

# Raman für die Kontrolle von Upstream-Bioprozessen

**Erfolgsstory** Nicro liefert schlüsselfertige Lösungen für Fermenter



## Zusammenfassung

Wegfall zeitaufwendiger Offline-Probenahmen zugunsten von Echtzeitüberwachung kritischer Parameter in Fermentationsprozessen

Die von Nicro implementierte Komplettlösung umfasst die Hardware für Fermentationssysteme, Raman-Technologie und Analysedienste. Dadurch entfallen zeitaufwendige Offline-Probenahmen, denn kritische Parameter können nun in Echtzeit überwacht werden.

### Ergebnisse

- Kürzere Zykluszeiten des Prozesses mit geringerem Risiko durch Inline-Prozessüberwachung von Metaboliten in Echtzeit
- Verbesserte Prozesssteuerung führt zu optimierter Produktion und höherer Ausbeute
- Eine Komplettlösung mit Technologiepaket für Fermentationsprozesse



*„Während der Online-Überwachung des Bioprozesses konnten unsere Wissenschaftler einen Zeitpunkt ermitteln, an dem die Bakterien von einer Kohlenstoffquelle zur anderen wechselten – der optimale Zeitpunkt, Nährstoffe zuzuführen und die Ausbeute zu steigern. Die Umstellung des Stoffwechsels findet nicht immer zur gleichen Zeit statt. Eine Online-Überwachung ist daher die einzige Möglichkeit, um festzustellen, wann genau eingegriffen werden muss.“*

Maja Marinović, PhD  
Head of Microbiology Laboratory  
BICRO BIOCentre Ltd., Zagreb, Kroatien  
info@biocentre.hr



## Herausforderungen und Lösung

### Herausforderungen beim Kunden

Ein typischer Indikator für den Fermentationsfortschritt ist der Mangel an gelöstem Sauerstoff im Medium, anhand dessen sich die Prozessdauer abschätzen lässt. Für einen besseren Einblick in den Prozess können auch die optische Dichte und Metaboliten überwacht werden. Die Konzentration von Metaboliten würde normalerweise offline mit zeitaufwendigen chromatographischen Verfahren gemessen werden. Dieser Ansatz mit Offline-Probenahmen ist mit einem potenziellen Kontaminationsrisiko verbunden und kann zum Verlust einer wertvollen Charge führen.

### Lösung

Nicro hat die eigenen Kompetenzen mit denen von BICRO BIOCentre und Endress+Hauser gebündelt, um eine Komplettlösung für Fermentationsprozesse bereitzustellen.

Sie umfasst:

- Entwicklung und Konzeption eines kompletten Fermentationssystems durch Nicro
- Einen Raman-Rxn-Analysator und eine Rxn-45-Sonde von Endress+Hauser, basierend auf der Kaiser-Raman-Technologie
- Analysedienste von BICRO BIOCentre, unterstützt durch von S-PACT ausgeführte Modellierung



## Vorteile

### Optimierte Prozesssteuerung

Die direkte Inline-Überwachung der Glycerinkonzentration als Eingangsmetabolit, der Acetatkonzentration als Nebenprodukt und des Biomassewachstums sorgt für ein besseres Verständnis des Fermentationsprozesses. Das komplette Fermentationspaket ermöglicht eine optimale Prozesssteuerung in Echtzeit. Dies verkürzt die Zeit zwischen den Chargen, begrenzt das Kontaminationsrisiko und steigert die Ausbeute.

