

## BIOCONTROL

Modellbasierte Strategie zur optimalen Betriebsführung von Bioreaktoren

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Produktionstechnologien, Produktionstechnologien, Schlüsseltechnologien für nachhaltige Produktion Ausschreibung 2023	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.10.2024	<b>Projektende</b>	30.09.2027
<b>Zeitraum</b>	2024 - 2027	<b>Projektaufzeit</b>	36 Monate
<b>Keywords</b>	Bioprozesse; Optimierung; Modell-basierte Regelung; Automatisierung; Mensch-Maschine-Interaktion		

### Projektbeschreibung

Das vorgeschlagene Projekt ist eine Fortsetzung der von der FFG finanzierten Vorstudie BIOPTI. Es zielt darauf ab, einen standardisierten Workflow zur Optimierung der Betriebsstrategie von Bioreaktoren zu entwerfen. Das Vorhaben ist aus folgenden Gründen relevant: Bioprozesse stellen für viele Pharmazeutika die einzige Produktionsroute dar. Um die Versorgungssicherheit mit Biopharmaka auch in Krisenzeiten zu sichern, muss Österreich als Produktionsstandort attraktiv sein. Dafür ist es notwendig, die Prozesse möglichst kostengünstig zu betreiben, um eine Abwanderung der Pharma-Produzenten zu vermeiden. Zusätzlich kann durch die Reduktion des Ressourcenbedarfs für die Herstellung der Biopharmazeutika eine positive Umwelt- und Klimawirkung erzielt werden. Diese Aspekte werden durch die im Projekt vorgeschlagene Strategie adressiert.

In der Regel werden existierende Prozesse unter Verwendung von empirisch und durch Expert\*innenwissen ermittelter Prozesseinstellungen betrieben. Es werden üblicherweise keine automatisierten Konzepte eingesetzt, um auf Prozessstörungen zu reagieren - was in weiterer Folge zu fehlgeschlagenen Produktionsläufen und damit verbundenem Ausschuss führt. Durch die Entwicklung systematischer Methoden aus den Bereichen Modellierung, Regelung, Fehlererkennung und -identifikation und mit Hilfe von Human-in-the-Loop Ansätzen sollte das bestehende Optimierungspotential bestmöglich ausgenutzt werden. Dazu wird ein komplexer, zweistufiger Prozess zur Produktion von Nanobodies als Musterprozess untersucht. Nanobodies sind spezielle Antikörperfragmente, die aufgrund ihrer geringen Größe, Stabilität und hohen Bindungsaaffinität für ihre Zielmoleküle in der pharmazeutischen Anwendung äußerst relevant sind. Sie eignen sich für die Arzneimittelentwicklung und diagnostische Zwecke, da sie leicht herzustellen sind und vielseitig verschiedene Krankheiten und Biomarker ansprechen können.

Der im Rahmen dieses Projekts vorgeschlagene Workflow umfasst alle kritischen Schritte, von der Auswahl eines beliebigen Prozesses bis zur optimalen Betriebsweise im realen System.

Ein besonderer Fokus liegt auf datengetriebener KI-basierter Prozessmodellierung, modellbasierter Fehlererkennung und modellbasierter Prozesssteuerung. Die Optimierungsaktivitäten werden sorgfältig durchgeführt und berücksichtigen die Prozesseffizienz in Bezug auf Produktionszeit, Produktqualität und den damit verbundenen ökologischen Fußabdruck. Der optimale Prozessfluss wird durch die Anwendung eines integrierten Regelungskonzepts (robustes MPC, unterstützt durch

einen Fehlererkennungsalgorithmus) bestimmt und aufrechterhalten. Alle vorgeschlagenen Konzepte (einschließlich Modelle, Regelung und Fehlererkennung) werden in eine Automatisierungsplattform integriert. Innerhalb dieser Plattform ist der Anlagenbediener in den Entscheidungsprozess durch ein Human-in-the-Loop Konzept eingebunden.

Der vorgeschlagene Ansatz wird nicht nur zu Ressourceneinsparungen führen (durch die Minderung von Prozessstörungen und die optimale Gestaltung des Prozesses), sondern letztendlich auch das Wohlbefinden des biotechnischen Personals steigern und die Notwendigkeit für hochqualifiziertes Personal in Nachschichten reduzieren.

## **Abstract**

The proposed project is a continuation of the FFG-funded preliminary study BIOPTI. It aims to design a standardized workflow for optimizing the operational strategy of bioreactors. The project is relevant for the following reasons: Bioprocesses represent the only production route for many pharmaceuticals. To ensure a secure supply of biopharmaceuticals, even in times of crisis, Austria needs to establish itself as an attractive production location. Therefore - to prevent the pharmaceutical producers from relocating - it is necessary to run the processes as cost-effectively as possible. Additionally, reducing the resource requirements for the production of biopharmaceuticals can have a positive environmental and climate impact. These two aspects are addressed by the strategy proposed in the project.

The process of interest is a highly complex, two-stage process for nanobody production. Nanobodies are special antibody fragments extremely relevant for pharmaceutical applications due to their small size, stability, and high binding affinity for their target molecules. They are suitable for drug development and diagnostic purposes due to their versatility in targeting various diseases and biomarkers.

The workflow proposed in this project covers all critical steps, from selecting an arbitrary process to its optimal operation on the real system. A particular focus is on data-driven AI-based process modeling, model-based fault detection, and model-based process control. The optimization activities are performed carefully, considering process efficiency in production time, product quality, and the related ecological footprint. The optimal process flow is determined and maintained using an integrated process control concept (integrating robust model predictive control supported by a fault detection algorithm). All proposed concepts (including models, control, and fault detection) are integrated into the automation platform. Within this platform, the process operator is involved in the decision-making process through the human-in-the-loop concept.

On the one hand, the process operator is supported about the occurring faults through messages and instructions provided through the operator interface. On the other hand, the process operator provides back information (visually assessed plant faults) to improve the controller performance.

The proposed approach will not only result in resource-saving (by mitigating the process disturbances and optimal design of the process), but it will also ultimately increase the well-being of biotech personnel and reduce the necessity for highly trained personnel working night shifts.

## **Projektkoordinator**

- Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH

## **Projektpartner**

- Fachhochschule Salzburg GmbH
- bisy GmbH
- evon GmbH
- Technische Universität Graz