

**THESES WORK // INITIAL ABSTRACT:
RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN**

Thesis (working title):

**Erstellung einer Concept Studie für die Realisierung eines Biotechnikums
im Rahmen der Engineering Consulting School**

by

Bertram Srugies.

Prepared at

[.-ING] BiochemPE
Engineering Consulting School & Institute of Biochemical Process Engineering

in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Pharmazeutische Biotechnologie (Master of Science)

at the

HS Fresenius University – School of Chemistry, Biology &
Pharmacy, Idstein / Ts. (Germany).

© 2019 [.-ING] BiochemPE. All rights reserved.

[.-ING] BiochemPE supervisor(s):

Dipl.-Ing. Bernd Geis and
Lisa Weidenfeld (M.Sc.).

First // Second advisor university:

Nikita Tichomirow (M.Sc.)//
Dipl.-Ing Bernd Geis.

(A) Background

Para 1: In einer „Pharmaindustrie 4.0“ treffen die Chancen der Synthetischen Biologie auf die Möglichkeiten des „Internet der Dinge und Dienste“. Durch dieses Zusammentreffen wird ein Beitrag für eine „P4“-Medizin erwartet, in der die Pharmaka der Zukunft große biogene Moleküle sind und die Losgrößen signifikant kleiner werden. Vor diesem Hintergrund stehen in der pharmazeutischen Prozessindustrie ein komprimiertes Entwickeln und Umsetzen von Innovationen, neue, flexible und wandlungsfähige Produktionskonzepte sowie das von den Zulassungsbehörden geforderte „Quality-by-Design“ im Fokus der aktuellen Diskussionen in Forschung, Wissenschaft und industrieller Praxis.

[Bramsiepe et al., 2012] [Rähse, 2012] [Hardy et al., 2012] [Urbas et al., 2012] [Fleischer et al., 2015] [Mothes, 2015] [Lier et al., 2015] [Grünewald et al., 2015] [Fürer et al., 1996] [Geis, 2014] [Daubenfeld et al., 2016]

Para 2: Konventionelle Methoden der Expression von komplexen, pharmazeutisch aktiven Biomolekülen, wie z.B. Immunglobulinen und Hormonen, basieren im aktuellen, industriellen Maßstab auf der Kultivierung tierischer Zellen. Trotz jahrelanger Erfahrungen auf diesem Gebiet handelt es sich um hoch anspruchsvolle und kostenaufwändige Verfahren mit begrenztem Skalierungspotential. Mikrobielle Expressionssysteme werden aktuell im Rahmen der industriellen Produktion übergreifend für die Biosynthese von Pharmazeutika geringerer Komplexität, wie beispielsweise Insuline und Wachstumsfaktoren eingesetzt. Zahlreiche Publikationen bezüglich der Weiterentwicklung bestehender und der Etablierung neuartiger, wissenschaftlicher Methoden sowie pharmazeutische Industrieprojekte weisen jedoch auf die Entwicklung von transgenen Mikroorganismen zur kompetitiv fähigen Alternative für die Produktion hochmolekularer Proteine hin. Diese erweisen sich dabei im Vergleich zu den zuvor genannten als kostengünstiger, kultivierungstechnisch anspruchslos und flexibel skalierbar bei gleichzeitiger Reduktion der Kontaminationsgefahr durch humanpathogene Virulenzfaktoren und Toxine.

[Ma et al., 2003] [Twyman et al., 2003] [Hellwig et al., 2004]

Para 3: Von der Entdeckung eines pharmazeutisch relevanten Stoffes oder der Entwicklung eines vielversprechenden Biotechnischen-Verfahrens bis hin zur Markteinführung und Herstellung einer zugelassenen pharmazeutischen Darreichungsform ist es ein langer Weg. Das Absolventenprogramm der [-ING] ist darauf ausgerichtet, die Qualifikationsanforderungen der pharmazeutischen Prozessindustrie zu erfüllen. Die [-ING] BiochemPE ist eine gemeinnützige Engineering Consulting School und Institut, die von erfahrenen, uneigennützig und unabhängigen Ingenieuren finanziert wird und sich der Förderung der Hochschulbildung von Technologieexperten sowie der Erforschung von Entwicklungsclustern widmet, die zur smart & high hygienic factory of the future beitragen.