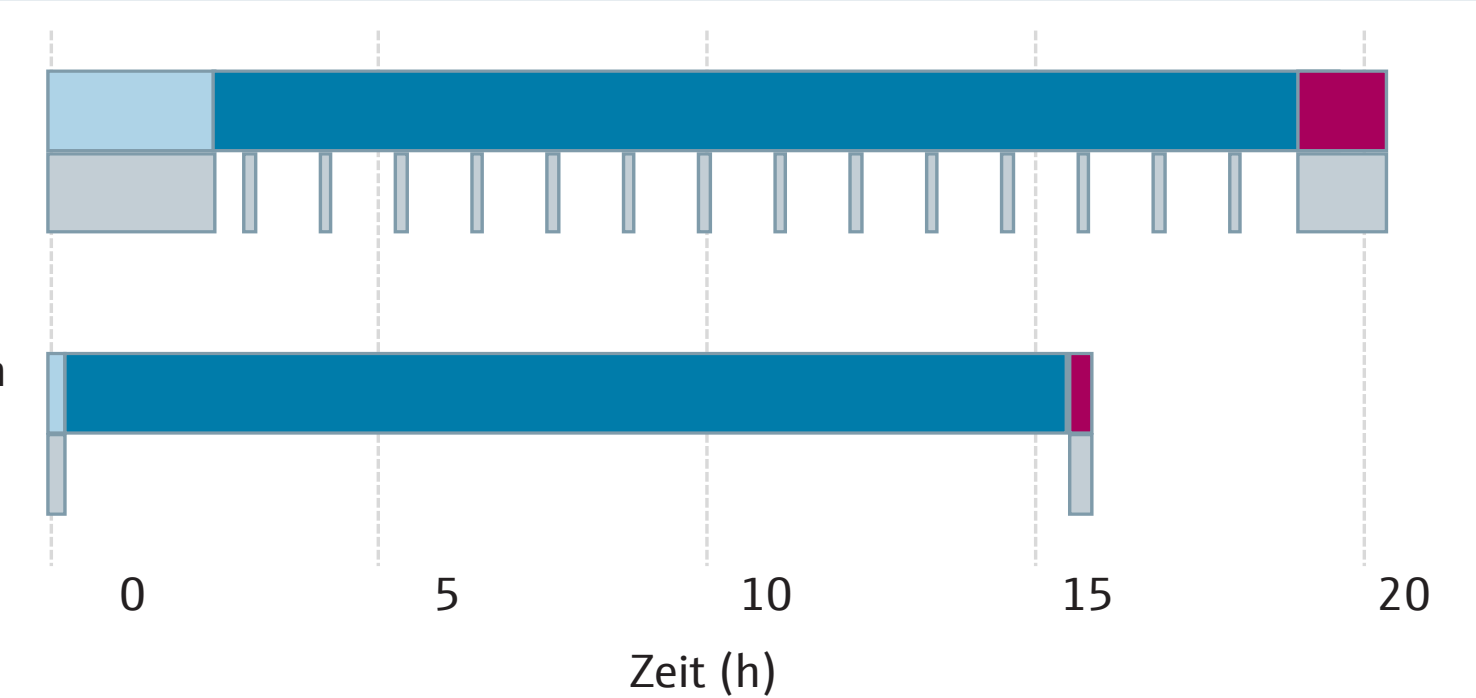
### Amortisation nach 35 Fermentationsprozessen

Die Implementierung von Inline-Analyse- und Überwachungslösungen hat einen erheblichen Einfluss auf Betriebskosten, Produktivität und Sicherheit. Raman-Systeme können mehrere Parameter gleichzeitig mit einer einzigen, direkt inline installierten Sonde überwachen.

Zusätzlich zur Echtzeitmessung mehrerer Attribute mit Inline-Raman-Technologie würde die schnellere Durchlaufzeit einer Raman-überwachten Fermentation die Produktivität der Anlage über einen Zeitraum von 10 Tagen um 33 % steigern.

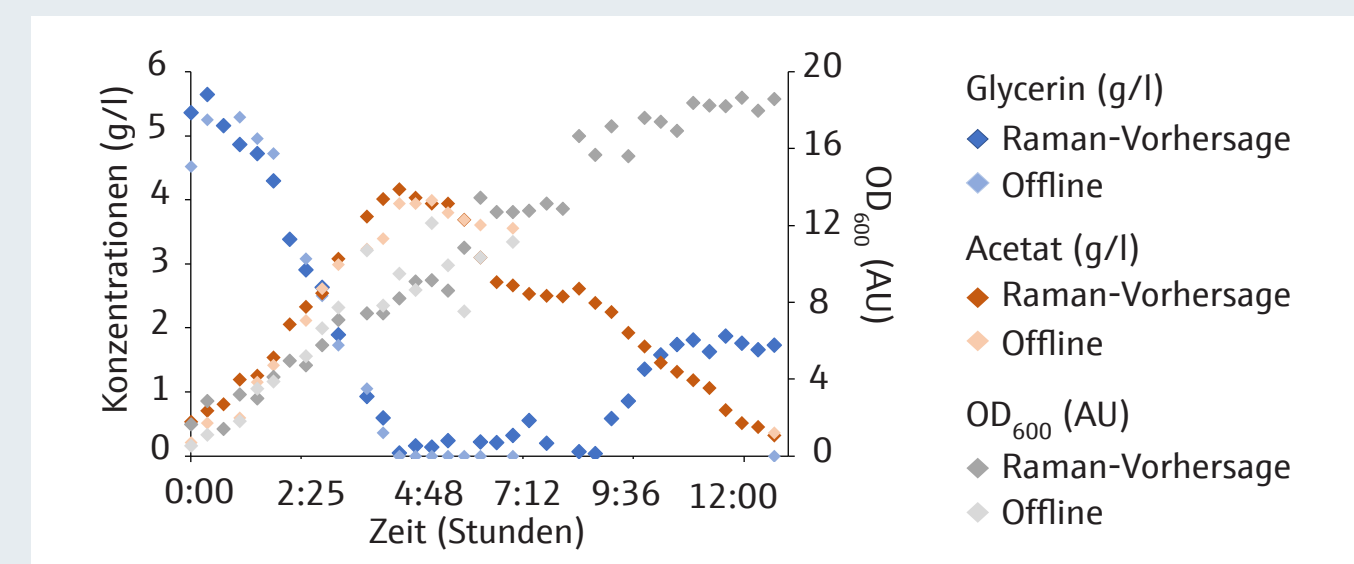
- Messgerätvorbereitung
- Fermentation (Datenerfassung)
- Datenanalyse
- Manuelle Handhabung

