

Digitale Zwillinge in der Bioprozesstechnik – Chancen und Möglichkeiten

Jannik Richter, Ferdinand Lange, Thomas Scheper, Dörte Solle* und Sascha Beutel

DOI: 10.1002/cite.202200166

 This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Herrn Prof. Dr. Christian Wandrey zum 80. Geburtstag gewidmet

Die Digitalisierung von Prozessen ist eines der aktuell dominierenden Themen und Missionen sowohl in der industriellen Produktion als auch der wissenschaftlichen Forschung. In der Biotechnologie haben diese Bemühungen ein enormes Potenzial, um existierende Bioprozesse zu optimieren oder neue Bioprozesse für zukünftige Herausforderungen zu entwickeln. In diesem Übersichtsbeitrag wird der aktuelle Stand der Digitalisierung in der Bioprozesstechnik beleuchtet, die Begriffe digitaler Zwilling und digitaler Schatten charakterisiert sowie ein Ausblick auf zukünftige Lab 4.0-Konzepte gegeben.

Schlagerwörter: Bioprozessdigitalisierung, Digitaler Schatten, Digitaler Zwilling, FAIR-Daten, Internet der Dinge

Eingegangen: 15. August 2022; *revidiert:* 10. November 2022; *akzeptiert:* 01. Dezember 2022

Digital Twins in Bioprocess Engineering – Challenges and Possibilities

The digitalization of processes is one of the currently dominating topics and missions in both industrial production and scientific research. In biotechnology, these efforts have enormous potential to optimize existing bioprocesses or to develop new bioprocesses for upcoming challenges. In this review, the state-of-art of digitalization in bioprocess engineering is considered, the terms digital twin and digital shadow are characterized, and an outlook on future Lab 4.0 concepts is given.

Keywords: Bioprocess digitalization, Digital shadow, Digital twin, FAIR data, Internet of Things

1 Einführung

Digitalisierung, künstliche Intelligenz (KI), Automatisierung – alles Begriffe und Schlagwörter, die derzeit überall präsent sind, sei es im Alltag, der Industrie oder der wissenschaftlichen Forschung. Sie beschreiben alle wichtige Schlüsselthemen und -technologien der nächsten Stufe des menschlichen Fortschritts, die eine vollständig digitalisierte und automatisierte Welt zum Ziel hat [1]. Besonders in der Wissenschaft sollte ein Umdenken und eine höhere Akzeptanz in neue Innovationen sowie digitale Entwicklungen und Fortschritte stattfinden. Nur so ergeben sich zahlreiche Chancen und Möglichkeiten für die Lösung zukünftig auftretender Probleme.

Nicht nur die Corona-Impfstoffe, sondern auch die Herstellung weiterer (Bio-)Pharmazeutika, Industriechemikalien oder auch Lebensmittelzutaten aus biotechnologischen Prozessen verdeutlichen, dass die Biotechnologiebranche ein riesiger, schnell wachsender sowie hochaktueller Indust-

riezweig ist. Während es mithilfe der synthetischen Biologie und des Stoffwechsel-Engineerings möglich ist, eine sehr hohe Zahl an neuen Molekülen, Verbindungen und Wirkstoffen aus Zellen herzustellen, haben nur wenige dieser Erzeugnisse bisher den Markt erreicht. Die traditionellen Methoden der Stamm- und Bioprozessentwicklung sind langsam und verwenden Computer, Netzwerke und Datenbanken – wenn überhaupt – nur für die Datenerfassung und -speicherung. Des Weiteren bremsen lange Zulassungsverfahren sowie diverse wirtschaftliche Gründe die Umsetzung der Bioprozesse von dem Labormaßstab in die industrielle Produktion sehr oft aus. [2, 3]

¹Jannik Richter, ¹Ferdinand Lange, ¹Thomas Scheper, ¹Dörte Solle (solle@iftc.uni-hannover.de), ¹Sascha Beutel

¹Leibniz Universität Hannover, Institut für Technische Chemie, Callinstraße 5, 30167 Hannover, Deutschland.

Die diversen Verfahren und Methoden der Digitalisierung, des maschinellen Lernens (*Machine Learning*, ML) und der künstlichen Intelligenz verändern aktuell in rasender Geschwindigkeit viele Bereiche unseres täglichen Lebens, so dass nun zwangsläufig die folgenden Fragen gestellt werden müssen: Wie können sie auf die Bioprozesstechnik angewendet werden, um aktuelle Engpässe zu überwinden, bestehende Prozesse zu optimieren oder neuartige Bioprozesse zu entwickeln? Was sind die Voraussetzungen und Herausforderungen, insbesondere bei regulatorischen Fragestellungen, bei der Datensicherheit oder auch bezüglich einer möglichst einheitlichen digitalen Infrastruktur? [2]

2 FAIR Daten-Prinzipien

Für die Etablierung von Digitalisierungen und die Verwendung von digitalen Abbildern, Zwillingen oder Schatten müssen die Prozessdaten maschinenlesbar sein. Dies gilt vor allem auch für die Labordaten, die häufig analog erfasst und in verschiedenen Datenformaten digitalisiert werden. Um die Verwendbarkeit der Daten zu erhöhen, ist es hilfreich, den FAIR-Prinzipien zu folgen. FAIR beschreibt eine Reihe von Leitprinzipien, um Daten auffindbar (Findable), zugänglich (Accessible), interoperabel (Interoperable) und wiederverwendbar (Reusable) zu machen [4–15]. Hierfür müssen alle Experimente und die dazugehörigen Daten mit Metadaten versehen werden.

