

## ECOnti

Accelerated, low ecological footprint, manufacturing platform for continuous production of biotechnological products

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Life Sciences, Life Sciences, Life Science Ausschreibung 2022	<b>Status</b>	abgeschlossen
<b>Projektstart</b>	01.03.2023	<b>Projektende</b>	30.04.2025
<b>Zeitraum</b>	2023 - 2025	<b>Projektlaufzeit</b>	26 Monate
<b>Keywords</b>	Escherichia coli; continuous production; digital twin; modeling; automation; digitalization; bioprocess engineering		

### Projektbeschreibung

Ausgangssituation:

Mikrobielle Prozesse sind für die Herstellung verschiedener Produkte, z. B. Biopharmazeutika, Impfstoffe, Chemikalien oder Futter- und Lebensmittelzusatzstoffe, unerlässlich. Die kontinuierliche Herstellung gilt als wegweisend mit einem hohen Potenzial zur Steigerung der Effizienz und der Verringerung des ökologischen Fußabdrucks von Bioprozessen. Ein kontinuierlicher, mikrobiell basierter Bioprozess ist beim derzeitigen Stand der Technik jedoch aufgrund der hohen Mutationsrate von Bakterien nicht möglich. Darüber hinaus wurde aufgrund der technischen Komplexität bisher kein einziges vollautonomes biotechnologisches Herstellungsverfahren zur Herstellung von Biopharmazeutika bei der EMA/FDA eingereicht. Ein weiteres Problem ist der hohe Energie- und Wasserverbrauch von biotechnologischen Großanlagen. Bis heute ist weltweit kein einziger vollautomatisierter, kontinuierlicher Bioprozess etabliert, der mikrobielle Zellen zur Herstellung verschiedener Materialien verwendet.

Ziele und Innovation:

Mit dem EConti-Projekt wollen wir eine schnellere, kostengünstigere und effizientere Produktion von biotechnologisch hergestellten Produkten ermöglichen. Das Problem der genetischen Instabilität wird in einer patentierten Technologie von enGenes Biotech (WO2021123402A1) gelöst und ist der Grundbaustein für die Etablierung eines stabilen, kontinuierlichen Produktionsprozesses für rekombinante Proteine.

Im Projekt werden zwei kontinuierliche Fermentationsreaktoren mit einer primären Rückgewinnungseinheit verbunden und eine kontinuierliche Chromatographie aufgebaut (enGenes, Biotech und Tosoh). Die einzelnen Unit Operations werden mit der Softwarelösung Qubicon® (Qubicon AG) verbunden und automatisiert. Unter Verwendung von datengetriebenen sowie mechanistischen Modellen, sogenannten Hybridmodellen (Novasign), sowie strömungsdynamischen Modellen (SimVantage) werden „digitale Zwillinge“ entwickelt, die als Grundlage für Echtzeitüberwachung und modellbasierte prädiktive Steuerung dienen. Solche Modelle werden die Effizienz durch Zeiteinsparungen bei der Entwicklung sowie der Produktion biotechnologisch hergestellter Materialien steigern.

Der angestrebte Proof-of-Concept soll im 1- bis 10-Liter-Maßstab mit dem Modell Protein A, einem hochwertigen Produkt zur Aufreinigung monoklonaler Antikörper, etabliert werden. Mittel- und langfristig sieht das Konsortium jedoch Maßstäbe von

>100-1000L vor. Die Anwendung von numerischen Strömungsdynamikmodellen in Rückkopplung mit den Hybridmodellen wird einen reibungslosen Scale-Up des Prozesses sicherstellen. Darüber hinaus werden, basierend auf einer techno-ökonomischen Bewertung des Prozesses, geeignete Kostenmodelle für die entwickelten Unit-Operations erstellt, um den Mehrwert in Bezug auf Herstellungskosten, Effizienz und ökologischen Fußabdruck zu quantifizieren und zu visualisieren (BOKU).