Para 3: The thesis is part of the following [.-ING] BiochemPE research, development and competence cluster:

- (+) Cluster A: Process Development & Intensification.
- (+) Cluster B: Accelerated Product, Process & Plant Design.
- (+) Cluster C: Integrated engineering, procurement, construction management & validation.

(B) Subject Matter, Objects and Purpose

Para 1: Der Gegenstand der Arbeit ist die Erstellung einer Konzeptstudie für ein Biotechnikum im Rahmen der Engineering Consulting School auf Basis des aktuellen Standes der Wissenschaft und Technik sowie der aktuellen Anwendung innerhalb der pharmazeutischen Prozessindustrie.

Para 2: Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist:

- (I) Identifizieren und Bewerten von Expressionssystemen, Herstellungsprozessen und Produkten hinsichtlich der Verwendung innerhalb der pharmazeutischen Prozessindustrie und der Implementierung in die praktische Durchführung der Engineering Consulting School;
- (II) Erstellen einer Konzeptstudie für das Biotechnikum der Engineering Consulting School auf Basis der zu (I) ausgewählten Expressionssysteme inkl. Support-Prozessen;
- (III) Auslegen und Auswählen der entsprechenden Apparate und Geräte zur Realisierung der zu (ii) genannten Konzeptstudie.

Para 3: Der Zweck der Arbeit im Rahmen der Master Thesis ist es, den folgenden Beitrag zu leisten:

- (1.) Bewerten der Expressionssysteme und Herstellungsprozesse bezüglich des potentiellen Produktspektrums, der spezifischen Produktivität und Kultivierungsanforderungen bzw. des Kultivierungsaufwands als Entscheidungsgrundlage.

- (2.) Planen und Auslegen der benötigten Anlagen und Geräte hinsichtlich der Umsetzung der Herstellungsprozesse im Rahmen des Biotechnikums (insbesondere Grundfließbild, Layout inkl. Aufstellungsplan sowie Medien u. Verbrauchsliste und MTO).
- (3.) Auswählen der zu (2.) definierten Anlagen und Geräte auf Basis der technischen Datenblättern und Auslegungen der Hersteller und Lieferanten.

(C) Task Formulation and Scope of Application

Para 1: The task and procedure model can be specified as follows using the table entries (Tab. 1):

Tab. 1: Task formulation based on “W” questions

What?	How?	By which?	Measured against // Acceptance criteria:
Visualisieren u. Identifizieren	Stand der Wissenschaft und Technik mit Eingangs- / Ausgangsgrößen, intensiven ./ extensiven Zustandsgrößen u. Prozessgrößen.	Ishikawa-Diagramm; Grundfließbilder.	Systematisch, widerspruchsfrei.
Bewerten	Chancen u. Risiken, Anwendung in der Industrie, Anwendung innerhalb der Engineering Consulting School.	Kriterienkatalog, FMEA ./ CMEA, Pareto Analyse, Ursachen-Wirkungsbetrachtung.	Objektiviert, reproduzierbar, plausibel.
Definieren / Planen	Erstellen einer Concept Studie auf Basis der definierten User Requirements.	Grundfließbild, Layout; Medien- u. Verbrauchsliste, MTO.	[-ING] Guidelines, DIN-Normen im verfahrenstechnischen Anlagenbau.
Untersuchen / Auswerten	Auswählen der entsprechend Apparate und Geräte auf Basis der Concept Studie.	Technische Datenblätter, Angebote.	Prozesse und Prozessgrößen.

Para 2: The thesis should have the following temporal scope:

- (+) Die Arbeit soll nach der Genehmigung durch das Prüfungsamt im Zeitraum September 2019 bis Januar 2020 durchgeführt werden.
- (+) Daten und Erfahrungsberichte aus bereits laufenden Untersuchungen in den Industrieprojekten sollen hinzugezogen werden.
- (+) Die Arbeit ist eine Verschlussarbeit nach Maßgabe der zwischen [-ING] und HS Fresenius bestehenden Geheimhaltungsvereinbarung.