Metadaten stellen beschreibende Informationen über den Kontext, die Qualität und den Zustand oder die Eigenschaften der Daten dar. Daher werden Metadaten in vier Klassen unterschieden:

- beschreibende Metadaten – geben relevante Informationen über die Daten, wie gemessene Variablen oder Einheiten;
- strukturelle Metadaten – zeigen Beziehungen zwischen Datensätzen auf, z. B. welche verschiedenen Datensätze zu einem Experiment gehören;
- technische Metadaten – geben Informationen über die Geräteeinstellungen oder die Durchführung der Datenanalyse; und
- administrative Metadaten, sie geben Informationen über den Autor, das Datum und die Vertraulichkeit. [9, 16]

Bislang gibt es nur wenige gemeinsame Standards für Metadaten, die hauptsächlich für bestimmte Datentypen definiert wurden, um diese in Datenbanken strukturiert sammeln zu können [17–19]. Die verschiedenen Datenbanken verwenden unterschiedliche Dateiformate für die Metadaten. Es müssen Standards für Metadaten definiert werden: welche Informationen sind obligatorisch, welche sind optional, welches Format und Protokoll soll genutzt werden, wie sollen sie erzeugt, gelesen und registriert werden.

Zuallererst müssen Daten auffindbar sein. Daten sollten sowohl für Menschen als auch für Computer leicht zu finden sein. Dies wird durch die Verknüpfung von Daten mit Metadaten und deren Registrierung ermöglicht. Das auto-

matische Auffinden von Datensätzen ist für die Analyse von *Big Data* unerlässlich, und dies ist nur durch maschinenlesbare Metadaten möglich. Die FAIR-Regeln fordern weltweit eindeutige und dauerhafte Bezeichner für Datensätze. Diese Bezeichner helfen Menschen und Maschinen, relevante Daten zu finden und sie in geeigneter Weise wiederzuverwenden.

Wenn die Daten auffindbar sind, muss die Zugänglichkeit einschließlich Authentifizierung und Autorisierung bekannt sein. Dazu werden spezielle Werkzeuge oder Kommunikationsmethoden benötigt, die klar definieren, wer auf die Daten zugreifen und wer sie weiterverwenden darf. Dies bedeutet, dass die Metadaten und die Bedingungen, unter denen die zugehörigen Daten zugänglich sind, offen und frei sein sollten. Daher können auch stark geschützte und private Daten FAIR-Daten sein. Der Lizenzstatus wird mit der automatisierten Suche durch Maschinen immer wichtiger, und die Bedingungen, unter denen die Daten verwendet werden können, sollten für Maschinen und Menschen klar sein. [9]

Der nächste Schritt für *Big-Data*-Analysen ist die Interoperabilität mit zugänglichen Daten. Je nach Datenebene müssen Informationen über Analyse, Speicherung und Verarbeitung zur Interpretation gegeben werden. Ebenso wird eine allgemein anwendbare Sprache zur Wissensdarstellung benötigt. Die Verwendung eines definierten und dokumentierten Vokabulars oder Ontologien ist daher unerlässlich. Dies ist notwendig, um das Wissen über Daten anzureichern und möglichst viele sinnvolle Verknüpfungen zwischen Datensätzen herstellen zu können.

Das Ziel von FAIR ist die Möglichkeit der Wiederverwendung von Daten durch Menschen und Maschinen. Um dies zu erreichen, sollten die Daten durch aussagekräftige und reichhaltige Metadaten gut beschrieben sein, damit sie auf verschiedenen Ebenen oder unter verschiedenen Fragestellungen miteinander in Verbindung gebracht werden können. Für eine Wiederverwendbarkeit muss entschieden werden, ob die Daten in einem bestimmten Kontext tatsächlich nützlich sind. Außerdem ist ein einheitliches Datenformat, eine standardisierte Datenorganisation, etablierte und nachhaltige Dateiformate und eine Dokumentation (Metadaten) unter Verwendung eines gemeinsamen Vokabulars hilfreich. Nur so können alle bisher gemessenen Daten dazu beitragen digitale Zwillinge zu erschaffen, zu verbessern und zu nutzen.

Die FAIR-Grundsätze stellen eine große Herausforderung für die Verwaltung von Forschungsdaten dar. Dieses ehrgeizige Ziel wird von vielen verschiedenen Initiativen unterstützt [10]. Dazu gehören Plattformen wie Repositorien, aber auch Konsortien für die Entwicklung von Datenformaten, die den FAIR-Grundsätzen entsprechen. Aber auch für Industrieunternehmen und die Nutzung interner Daten sind diese Grundsätze hilfreich, um die informationsreichen Daten vorangegangener Prozesse nicht ungenutzt in den Aktenordnern der Qualitätssicherung zu vergessen, sondern Prozesswissen daraus zu akkumulieren.

Durch moderne Laborgeräte werden zunehmend mehr Ergebnisse digital erzeugt und diese Datensätze werden immer umfangreicher, daher wird der Verwaltungsaufwand für diese Daten ebenfalls zunehmen. Es wird empfohlen, die FAIR-Prinzipien von Anfang an im Labor zu befolgen, um die Wiederverwendung der Daten zu erleichtern. Dies erfordert ein ganzheitliches Umdenken der Wissenschaftler und eine umfassende Umstrukturierung der Labore. Hoffentlich halten auch Fragen der Datenqualität Einzug in diese neue Laborwelt, denn diese Aspekte werden von den FAIR-Grundsätzen nicht angesprochen.

3 Digitales Modell, digitaler Zwilling oder digitaler Schatten?

Die Erstellung von Modellen, um sowohl sehr einfache als auch hoch komplexe Objekte nachzuahmen, zu kopieren oder zu veranschaulichen, haben sich die Menschen schon immer zu Nutze gemacht. Seit Beginn des digitalen Zeitalters sind es nun digitale Modelle (DM), die mehr und mehr in die Prozesstechnik Einzug halten, um aus den erzeugten Daten und Informationen Wissen und Erkenntnisse zu generieren. Prozesse mithilfe geeigneter Modelle – insbesondere online und in Echtzeit – zu überwachen ist folglich eine Schlüsseltechnologie für den hocheffizienten Betrieb von Anlagen in den verschiedensten Bereichen.