Offline-HPLC  
(Probenahme alle 20 Minuten)

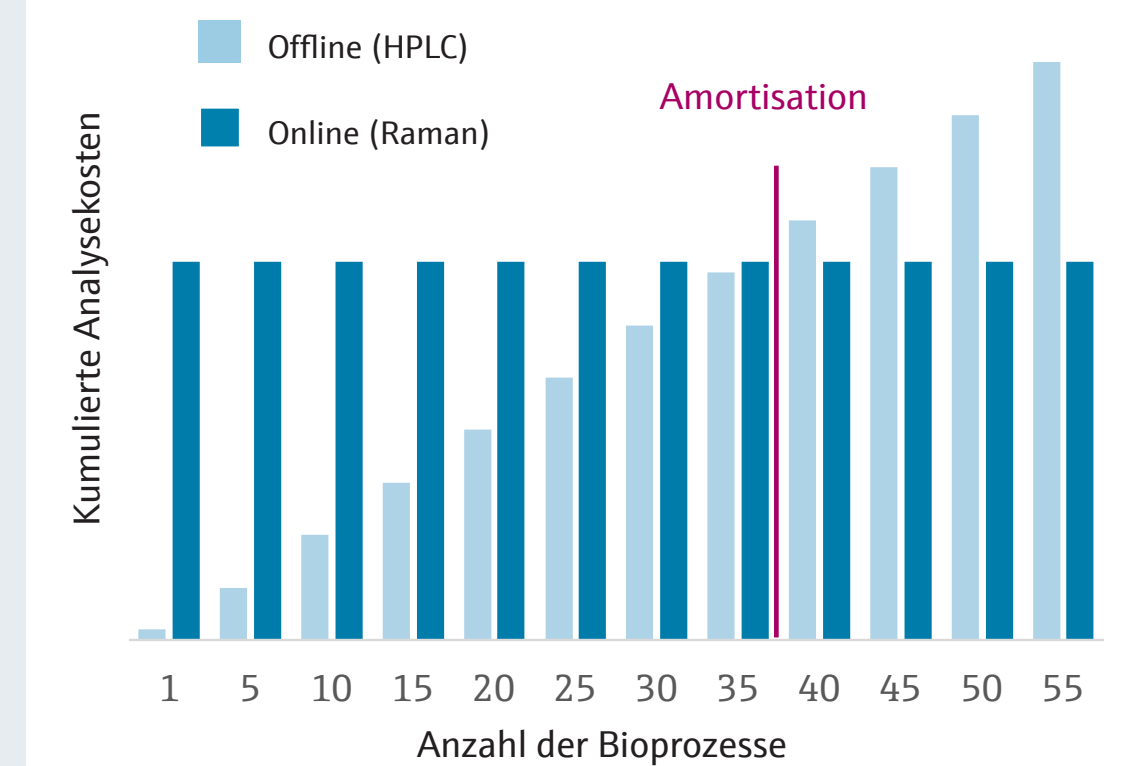


Inline- mit Raman  
(Datenerfassung alle 20 Minuten)

Inline- und Offline-Messungen von Acetatkonzentration, Glycerinkonzentration und OD600 während eines Fermentationsprozesses.



Kostenberechnung basierend auf Anschaffung und Nutzung eines Raman-Rxn-Analysators mit einem Kanal bei 785 nm und einer Rxn-45-Sonde zur Überwachung der Glycerin- und Acetatkonzentration sowie OD600 für das Biomassewachstum im Vergleich zu den Kosten für die Offline-Analyse von Proben.



# Über Nicro

Nicro<sup>1</sup> ist ein kroatisches Unternehmen, dessen maßgeschneiderte Bioreaktoren die Pharma-, Biotech-, Lebensmittel- und Chemieindustrie in der Region entscheidend vorangebracht haben.

Das in Kroatien ansässige Biotech-Gründerzentrum BIOCentre bietet Infrastruktur und Beratung für die Prozessentwicklung und ermöglicht damit die Vermarktung neuer Produkte.

<sup>1</sup> Kristijan Milaković – CEO Nicro l.t.d  
10 000 Zagreb – [nicrodd@nicro.hr](mailto:nicrodd@nicro.hr)



[www.de.endress.com](http://www.de.endress.com)

CS01903C/11/DE/01.24