Para 3: The thesis should have the following subject-specific methodological scope according to (Table 2):

Tab. 2: Subject oriented Scope marked by check boxes within competence matrix

Master Class Series in Biochemical Process Engineering (M.Sc. / Ph.D.)				
Course Design:	Master Class Modules 1	Master Class Modules 2	Master Class Modules 3	Master Class Modules 4
Subject oriented competences	Introduction to Pharmaceutical process industry <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial manufacturing of sterile dosage forms <input type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 1: Upstream processing <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 2: Downstream processing <input checked="" type="checkbox"/>
	Sterile process engineering & plant engineering <input type="checkbox"/>	High hygienic systems design <input type="checkbox"/>	Industrial process automation <input type="checkbox"/>	State of the art Bioanalysis <input type="checkbox"/>
Methodological expertise	Process industry related Good Engineering Practice <input type="checkbox"/>	Advanced facility design & engineering <input type="checkbox"/>	Fit for Purpose and remediation planning <input type="checkbox"/>	Pharmaceutical in-process & quality control <input type="checkbox"/>
	Pharmaceutical process validation 1 <input type="checkbox"/>	Pharmaceutical process validation 2 <input type="checkbox"/>	Modern methods in process optimization <input type="checkbox"/>	Process development & intensification <input type="checkbox"/>
Professional leadership skills	Professional project management 1+2 <input type="checkbox"/>	Project related business transactions <input type="checkbox"/>	Program & portfolio management <input type="checkbox"/>	Leadership in modern process industry world <input type="checkbox"/>
In-depth modules & advanced studies	Kinetic of thermodynamics & fluid mechanics <input type="checkbox"/>	Sequencing of large biomolecules & biopolymers <input type="checkbox"/>	Mathematics & modelling of transport phenomena <input type="checkbox"/>	Introduction: Genetic & metabolic engineering <input type="checkbox"/>
	Biotechnology: General survey & fermentation kinetics <input checked="" type="checkbox"/>	Introduction to immunology & pharmacology <input type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt: Quality-by-Design & six-sigma-approach <input type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt Total Quality & Lean Management <input type="checkbox"/>

Para 4: The thesis is positioned according to the following illustration:

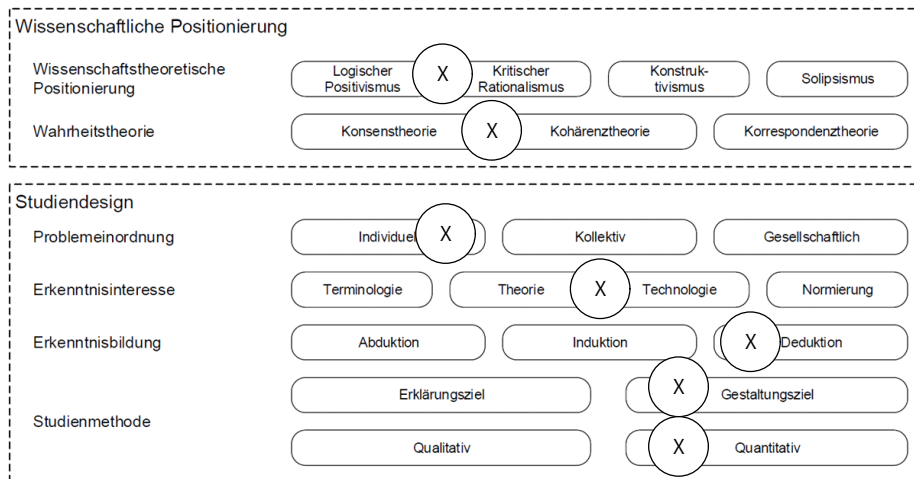


Illustration 1: Positioning regarding scientific classification and thesis design

M.SC. THESIS BERTRAM SRUGIES (WS 2019/20)

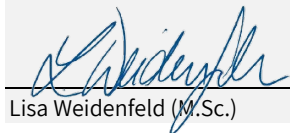
INITIAL ABSTRACT: RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN

Para 5: The thesis considers the following applicable rules, interfaces and battery limits as well as "non-goals": ...

- [M1] Die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) in der aseptischen Herstellung von sterilen Arzneimitteln wie sie anhand der amerikanischen und europäischen Arzneibücher (USP u. Ph. Eur.) sowie FDA- EU GMP angegeben sind sowie die zum Zeitpunkt der Erstellung aktuellen Empfehlungen der Inspektorate (FDA u. ZLG) und Fachverbände (PDA, ICH, PIC/S).
- [M2] Den Stand der Wissenschaft und Technik gemäß DIN EN ISO unter Berücksichtigung sowie der Qualifizierungs- und Validierungsaspekte.
- [M3] Den Handhabungsrichtlinie zum Projektmanagement und -controlling der [.-ING].