Digitale Modelle sind mathematische Modelle, die das Verhalten eines Prozesses oder Teilaspekte davon mithilfe von Formeln und Gleichungen abbilden. Solche Modelle können dabei aufgrund ihrer Entwicklung in datengetriebene bzw. -gesteuerte Modelle und in mechanistische Modelle unterschieden werden [20]. Hier wird dabei meist der Bezug zu mechanistischen Modellen gezogen. Sämtliche digitale Modelle sind von Computern auswertbar und können so unter Variation der Eingangsparameter verschiedene Ver-

läufe eines gesuchten Verhaltens simulieren und vorher-sagen. Wichtig ist dabei am Ende stets ein Vergleich der berechneten mit den gemessenen Daten, um zu überprüfen, ob das digitale Modell das gesuchte Prozessverhalten angemessen wiedergibt (Modellvalidierung). Ist dies nicht der Fall, muss eine manuelle Anpassung des Modells erfolgen. Bei Vorhersagen von bisher nicht existenten Prozessen sollte eine Modellverifikation auf Basis von Expertenwissen durchgeführt werden. [20–24]

Aufbauend auf diesen Charakteristika beschreiben Fuller et al. [25] und Kritzinger et al. [26] ein digitales Modell als eine digitale Version eines physischen Systems, ohne dass ein automatischer Datenfluss zwischen den beiden Parteien stattfindet. Das heißt eine Änderung am physischen System hat keine unmittelbaren Auswirkungen auf das digitale Modell. Die Änderungen in beide Richtungen erfolgen manuell (Abb. 1). Beispiele für ein solches digitales Modell sind unter anderem 3D-Zeichnungen in speziellen Zeichenprogrammen oder einfache Bioprozessmodelle, die auf historischen Prozessdaten beruhen. Der Datentransport von den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Metadaten ist bei digitalen Modellen ebenfalls nicht immer mitinbegriffen. Sehr oft fließen in digitale Modelle nur die Werte ein, um das zu analysierende Verhalten zu simulieren bzw. modellieren.

Bei Digitalisierungen in der Wissenschaft oder Industrie wird jedoch neben digitalen Modellen immer häufiger der Begriff „Digitaler Zwilling“ (DZ) genutzt. Ebenso ist der Ausdruck „Digitaler Schatten“ (DS) in diesem Zusammenhang allgegenwärtig und teilweise werden die beiden Begriffe synonym füreinander verwendet oder sogar verwechselt. Allerdings sind sie keineswegs Synonyme, sondern eigenständige und klar abzugrenzende Begrifflichkeiten mit eindeutig unterscheidbaren Charakteristika.

Der Begriff „Digitaler Schatten“ wird in der bisher bekannten Literatur verschieden definiert. So wird er

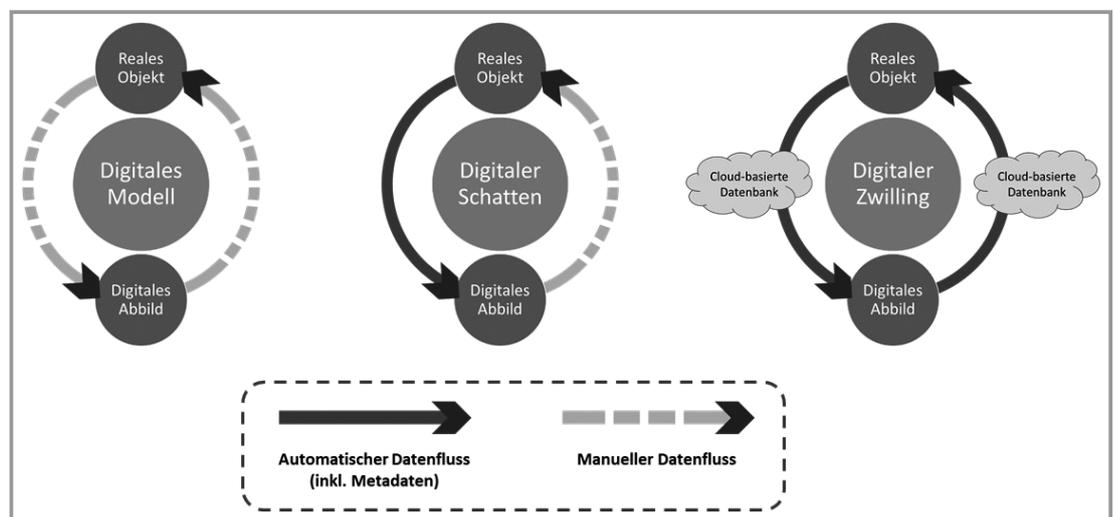


Abbildung 1. Vereinfachte Darstellung zur Unterscheidung zwischen den Konzepten eines digitalen Modells, digitalen Schattens und digitalen Zwillings. Entnommen und abgeändert aus [25].

einerseits als ein Abbild der Prozesse beschrieben, mit dem Ziel eine echtzeitfähige Auswertung aller wichtigen Daten zu erreichen. Dazu zählen vor allem die Datenauswahl und -aufnahme, der Datentransfer (Schnittstellen, Protokolle), die notwendigen Datenformate und die Datengranularitätsstufe, also inwieweit die Daten mittels z. B. Mittelwertbildung oder anderer Rechenoperationen verdichtet wurden [27–29]. Andere Autoren dagegen sprechen einem DS die Fähigkeit der Echtzeitauswertung und somit eine umfangreiche Abbildung eines Prozesses oder Objektes ab [30]. Nach ihrer Definition entspricht ein DS also eher einem DM nach Fuller et al. [25] und Kritzinger et al. [26]. Weiterhin werden DS auch als kleine, digital interagierende Objekte bezeichnet. Diese Objekte verdichten insbesondere riesige Datenströme und passen die Darstellung der Daten durch zielgerichtete Auf- und Verarbeitung an die unterschiedlichen Benutzerperspektiven an [31, 32]. Ebenso werden digitale Schatten sehr einfach formuliert als Teilmenge eines digitalen Zwillinges beschrieben [33].

