

Abstract

Model-based approaches to process optimization offer considerable potential for increasing yield and reducing resource consumption of production processes. The goal of this work is to apply these model-based methods in the early phase of the model building procedure while there are still a large number of possible model candidates with very uncertain parameters. Using data-driven near-infrared process spectroscopy and model-based state estimation, the identification experiments can be monitored in real time. This allows to quickly identify possible deviations from the planned experiments. The use of the automatically determined models for experimental design then enables optimal adjustment of the process parameters. In this work, it is further investigated whether the theoretically derived optimal experimental design is beneficial compared to simpler optimization criteria or even heuristic approaches considering the high uncertainty of the biological model candidates.

These methods are validated using three particular applications. Cultivations of two different organisms, *Paenibacillus polymyxa* and *Saccharomyces cerevisiae*, are used to assess the above methods under real conditions. In addition, a known biological model of a secondary metabolite former is used for Monte Carlo simulations to evaluate the methods.

In summary, all three use cases show a clear superiority of the model-based methods over the traditional planning methods. By using model-robust process optimization a 58% increase in the amount of macrolactin produced could be achieved even with simple models of the organism *Paenibacillus polymyxa*. This can be further enhanced by the use of model-based state estimation from off-gas concentration measurements and near-infrared spectroscopy. Thus, online optimization of the cultivation of *P. polymyxa* allows a 15% increase in space-time yield compared to offline optimization.

Zusammenfassung

Modellbasierte Ansätze der Prozessoptimierung bieten erhebliches Potential für die Steigerung von Ausbeute und Ressourceneffizienz von Produktionsprozessen. Ziel dieser Arbeit ist es, diese modellbasierten Methoden bereits während der Modellbildung einzusetzen, obwohl zu diesem Zeitpunkt noch eine Vielzahl möglicher Modellkandidaten mit sehr unsicheren Parametern vorliegt. Mit Hilfe von datengetriebener Nahinfrarot-Prozessspektroskopie und modellbasierter Zustandsschätzung können die Identifikationsversuche in Echtzeit beobachtet werden. Damit können die Abweichungen vom geplanten Versuch schnell erkannt werden. Die Nutzung der automatisch ermittelten Modelle zur Versuchsplanung ermöglicht dann einen optimalen Prozesseingriff. In dieser Arbeit wird weiterhin untersucht, ob die informationstheoretisch hergeleiteten Ansätze der optimalen Versuchsplanung auch bei diesen sehr unsicheren biologischen Modellkandidaten erfolgreich sind, oder ob einfachere Ansätze der Prozessoptimierung sowie heuristische Ansätze robustere Ergebnisse liefern.

Diese Methoden werden anhand von drei verschiedenen Anwendungsfällen validiert. Zunächst wird ein bekanntes biologisches Modell eines Sekundärmetabolitbildners für Monte-Carlo-Simulationen genutzt, um die modellbasierte Versuchsplanung zu evaluieren. Weiterhin werden Kultivierungen von zwei verschiedenen Organismen *Paenibacillus polymyxa* und *Saccharomyces cerevisiae* genutzt, um die genannten Methoden unter Realbedingungen zu bewerten.

Insgesamt zeigt sich bei allen drei Anwendungen eine deutliche Überlegenheit der modellbasierten Methoden gegenüber den traditionellen, modellfreien Planungsverfahren. Dies gilt auch beim Einsatz sehr einfacher biologischer Prozessmodelle. So konnte mit Hilfe der modellrobusten Prozessoptimierung mit automatisch aufgebauten Modellen des Organismus *Paenibacillus polymyxa* eine 58%-ige Steigerung der produzierten Menge von Makrolactin erreicht werden. Diese kann durch den Einsatz von modellbasierter Zustandsschätzung unter Verwendung von Konzentrationsmessungen in der Abluft und Nahinfrarotspektroskopie noch weiter gesteigert werden. Eine darauf aufbauende Online-Optimierung der Kultivierung von *P. polymyxa* erreicht eine um 15 % erhöhte Raumzeitausbeute verglichen mit der Offline-Optimierung.