

## V4.32

## Aufdeckung von Produktheterogenitäten in der Bioprozesstechnik durch automatisierte Partikel-Analysen-Technologie

M. Sandmann<sup>1)</sup> (E-Mail: michael.sandmann@ilu-ev.de), M. Lippold<sup>1)</sup>, M. Schafberg<sup>2)</sup>, S. Rohn<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Institut für Lebensmittel- und Umweltforschung e.V. (ILU), Arthur-Scheunert-Allee 40–41, 14558 Nuthetal, Deutschland

<sup>2)</sup>Hamburg School of Food Science, Universität Hamburg, Grindelallee 117, 20146 Hamburg, Deutschland

DOI: 10.1002/cite.201855225

Produkteigenschaften von Suspensionen können sowohl in der chemischen Industrie als auch in der Biotechnologie maßgeblich durch Heterogenitäten innerhalb der Partikel- bzw. Zellsuspensionen geprägt werden. Durch die Kombination aus traditionellen Partikel-Analysetechniken mit optischen Methoden können Rückschlüsse auf physikalische Partikel-Parameter, aber vor allem auch auf biochemisch-physiologische Charakteristika von Zellen gewonnen werden.

In dieser Arbeit wird eine mehrdimensionale Partikel-Analysen-Technik vorgestellt, die auf der Fluoreszenz-mikroskopischen Charakterisierung von Zellen basiert. Mit ihrer Hilfe können mehrdimensionale Partikeleigenschaften auf der Ebene von einzelnen Partikeln simultan bestimmt werden. Diese Technik wurde bisher in verschiedenen Zellkulturen im Labor- und Pilotmaßstab angewandt und war in der Lage, z. B. die dynamische Ausbildung von verschiedenen produktiven Algenpopulationen wäh-

rend der Produktion von Lipiden nachzuweisen [1]. Basierend auf den beschreibbaren Dynamiken und nach der Charakterisierung der „bulk“-Eigenschaften der Produktzellen mittels GC-FID muss auch eine starke Heterogenität innerhalb der Zellpopulation auf der Ebene der Produktzusammensetzung angenommen werden.

[1] M. Sandmann, M. Lippold, M. Schafberg, S. Rohn, *Sci. Rep.* **2018**, *8* (1), 6242. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24638-y>

## V4.33

## Auswahl und Implementierung von optimierenden Prozessführungskonzepten

Dr.-Ing. E. Esche<sup>1)</sup> (E-Mail: erik.esche@tu-berlin.de), M. Illner<sup>1)</sup>, R. Wilhelm<sup>1)</sup>, Prof. Dr.-Ing. habil. J.-U. Repke<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Technische Universität Berlin, Fachgebiet Dynamik und Betrieb technischer Anlagen, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin, Deutschland

DOI: 10.1002/cite.201855226

Durch die große Volatilität der Rohstoff- und Energiemärkte werden verfahrenstechnische Anlagen häufiger an (vom nominalen) abweichenden Betriebspunkten betrieben bzw. befinden sich in dynamischen Übergängen. Eine Möglichkeit, komplexe verfahrenstechnische Reaktions- und Trennprozesse kostenoptimal zu betreiben, ist die modellgestützte Echtzeitoptimierung. Diese wird jenseits von Erdölraffinerien bislang aber wenig eingesetzt.

Aus Sicht der Prozessführung stehen verschiedene Werkzeuge zur Verfügung, mit welchen sowohl Plant-Model-Mismatch als auch Modellunsicherheiten ausgeglichen werden können. Die Auswahl einer geeigneten Methode muss hierbei in Hinblick auf die Charakteristika der Anlage erfolgen und auch geeignete Modelle ermittelt werden.

Im Rahmen dieses Beitrags wird eine Systematik vorgestellt, um für eine vor-

handene verfahrenstechnische Anlage ein maßgeschneidertes optimierendes Prozessführungskonzept für den optimalen, dynamischen Anlagenbetrieb zu entwerfen und in verfahrenstechnische Anlagen zu implementieren. Diese Systematik wird anhand zweier Fallstudien erläutert: einer Pilot-Anlage zur CO<sub>2</sub>-Absorption aus industriellem Prozessgas, zum anderen einer Miniplant zur Hydroformylierung von 1-Dodecen.