Fuller et al. [25] und Kritzinger et al. [26] definieren einen digitalen Schatten am passendsten als eine digitale Repräsentation eines Objektes, das sich durch einen einseitig automatischen Austausch zwischen dem physischen Objekt und dem digitalen Abbild auszeichnet. Dies bedeutet, dass jegliche Änderung beim physischen Objekt zu einer Veränderung im digitalen Abbild führt. Andersherum ist dieser Informations- und Anpassungsfluss bei einem DS nur manuell möglich (Abb. 1). Es gibt also keine digitale Rückkopplung auf das physische Objekt. Diese Definition eines digitalen Schattens ist zwar simpel formuliert, spiegelt aber genau das entscheidende Merkmal eines DS wider. Ergänzend ist noch anzuführen, dass dieser einseitig begrenzte Austausch auch den Austausch von Metadaten beinhaltet, welche neben den wertebasierten Daten nur vom physischen zum digitalen Objekt automatisiert übertragbar sind. Als Beispiel für einen digitalen Schatten kann nach dieser Charakterisierung die gesamte Online-Sensorik angeführt werden, die verschiedene Parameter während des Prozesses misst oder überwacht. Der Prozess ist das physische Objekt und das digitale Abbild durch die Messwerte ist sein Schatten. Eine Änderung am Prozess müsste durch manuelle Eingabe erfolgen und geschieht nicht automatisch. Hier ist somit ein menschlicher Eingriff erforderlich. [26, 34, 35]

Der Begriff des digitalen Zwillinges wird in der Literatur ebenfalls unterschiedlich genutzt. So wird ein DZ in seiner ursprünglichen Idee, begründet von Grieves et al. [36] in den frühen 2000er-Jahren, sehr vereinfacht als virtuelles System verstanden, das alle Informationen und Daten seiner physischen Spiegelung enthält [37, 38]. Damit entspricht diese ältere Definition heutzutage eher der Definition eines digitalen Schattens. Eine weiterführende Definition bot um 2012 die NASA. Sie beschrieb digitale Zwillinge als hochentwickelte, multiphysikalische Modelle und Simulationen, die über sämtliche zu messenden sensorischen Daten mit dem realen Objekt verbunden sind [25, 29, 34, 37–40]. Aber auch diese Definition ist aus heutiger

Sicht nicht mehr zufriedenstellend. Mittlerweile ist sich die wissenschaftliche Gemeinschaft insoweit einig, dass ein DZ als Hauptdefinition die vollständige digitale/virtuelle Repräsentation eines physischen/realen Objektes oder Systems ist und die komplette Prozesskette umfasst. Während einige Autoren die Repräsentation aller physischen Einheiten, also sowohl lebend als auch nicht lebend, voraussetzen [41], sehen andere darin ausschließlich die vollständige Repräsentation einer Produktinstanz. Dazu gehören materielle und immaterielle Produkte, Systeme oder Prozesse [33, 42, 43].

Zur genaueren Abgrenzung von einem DS bieten nun erneut Fuller et al. [25] und Kritzinger et al. [26] die passendsten Beschreibungen eines DZ: Ein DZ liegt vor, wenn die Daten zwischen dem digitalen und dem physischen Objekt vollautomatisch und in Echtzeit in beide Richtungen fließen können und vollständig integriert sind. Ein manueller Eingriff ist nicht notwendig. Eine beliebige Änderung beim physischen Objekt hat folglich automatisch eine Änderung im digitalen Abbild zur Folge, wie auch schon beim digitalen Schatten. Zusätzlich kann diese Änderung im digitalen Abbild aber bei digitalen Zwillingen auf den realen Prozess Einfluss nehmen. Beispiele hierfür sind Regelkreise, die Messwerte von Prozessen nutzen, um voll automatisiert in den Prozess regelnd einzugreifen. Allerdings wird der Begriff eines digitalen Zwillinges nicht auf einzelne Regelkreise angewendet, sondern auf die ganzheitliche Regelung ganzer Prozesse oder Prozessketten. Ebenso ist in einem DZ die Einbettung sämtlicher möglicher Sensoren, ML-Algorithmen und anderer verfügbarer KI-Technologie unerlässlich [41, 43]. [24, 26, 35]

Damit dieser Datenaustausch stattfinden kann, ist es zusätzlich oftmals notwendig und erforderlich, dass die Daten in Cloud-basierten Datenbanken gespeichert werden. So sind sie jederzeit in Echtzeit für sämtliche über das Internet verbundene Geräte abgreifbar. Dieser Datenfluss ermöglicht ebenfalls den Austausch aller anfallenden Metadaten. Erst durch den Austausch von Metadaten wird aus den einzelnen Daten ein ganzheitliches, digitales Abbild des Prozesses geschaffen, welches die Grundlage des digitalen Zwillinges ist. Dieser entscheidende Unterschied im Vergleich zum DS wird in Abb. 1 ebenfalls dargestellt. [34]