Prepared ...

Idstein / Ts. (Germany), den 08.07.2019



Lisa Weidenfeld (M.Sc.)

Released ...

Idstein / Ts. (Germany), den

Dipl.-Ing. Bernd Geis

Attachments

Keine.

Distribution

Original: Structural Organization File (TB2).

Copy: Via e-mail transmittal
Dipl.-Ing. Geis, Dipl.-Ing. Wohlfahrt, Lisa Weidenfeld (M.Sc)

List of references

- [Bramsiepe, 2012] **Bramsiepe, Christian ; Schembecker, Gerhard:** „Die 50 %-Idee: Modularisierung im Planungsprozess“. In: *Chemie Ingenieur Technik*84 (2012), No. 5, S. 581-587.
- [Rähse, 2012] **Rähse, Wilfried:** „Komprimiertes Entwickeln und Umsetzen von Innovationen“. In: *Chemie Ingenieur Technik*84 (2012), No. 5, S. 588-596.
- [Hady, 2012] **Hady, Lukasz ; Wozny, Günter:** „Multikriterielle Aspekte der Modularisierung bei der Planung verfahrenstechnischer Anlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik*84 (2012), Nr. 5, S. 597-614.
- [Urbas, 2012] **Urbas, Leon ; Doherr, Falk ; Krause, Annett ; Obst, Michael:** „Modularisierung und Prozessführung“. In: *Chemie Ingenieur Technik*84 (2012), No. 5, S. 615-623.
- [Fleischer, 2015] **Fleischer, Christoph ; Wittmann, Juri ; Kockmann, Norbert ; Bieringer, Thomas ; Bramsiepe, Christian:** „Sicherheitstechnische Aspekte bei Planung und Bau modularer Produktionsanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik*87 (2015), No. 9, S. 1258-1269.
- [Mothes, 2015] **Mothes, Helmut:** „No-Regret-Lösungen - Modulare Produktionskonzepte für komplexe, unsichere Zeiten“. In: *Chemie Ingenieur Technik*87 (2015), No. 9, S. 1159-1172.
- [Lier, 2015] **Lier, Stefan ; Wörsdörfer, Dominik ; Grünewald, Marcus:** „Wandlungsfähige Produktionskonzepte: Flexibel, Mobil, Dezentral, Modular, Beschleunigt“. In: *Chemie Ingenieur Technik*87 (2015), No. 9, S. 1147-1158.
- [Grünewald, 2015] **Grünewald, Marcus ; Heck, Joachim:** „Modulare Verfahrenstechnik: Neue Anforderungen an die Apparateentwicklung“. In: *Chemie Ingenieur Technik*87 (2015), No. 9, S. 1185-1193.
- [Fürer, 1996] **Fürer, Stefan ; Rauch, Joachim ; Sanden, Josef:** „Konzepte und Technologien für Mehrproduktanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik*68 (1996), No. 4, S. 375-381.
- [Geis, 2014] **[-ING] (Hrsg.) ; Hochschule Fresenius Idstein (Veranst.) ; Process [-ING] (Veranst.):** *Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering (1. jährliches Hochschulsymposium Eltville 2014). Tagungsmagazin Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering*. Frankfurt / Main : [-ING] Print, 2014.
- [Daubenfeld, 2016] **Daubenfeld, Thorsten ; Geis, Bernd:** *Industrie 4.0 als Chance und Herausforderung in der chemischen Industrie*. Adhibeo Wissenschaftsblog, 31.05.2016.
- [Hellwig et al., 2004] **Hellwig, S., et al.:** „Plant cell cultures for the production of recombinant proteins“. In: *Nat Biotechnol* (2004), Nr. 22 (11), S. 1415 - 1422.
- [Ma et al., 2003] **Ma, J. K.-C. ; Drake, P. M. W. ; Christou, P.:** „The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants“. In: *Nature re-views. Genetics* 4 (2003), Nr. 10, S. 794-805.
- [Twyman et al., 2003] **Twyman, R. M. ; Stoger, E. ; Schillberg, S. ; Christou, P. ; Fischer, R.:** „Molecular farming in plants: host systems and expression technology“. In: *Trends in Biotechnology* 21 (2003), Nr. 12, S. 570-578.