



Positionspapier des DECHEMA-Arbeitsausschusses
Messen und Regeln in der Biotechnologie

Messen heißt Wissen und Wissen hat Zukunft

Wissen und Informationen zu jeder Zeit am richtigen Ort sind von elementarer Bedeutung, wenn es darum geht, Prozesse effektiv zu betreiben und Produkte sicher und qualitativ hochwertig herzustellen. Vor dem Hintergrund der weltweiten Verknappung wichtiger Rohstoffe, einer globalen Wettbewerbssituation und stetig steigenden Effizienzforderungen wird dies speziell bei Bioprozessen immer wichtiger. Die Prozessanalytik in Kombination mit einer darauf aufbauenden Prozessführung stellt darum künftig ein ‚Muss‘ dar!

Motivation

Unser Anliegen ist es, die Wettbewerbsfähigkeit der Industrie durch Entwicklung und Einsatz von innovativer Messtechnik und die darauf aufbauende bestmögliche Steuerung biotechnologischer Prozesse voranzutreiben. Nur damit werden die biotechnologischen Prozesse dem volkswirtschaftlichen Interesse optimaler Energie- und Rohstoffnutzung bei höchster Prozess- und Produktqualität gerecht. Der Standort Deutschland kann und muss sich in diesem Punkt abheben. Nur durch Innovationen können wir etwaige Wettbewerbsnachteile in einem weltweiten offenen Markt ausgleichen und gleichzeitig weiterhin als Exportweltmeister leuchten.

Ist-Zustand

In den letzten Jahren hat man zunehmend erkannt, welche Bioprozessgrößen die Prozesseffizienz maßgeblich bestimmen. Es zeigte sich aber auch, dass gerade diese sich häufig einer betriebstauglichen Erfassung entziehen. Ohne dieses Wissen sind die Möglichkeiten zur Prozessoptimierung sehr begrenzt. In Inselentwicklungen wurde eine Vielzahl von Messtechniken oder –systemen erarbeitet, die jedoch nur äußerst selten die Hürden des industriellen Produktionsalltags meisterten. Gründe dafür waren

1. die unzureichende Zuverlässigkeit, auch als Folge einer hohen Sensorkomplexität,
2. die beträchtliche Abhängigkeit der Sensorsysteme von der Prozess- und Produktmatrix,
3. die ungenügende und proprietäre Einbettung in die IT-Infrastruktur und
4. die hohen Anforderungen an Bedienung, Wartung und Service.

Darüber hinaus war der Blick selten vom Prozess aus auf die Erarbeitung entsprechender Lösungskonzepte gerichtet; stattdessen stand das Messprinzip im Mittelpunkt des Interesses. Dabei verlor man häufig aus den Augen, dass es nicht ausreicht, mögliche Messgrößen zu etablieren; vielmehr müssen qualitätsrelevante Prozessgrößen generiert werden, die - vielleicht auch erst im Prozess- oder Produktumfeld - aussagekräftig und verwertbar sind und sich für Prozessregelungen bzw. –optimierungen eignen.

Forderungen

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. Jegliches Engagement muss sich an dieser Plattform orientieren.

Konkretisierung

So gibt es beispielsweise Handlungsbedarf bei der Bereitstellung von Sensoren zur Messung

- des Hygiene- und Reinigungszustands
- wichtiger Leitgrößen des Metaboloms, Proteoms oder Transkriptoms
- der Cell-Wellness
- der Identifizierung von Mikroorganismen
- der Konzentrationsmessung innerhalb von Texturen
- der Morphologie von Biostrukturen (z.B. von Zellen, Kristallen)
- von Verschleiß- und Korrosionserscheinungen
- 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 resultieren häufig aus den reichlich vorhandenen Ergebnissen der offline-Analytik (z.B. Analyseautomaten, chromatographische Methoden). Diese Betrachtungsweise ist aber für die Verwendung in der Prozessregelung und -optimierung problematisch. Modelle, die Verfahren stützen

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

Wir brauchen Modelldatenbanken, um die Modellerstellung optimal zu unterstützen. Neben theoretischen Modellen muss auch eine Entwicklungsumgebung für die Erstellung datengetriebener Modelle (Künstliche neuronale Netze, chemometrische Modelle) entwickelt werden.

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

Aber auch die Sicht des Endnutzers muss bei der Entwicklung stärker berücksichtigt werden. Er geht täglich mit der Einheit um; seine Akzeptanz ist im Grunde ausschlaggebend, 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 stellen die notwendige Akzeptanz in der Industrie sicher.

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.