4 Aktuelle Bedingungen, Fortschritte und Herausforderungen in der Digitalisierung

Die Digitalisierung und insbesondere digitale Zwillinge sind ein Grundbaustein und eine Hauptvoraussetzung für das Konzept und die Umsetzung von Industrie 4.0 [40]. Der Begriff „Industrie 4.0“ beschreibt die Entwicklung digitaler Abbilder von realen Industrieprozessen, um die Entwicklung und Produktion verschiedenster Erzeugnisse zu optimieren und zu erhöhen, Kosten, Energie- und Materialverbrauch zu senken sowie Fehler in der Herstellung frühzeitig zu erkennen und zu verhindern. Dabei ist das Revolutionäre

hierbei vor allem die Vernetzung technischer Geräte und Systeme in Echtzeit und die Kommunikation sowie der Datenaustausch untereinander. Zudem können in diesem Zuge die signifikant erhöhte Rechenleistungsanforderungen und die vollständige Automatisierung genannt werden. Erzeugung und Speicherung fehlerfreier Datensätze, Rückverfolgung sowie die Auswertung und Analyse der anfallenden Daten sind dabei die Hauptaufgaben, um die Vorteile der Implementierung von digitalen Abbildern in Anwendungen der Industrie 4.0 nutzen zu können. Es handelt sich somit um eine intelligente Vernetzung sowohl von Maschinen und Abläufen als auch von Maschinen und Menschen. Digitale Zwillinge stellen die Verbindungen zwischen den physischen Systemen und virtuellen Objekten her und sind somit unverzichtbar bzw. Triebkraft für die Entwicklung und Etablierung von Industrie 4.0. Auf das Wesentliche reduziert beschreibt der Begriff „Industrie 4.0“ folglich die neue und nächste Stufe der industriellen Revolution (Abb. 2). [27, 28, 30, 32, 44–47]

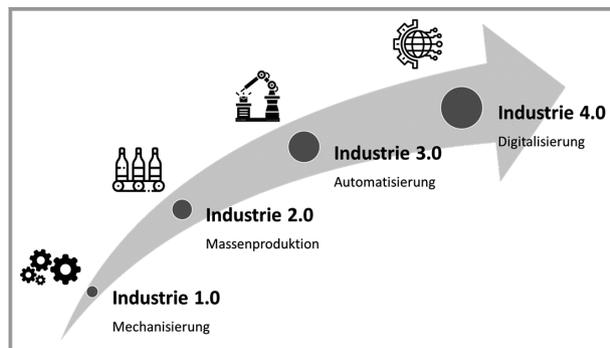


Abbildung 2. Entwicklungsstufen der industriellen Revolution. Entnommen und abgeändert aus [25].

Ein Konzept zur Umsetzung von Industrie 4.0 ist das sogenannte Internet der Dinge (*Internet of Things*, IoT). IoT beschreibt alle Geräte, die eine Verbindung zum Internet haben und in der Lage sind Daten und Informationen über die Umgebung zu sammeln und im besten Fall zu verarbeiten. Somit erhalten diese Geräte eine Art „Intelligenz“. Die Zahl der IoT-Geräte wächst dabei stetig und steigt besonders in den letzten Jahren sehr rasant an. Da diese internetfähigen Geräte in der Lage sind sich in Echtzeit miteinander zu vernetzen und miteinander zu kommunizieren, führt dies zur permanenten Aufnahme und Überwachung sämtlicher Parameter und (Steuerungs-/Kontroll-)Größen. Genau an dieser Stelle entsteht die Schnittstelle mit der Prozessdigitalisierung bzw. Etablierung von digitalen Zwillingen. Denn digitale Zwillinge sollen diese Informationen und Daten nutzen, um darauf aufbauend Echtzeitsimulationen und -analysen durchführen zu können. Dies führt zu einer schnelleren Optimierung oder Justierung des Prozesses. Ohne das Vorhandensein von IoT wären diese Fortschritte in der Prozessdigitalisierung und -optimierung kaum möglich. [25, 48–50]

Besonders in Bezug auf die Daten bringen Digitalisierungen allerdings auch viele Herausforderungen mit sich. Neben der Einheitlichkeit, Sortierung, Bereinigung und Integrität der Daten ist die Datensicherheit und -privatsphäre die größte Hürde bei der Digitalisierung. Denn insbesondere in der Industrie ist die Geheimhaltung der Daten wichtig und nicht alle Konzerne, Firmen oder Unternehmen wollen, dass ihre Daten frei verfügbar und von jedermann abrufbar sind. Zudem gibt es zahlreiche Regularien und Gesetze, die sich mit dem Datenschutz und der Datensicherheit befassen. Besonders aufgrund des immensen Zuwachses an Verfahren der künstlichen Intelligenz werden diese Gesetze aktuell noch verschärft, sodass eine Balance gefunden werden muss zwischen Sicherheit und Abrufbarkeit/Verfügbarkeit. Gleichzeitig ist es wichtig, den Datenfluss bestmöglich zu kontrollieren, sortieren und organisieren. Hierbei kann insbesondere die Zunahme an IoT-Geräten zu sehr großen und komplexen Datensätzen sowie rasch zu größeren Problemen führen. Zudem muss sichergestellt werden, dass keine „schädlichen“ Daten, wie Viren oder Ähnliches, in den Datensätzen auftauchen [22]. [25, 51]

Der Aufbau und das Vorhandensein einer ausreichenden und geeigneten IT-Infrastruktur ist neben der Datensicherheit eine der größten aktuellen Herausforderungen in der industriellen Produktion und Wissenschaft. So gibt es beispielsweise schon Höchstleistungsrechner, die allerdings noch mit sehr hohen Kosten verbunden sind. Zudem müssen auch weitere verbundene Geräte oder Systeme stets auf dem neuesten Stand sowie in der Lage sein, über eine gemeinsame „Sprache“ zu kommunizieren. In diesem Zusammenhang ist ebenso auf eine Einheitlichkeit und die Verwendung gemeinsamer Standards von Formaten, Schnittstellen und Protokollen nach Vorbild der erwähnten FAIR-Prinzipien ein großes Augenmerk zu legen. Zusätzlich müssen Server- und Cloud-Systeme über einen sehr großen Speicherplatz verfügen sowie sicher und robust sein. [25, 51]