Ergebnisse:

Durch die Entwicklung von EConti können mikrobielle Herstellungsverfahren auf Basis von E. coli ökonomischer und ökologischer entwickelt und umgesetzt werden. Wir gehen von einem Downscaling-Faktor von 10 bezüglich der Größe der Produktionsanlage aus. Dieses Downscaling reduziert den Energie- und Ressourcenverbrauch erheblich und ermöglicht die Herstellung von Produkten, die derzeit biotechnologisch nicht kosteneffizient hergestellt werden können. Daher ermöglicht die vollständige Integration dieser Technologie die Herstellung von Molekülen mit sehr hohem Preisdruck, wie z. B. Behandlungen für chronische Krankheiten oder Präzisionsfermentationsprodukte (Kasein, Fleisch). Durch die Zusammenarbeit von vier österreichischen Unternehmen, einer österreichischen Forschungseinrichtung (BOKU) und Tosoh Bioscience, einem führenden Anbieter im Bereich Chromatographie, wird ein immanentes Problem gelöst. Das Konsortium vertritt Unternehmen entlang der gesamten Wertschöpfungskette von Bioprozessen (enGenes, Tosoh), Modellierung (Novasign, SimVantage) und Automatisierung (Qubicon). Mithilfe von Novasign, Qubicon und SimVantage wird physische Technologie in eine digitale Umgebung transformiert. Die Digitalisierung dieses Produktionsprozesses ist aufgrund der Komplexität eines kontinuierlichen Prozesses notwendig. Durch die Integration der unterschiedlichen Lösungen der einzelnen Unternehmen wird die Wertschöpfung erhöht, und die Unternehmen partizipieren gemeinsam am Erfolg der entwickelten Technologielösung.

## Abstract

Initial situation:

Microbial processes are essential for producing various products, e.g., biopharmaceuticals, vaccines, chemicals, or food ingredients. Continuous manufacturing is considered a game-changer with a high potential for increasing bioprocess efficiency and enabling low-footprint manufacturing. However, with the current state of the art, continuous, microbial-based bioprocessing is not possible due to the high mutation rate of bacteria. Furthermore, due to the technical complexity, not a single fully autonomous biotechnological manufacturing process for the production of biopharmaceuticals has been submitted to the EMA/FDA so far. Another problem is the high energy and water consumption of large-scale biotechnological plants. Hence, as of today, worldwide, not a single fully automated, continuous bioprocess is established applying microbial cells for the production of different materials.

Goals and innovation:

With the EConti project, we aim to enable a faster, cheaper, and more efficient production of biotechnologically derived products. The problem of genetic instability is addressed in a patented technology from enGenes Biotech (WO2021123402A1) and is the basic building block for establishing a stable, continuous production process for recombinant proteins.

In the project, two continuous fermentation reactors will be connected with a primary recovery unit, and continuous chromatography will be established (enGenes, Biotech and Tosoh). The individual unit operations will be connected and automated using the Qubicon® software solution (Qubicon AG). Using data-driven as well as mechanistic models, so-called

hybrid models (Novasign), as well as fluid-dynamical models (SimVantage) “digital twins” will be developed and will serve as the basis for real-time monitoring and model-based predictive control. Such models will increase efficiency through time savings in the development as well as the production of biotechnologically produced materials. The targeted proof-of-concept is to be established at 1L to 10 L scale using the model Protein A, a high-value product used for the purification of monoclonal antibodies. In the medium and long term, however, the consortium envisions scales of >100-1000L. Applying computational fluid dynamics models in feedback with the hybrid models will ensure an appropriate scale-up of the process. Furthermore, based on a techno-economic evaluation of the process, appropriate cost models for the developed unit operations will be established to quantify and visualize the added value in terms of manufacturing costs, efficiency, and environmental footprint (BOKU).