## V4.34

## Robustifizierung und Informationsmetriken der modellgestützten Versuchsplanung

Dr. R. Schenkendorf<sup>1,2)</sup> (E-Mail: r.schenkendorf@tu-braunschweig.de), X. Xie<sup>1,2,3)</sup>, Prof. Dr.-U. Krewer<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Institut für Energie- und Systemverfahrenstechnik, TU Braunschweig, Franz-Liszt-Straße 35, 38106 Braunschweig, Deutschland

<sup>2)</sup>Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik, TU Braunschweig, Franz-Liszt-Straße 35a, 38106 Braunschweig, Deutschland

<sup>3)</sup>International Max Planck Research School for Advanced Methods in Process and Systems Engineering, MPI Magdeburg, Sandtorstraße 1, 39106 Magdeburg, Deutschland

DOI: 10.1002/cite.201855227

Modellgestützte Methoden sind Standardwerkzeuge in der Pharmatechnik. Mecha-

nistische Modelle ermöglichen ein besseres Prozessverständnis und erlauben die Be-

rechnung von innovativen Prozessführungsstrategien. Häufig sind die Modell-

parameter jedoch nur indirekt über Messungen der Prozessgrößen bestimmbar. Die identifizierten Parameter sind aufgrund von Messunsicherheiten und modellvereinfachenden Annahmen nur Näherungen. Die Schätzungen weichen teilweise signifikant von den wahren Parameterwerten ab und sind mit Unsicherheiten behaftet.

Die modellgestützte Versuchsplanung (optimal experimental design, OED) ermittelt optimierte Versuchsprotokolle, die

informative Daten und genauere Parameterschätzungen versprechen. Standardverfahren der OED basieren jedoch auf der vereinfachenden Annahme der Linearisierung und können bei komplexen Prozessmodellen versagen [1]. Bayes'sche Verfahren als auch globale Parametersensitivitäten sind vielversprechende Alternativen. Beide Robustifizierungskonzepte werden für Prozessmodelle der Pharmatechnik näher analysiert. Parallel hierzu werden gängige als auch neue Informa-

tionsmetriken der OED betrachtet. Hierbei zeigt sich, dass neben effizienten Methoden der Unsicherheitenanalyse auch Metriken der Informationstheorie weiterentwickeln sind.

- [1] R. Schenkendorf, X. Xie, M. Rehbein, S. Scholl, U. Krewer, *Processes* **2018**, *6* (4), 27. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr6040027>

#### V4.35

## Model-assisted DoE – A concept study for cell culture process development

J. Möller<sup>1)</sup> (E-Mail: [johannes.moeller@tuhh.de](mailto:johannes.moeller@tuhh.de)), K. Kuchemüller<sup>1)</sup>, Prof. R. Pörtner<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Technische Universität Hamburg, Institut für Bioprozess und Biosystemtechnik, Denickestraße 15, 21073 Hamburg, Germany

DOI: 10.1002/cite.201855228

The design and optimization of sophisticated cell culture processes is still challenging due to the high number of relevant factors. Therefore, statistical design of experiments (DoE) methods are most commonly used to describe the interdependencies of process variables and their influence on the process performance. Limitations are the high number of time-consuming and cost-intensive experiments. This is seen critically since the development of biotechnological processes

should rely on process knowledge, including a meaningful decision making.

In this concept study, the combination of mathematical simulations with DoE methods (mDoE) for the development of cell culture processes is discussed. This is exemplarily demonstrated for the design and optimization of a batch medium composition and a fed-batch process for antibody-producing CHO cells. As shown in the figure, a mathematical model is fitted to basic cultivation data. The experimental

space is evaluated and subsequently reduced using model predictions. Then, different experimental designs within the reduced experimental space are compared and evaluated based on the model. A further reduction of the required experiments is achieved by the combination of simulated and experimental data. This leads to a significant reduction in the number of experiments required during process development and process establishment.

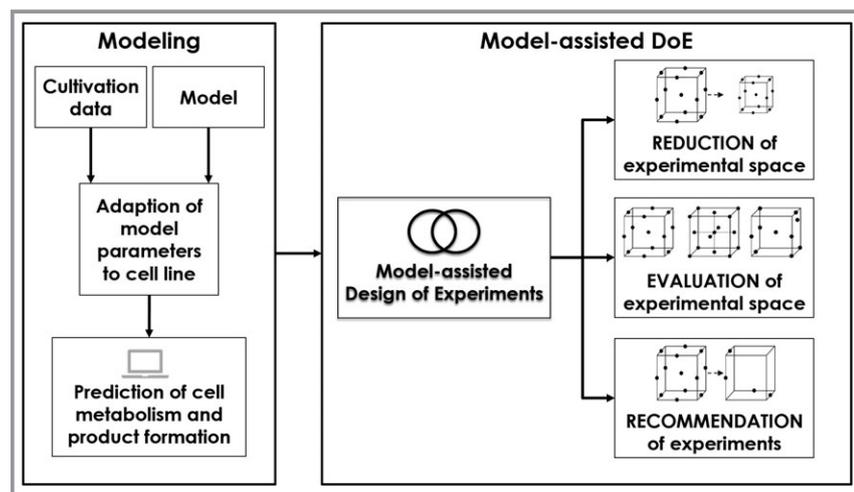


Figure. Exemplary workflow of model-assisted DoE.