Ein weiterer Punkt, welcher vor allem die gesellschaftliche Akzeptanz von KI betrifft, ist das Thema Vertrauen. Es handelt sich noch um ein relativ neues Feld und oftmals treten aufgrund mangelnder Aufklärung und Kenntnisse Befürchtungen auf, dass der Einsatz von KI zu einem Kontrollverlust der Menschen über wichtige Infrastrukturen führt. An dieser Stelle können vor allem umfassendere Datenschutz- und Sicherheitsvorschriften für KI sowie positive Beispiele über die erfolgreiche Integration von KI helfen, das notwendige Vertrauen zu erzeugen und eine höhere Akzeptanz zu erreichen. Des Weiteren könnte dies weitere Unternehmen, Firmen/Konzerne oder Wissenschaftler dazu zu verleiten, die Digitalisierungsbestrebungen zu verstärken. Außerdem sollten jedoch die Erwartungen an den Einsatz von KI nicht schon zu Beginn so hoch sein, dass ein sofortiger Effekt zu erkennen sein muss. Wie bei allen Neuerungen und Entwicklungen benötigt es eine gewisse Zeit, bis sie optimal ausgereift sind und ein bedeutender Nutzen entsteht. Somit gilt also auch hier: Je mehr Personen und Institutionen sich

mit dem Thema der Digitalisierung und KI-Entwicklung beschäftigen, desto schneller werden erfolgreiche Resultate generiert. [25, 52]

In einigen Bereichen sind diese Digitalisierungsbestrebungen bzw. -konzepte trotz der zu etablierenden digitalen Infrastruktur und weiterer datenbasierter Herausforderungen schon sehr weit fortgeschritten, wie zum Beispiel bei den *Smart Cities* in der Städte-/Infrastrukturplanung. Dort ist es schon möglich, dass Dienste und Infrastrukturen in der Stadt über IoT-Sensoren verfügen, die verschiedene Parameter, wie z. B. das Verkehrsaufkommen oder die Nutzung von Versorgungsleistungen, intelligent überwachen. Dies erleichtert die Planung für neue Straßen oder Gebäude in der Stadt. Ebenso können digitale Zwillinge bei *Smart Cities* zu Vorteilen in der Energie- oder Ressourceneinsparung führen, die Sicherheit erheblich erhöhen sowie den Transport von Waren, die Mobilität und die Kommunikation verbessern. [22, 25, 41, 45]

Eine weitere Branche ist das Gesundheitswesen. Hier ist es aktuell möglich, mithilfe eines DZ die Wirkung von Medikamenten oder anderen Wirkstoffen auf den Menschen bzw. Organismus zu simulieren. Daraus lassen sich Erkenntnisse über das komplette Wirkungsspektrum erhalten sowie mögliche Nebenwirkungen vorhersehen. Ebenfalls können mittels digitaler Zwillinge chirurgische Eingriffe sehr genau geplant und durchgeführt werden. Zukünftige Visionen sehen in der Gesundheitsbranche die Möglichkeit in einem DZ eines Menschen/Patienten, der in Echtzeit Analysen des Körpers ermöglicht. Dies geschieht, indem stetig mithilfe der modernsten Medizintechniken und -geräte physiologische Daten gesammelt und diese mit den Krankheitshistorien der Patienten verknüpft werden [41]. Ebenso könnten in Zukunft digitale Zwillinge dabei helfen, die Gesundheit eines Patienten zu verbessern, indem sie beispielsweise die sportliche Aktivität, die Ernährung, die Schlafzeiten sowie andere tägliche Routinen tracken [41]. Neben diesen Anwendungen können digitale Zwillinge auch für die Infrastruktur der Krankenhäuser, besonders im Bereich der Bettenbelegung, genutzt werden, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten. [22, 25, 53, 54]

Der letzte größere Industriezweig ist die Fertigung und die industrielle Produktion. In jenen prozessbezogenen Industriezweigen kann ein DZ nach Bamberg et al. [55] in ein sogenanntes Produkt-Prozess-Ressourcen-Modell strukturiert werden. Während im Produktmodell Modelle mit Informationen über das Produkt (z. B. Produktspezifikationen, Produktionsaufträge, Retouren oder Lagerbarkeit) integriert sind, besteht das Prozessmodell aus empirischen oder mechanistischen Modellen der zeitlichen und räumlichen thermodynamischen, physikalischen, chemischen und regelungstechnischen Zusammenhänge [55]. Im Ressourcenmodell werden alle funktionalen, operativen und mechanischen Eigenschaften der Anlagenstruktur und der notwendigen Ausrüstung beschrieben. Über die Kombination der verschiedenen Modelle können dann beispielsweise Anforderungen an die Prozessführung, Risikopotenziale,

erfolgreiche Betriebsparameter oder optimierte Produktionsszenarien abgeleitet werden [55]. Auch in der Fertigung und Produktion gibt es folglich einige beispielhafte Bereiche, in denen digitale Zwillinge oder Konzepte dazu bereits erfolgreich integriert oder verwendet werden. So können hier als Beispiel die Luft- und Raumfahrt- sowie Autoindustrie [22, 56], die Energieproduktion [22], aber auch weitere generell produzierende Industrien aufgelistet werden [26, 57]. [22, 34, 43, 58]

5 Digitalisierung in der Bioprozesstechnik/ Biotechnologie

Biotechnologische Prozesse sind komplexe Vorgänge, die chemische und biologische Verfahren kombinieren. Letztere sind enorm variabel und ihr Verhalten ist sehr schwer vorherzusagen [59]. Die Gründe für diese Komplexität sind vielfältig und liegen in den Produktionsorganismen (Zelltyp, Physiologie und Stoffwechsel), dem Metabolismus der Zellen, der Biodiversität auch innerhalb einer Population und der Variation der eingesetzten Rohstoffe [2].

