissen einer Selbstdiagnose.

Modelldatenbanken müssen zur Verfügung gestellt werden, um die Modellerstellung optimal zu unterstützen. Neben theoretischen Modellen muss auch eine Entwicklungsumgebung für die Erstellung datengetriebener Modelle (künstliche neuronale Netze, chemometrischer Modelle, Schwarmintelligenz) entwickelt werden.

Die effektive Einbindung des Prozesssensors in die vorhandene IT-Struktur ist unerlässlich für eine breite Akzeptanz. Hierbei spielen insbesondere die Begriffe ‚Standardisierung‘, ‚Modularisierung‘, ‚Sicherheit‘ und ‚Offenheit‘ die zentrale Rolle. Nur so lassen sich Engineeringhürden im erforderlichen Maße reduzieren und gewünschte Effektivitäten erreichen.

Aber auch die Sicht des Endnutzers muss bei der Entwicklung stärker berücksichtigt werden. Ihm obliegt der tägliche Umgang mit der Einheit; seine Akzeptanz ist im Grunde die Maßgebliche, so dass eine zentrale Forderung künftiger Entwicklung die einfache, intuitive und möglichst standardisierte Bedienbarkeit sein muss und das möglichst unabhängig vom Hersteller. Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen müssen durchgeführt werden, um die notwendige Akzeptanz in der Industrie sicherzustellen.

Folgende Messprinzipien und -techniken stehen im Blickpunkt: (NIR-, Fluoreszenz-, Impedanz-, Massen-, Raman-) Spektroskopie, Schwarmsensoren, Bragg-Fasergitter, Optische Fasertechnik, Laserverfahren, Tomographie mit Ultraschall und Mikrowellen, Ultraschallmesstechniken, (Gas-) Chromatographie, Immunoassays, Biochips (Biosensoren), Elektrophorese, Softwaresensoren (virtuelle Sensoren), Kalorimetrie, Halbleitersensoren, Sensorarrays, Imaging.