#### Results:

By developing EConti, microbial manufacturing processes based on E. coli can be developed and implemented more economically and ecologically. We assume a downscaling factor of 10 concerning the manufacturing plant size. This downscaling significantly reduces energy and resource consumption and enables the production of products that currently cannot be manufactured cost-efficiently using biotechnology. Therefore, the full integration of this technology enables the production of molecules with very high price pressure, such as treatments for chronic disease or precision fermentation products (casein, meat). Through the cooperation of four Austrian companies, an Austrian research institution (BOKU), and Tosoh Bioscience, a leading supplier in the field of chromatography, an imminent problem is brought to a solution. The consortium represents companies all along the bioprocess (enGenes, Tosoh), modeling (Novasign, SimVantage), and automation (Qubicon) value chain. With the help of Novasign, Qubicon, and SimVantage, physical technology will be transformed into a digital environment. The digitalization of this production process is necessary due to the complexity of a continuous process. By integrating the different solutions of the individual companies, the added value is increased, and the companies mutually participate in the success of the developed technology solution.

### **Endberichtkurzfassung**

Das Projekt EConti hat erfolgreich demonstriert, wie eine vollständig kontinuierliche, automatisierte und digital gesteuerte Bioproduktion mit E. coli realisiert werden kann. Das Ergebnis ist eine leistungsfähige, skalierbare Plattformtechnologie für die nachhaltige Herstellung von Enzymen, Prozessadditiven und Biopharmazeutika.

Technologischer Durchbruch in der biotechnologischen Produktion

Entwicklung einer robusten E. coli Zelllinie für stabile Produktion im Dauerbetrieb

Umsetzung einer durchgängigen Prozesskette – von Fermentation über Zellabtrennung bis zur kontinuierlichen Aufreinigung

Aufbau eines digitalen Prozess-Zwillings zur modellprädiktiven Steuerung und Qualitätssicherung in Echtzeit

Hoher industrieller Nutzen

Bis zu 39% niedrigere Investitionskosten im Vergleich zu klassischen Batch-Prozessen

Bis zu 37% geringere Betriebskosten durch effizienteren Ressourceneinsatz

Kompakte Anlagen mit reduziertem Flächenbedarf, ideal für industrielle Anwendungen auf engem Raum

Nachhaltigkeit messbar gemacht

Reduzierung des Energieverbrauchs um rund 45%, insbesondere durch kleinere Reinraumbereiche

Einsparung von ca. 65 Tonnen CO<sub>2</sub> pro Jahr pro Anlage

Bei breiter industrieller Anwendung wären europaweit über 500 Tonnen CO<sub>2</sub>-Einsparung jährlich realistisch

Stärkung des Standorts Österreich und internationale Strahlkraft

Schlüsselbeiträge von österreichischen Unternehmen:

enGenes Biotech (Stammentwicklung und Fermentationsprozesse)

Qubicon (digitale Prozessautomatisierung)

Novasign (hybride Modelle und digitale Zwillinge)

SimVantage (digitale Scale-up-Simulationen mit CFD)

Wissenschaftliche Begleitung durch die BOKU Wien

Beteiligung des internationalen Technologieführers Tosoh Bioscience , inkl. Integration des Octave Bio Systems

Fazit

ECONti bietet eine zukunftsweisende, umweltfreundliche und wirtschaftliche Produktionsplattform für eine Vielzahl biotechnologischer Produkte – von industriellen Enzymen über Spezialadditive, Affinitätsliganden bis hin zu biopharmazeutischen Wirkstoffen. Die Ergebnisse liefern eine belastbare Grundlage für industrielle Umsetzung, internationale Vermarktung und nachhaltige Innovation „Made in Austria“.

### **Projektkoordinator**

- enGenes Biotech GmbH

### **Projektpartner**

- Universität für Bodenkultur Wien
- QUBICON AG
- Novasign GmbH
- SimVantage GmbH
- Tosoh Bioscience GmbH