Alle diese Variationen beeinflussen wichtige Leistungsindikatoren, einschließlich Produktivität, Ausbeute und Produktqualität. Daher steht die Entwicklung eines Bioprozesses vor zahlreichen Herausforderungen, wie z. B.:

- lange und schwer vorhersehbare Entwicklungszeiten, sowohl für das Design der biologischen Komponente (Zellen) als auch den industriellen Produktionsprozess,
- teilweise sehr zeitintensive Experimente zur Datengenerierung,
- oftmals fehlende digital verfügbare (historische) Daten als Input für *Machine Learning*-Algorithmen oder KI,
- Zell- und Prozessoptimierungen werden noch durch menschliche Entscheidungen vorangetrieben, was die Berücksichtigung einer breiten Palette von Faktoren beeinträchtigt.

Im Allgemeinen können biotechnologische Prozesse grob in zwei Kategorien eingeteilt werden [2]: solche mit gereinigten Enzymen (biokatalytische Prozesse) und solche mit lebenden Mikroorganismen (mikrobielle Fermentation, Zellkultur). Bei Betrachtung der wesentlich einfacheren biokatalytischen Prozesse ist festzustellen, dass diese eine Kerntechnologie für die Entwicklung und Produktion von Fein- und Agrochemikalien, Pharmazeutika sowie Geschmacks- und Duftstoffen sind. Trotz ihrer Einfachheit im Vergleich zu Bioprocen mit Lebendzellen ist die Entwicklung biokatalytischer Produktionsverfahren dennoch komplex [2], da Entscheidungen getroffen werden müssen über:

- a) den Biokatalysator (Art des Enzyms, optimierte Variante, Immobilisierungsmethode),
- b) den Prozess (Reaktortyp, Prozessbedingungen, Prozessführungsstrategie, Zusammensetzung der Reaktionsmischung),
- c) nachgelagerte Produktverarbeitungen (Prozessablauf oder Methoden- und Materialauswahl).

Sind in dem Prozess zwei oder mehr Enzyme maßgeblich beteiligt, wird die Komplexität signifikant erhöht. Selbst wenn nur ein Segment des Prozesses betrachtet wird, steht eine enorme Vielfalt an Optionen zur Verfügung, wodurch eine vollständige Berücksichtigung dieser Optionen mit den herkömmlichen Ansätzen nicht zu bewältigen ist [60, 61].

Bei Prozessen der mikrobiellen Fermentation und der Zellkulturtechnologie, an denen lebende Organismen beteiligt sind, ist die Situation noch komplizierter. Die Gestaltungsräume erreichen hier schnell Dimensionen, die weit von dem entfernt sind, was durch herkömmliche Ansätze rational nutzbar ist. Dies erfordert den Einsatz von Experimental- und Datennutzungstechnologien der nächsten Generation. Zum Beispiel könnten für einen Kultivierungsprozess unterschiedliche Organismen geeignet sein, die wiederum jeweils noch in unterschiedlich genetisch modifizierten Stämmen vorliegen könnten. Zudem wären eventuell allein für eines dieser biologischen Systeme verschiedene Vorkulturbedingungen möglich. Prozessparameter müssen ausgewählt werden, einschließlich des Reaktortyps, der Zusammensetzung des Mediums und der Art der nachgeschalteten Operationen. Die Anzahl der möglichen Kombinationen erreicht den zweistelligen Millionenbereich, was es unmöglich macht, jede Kombination zu testen. [2]

Stattdessen werden generell Parameterauswahlen oder Designentscheidungen gewöhnlich auf der Basis von Expertise, individueller Erfahrung, Intuition oder einem anderen nicht optimalen Kriterium getroffen, wodurch potenziell effektivere Konfigurationen ungenutzt bleiben. Die Durchführung paralleler Hochdurchsatzexperimente in ausreichenden Mengen zur Validierung einer breiten Palette von Kombinationen ist zeitaufwändig, kostspielig und schafft es nicht immer, den aktuellen Wissensstand umzusetzen. Dadurch hinken biotechnologische Produktionsverfahren häufig dem Stand der Technik hinterher und schöpfen ihr Wertpotenzial nicht aus. [23]

Laut Scheper et al. [2] haben nun die Digitalisierungsbestrebungen in der Bioprozesstechnik und Biotechnologie ein großes Potenzial, innerhalb kurzer Zeit stabile und innovative biotechnologische Prozesse zu generieren, ohne dass eine Vielzahl an Variationen und Kombinationen real ausgetestet werden muss. Mit Prozessintelligenz ausgestattete Prozessabläufe könnten – angelehnt an die Ideen der Industrie 4.0 – zunächst über DS abgebildet und anschließend in einem vollständig virtuellen Prozessabbild im Sinne eines digitalen Zwilling verbunden werden. Diese virtuellen/digitalen Objekte wiederum sollten idealerweise mit weltweitem Wissen verknüpft werden, welches theoretisch sämtliche Daten und Metadaten, Prozessmodelle, Zellmodelle und andere relevante Informationen umfasst. Durch Integration von maschinellem Lernen und weiterer KI-Algorithmen, die auf digitalen Modellen basieren, könnten kritische Prozess- und biologische Parameter von diesen analysiert und bewertet werden, um optimale Prozesse zu entwerfen. Diese Prozesse können anschließend in die reale Welt übertragen werden. [23, 54]

Um die Bioprozessentwicklung zu strukturieren, sollten wie in der Verfahrenstechnik und im Anlagenbau Prozessmodule identifiziert werden [62–64]. So ist eine typische Reduzierung der Prozesskette eines biotechnologischen Kultivierungsprozesses, wie er auch in der Industrie angewendet werden kann, in Abb. 3 dargestellt. Der Gesamtprozess gliedert sich in sieben Module: Rohstoffauswahl, Screening des biologischen Systems, Inokulation & Vorkultur, Zellkultur & Reaktorauswahl, Zell- bzw. Produktabtrennung, die Aufreinigung sowie die finale Konfektionierung/Formulierung. Jedes dieser Module kann wiederum in Untermodulen unterteilt werden [65, 66]. So kann bspw. das Modul „Zellkultur & Reaktorauswahl“ die Untermodulen (1) Rührkesselreaktor, (2) Plug-Flow-Reaktor (PFR), (3) Fed-Batch-Verfahren, (4) Perfusionsverfahren und (5) Turbidostat oder (6) Chemostat aufweisen. Wenn jedes der sieben beschriebenen Module aus mehreren Untermodulen besteht, sind schnell mehr als 1 Million Kombinationen möglich [2, 67, 68]. Des Weiteren könnten ebenso die „Downstream-Prozesse“ weiter in Arten von Chromatographie- oder Membranoperationen unterteilt werden. Eine klassische Lösung zur Bewältigung dieser Herausforderung ist die individuelle Optimierung der einzelnen Module und Teilmodule. Ähnlich wie beim *One-Factor-at-a-Time* (OFAT)-Ansatz schrumpft dies den Designraum auf eine überschaubare Anzahl an Größen. Allerdings geschieht dies auf Kosten des Totalverlusts aller Modul- und Submodul-Wechselwirkungen. Die Etablierung eines optimalen und effizienten Prozesses unter definierten ökologischen und ökonomischen Vorgaben erfordert eine fein abgestimmte Kombination aller Module und Teilmodule. [2, 22]

Abb. 3 zeigt außerdem die Auftrennung des Biotechnologie-Prozesses in die physische Anlage mit ihren verschiedenen Modulen und die virtuelle Anlage, dem DZ der Gesamtprozesskette. Dem virtuellen Objekt werden die Daten des realen Prozesses mithilfe der in jedem Modul installierten Prozessanalytik und -überwachung (Sensoren, Aktoren etc.) in Echtzeit übermittelt. Diese Online-Daten geben dabei Auskunft über den Ist-Zustand jedes Moduls. In dem digitalen Abbild finden auf diesen Daten aufbauend Simulationen mithilfe verschiedener Bioprozessmodelle sowie Analysen und Optimierungen statt. Die *in silico*-Vorhersagen aus den digitalen Zwillingen werden über ein Prozesskontrollsystem zur Steuerung der realen Module genutzt [69]. Zwischen dem virtuellen und dem realen Abbild finden so stetige Aktualisierungsschritte (*Updating*) statt. Dies gewährleistet die Echtzeitentwicklung und -optimierung des realen Prozesses und es kann auf kleinste Veränderungen eine sofortige Reaktion erhalten werden. Hierbei können die digitalen Zwillinge der einzelnen Module zusätzlich autonom in der virtuellen Cloud interagieren. Die virtuelle Cloud ist hier als ein Server zu verstehen, der stetig mit dem weltweiten Wissen gespeist wird und alle Daten in Form einer riesigen Datenbank enthält. Diese Daten können von den einzelnen Modulen über das Internet (als experimentelle oder modellbasierte Daten) jederzeit abgerufen werden. Dieser Austausch wird heran-

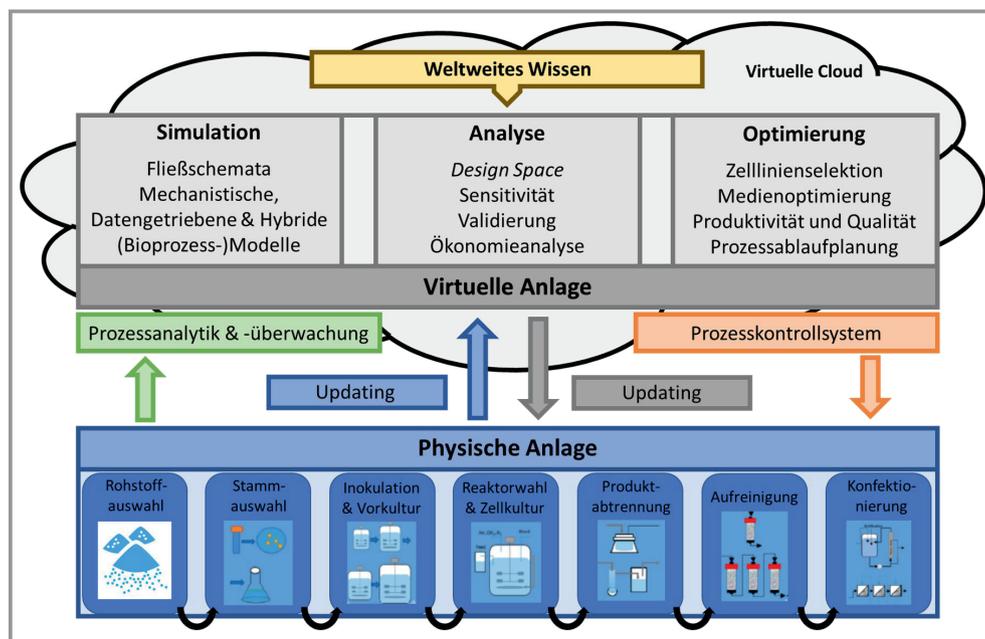


Abbildung 3. Biotechnologie-Prozess mit Verbindungen zu einem digitalen Zwilling. Entnommen und abgeändert aus [2, 22].

gezogen, um die Konsistenz des gesamten Systems mit dem aktuellen Wissen und auf dem Stand der Technik sicherzustellen. Nur so kann ein optimaler biotechnologischer Prozess in der virtuellen Welt berechnet und in der realen Prozesswelt gespiegelt werden. [2, 22, 24]

Digitalisierungstechniken bieten folglich die Möglichkeit, optimierte Bioprozesse in einem optimierten, datengesteuerten Ansatz auf der Grundlage globaler, hochaktueller Erkenntnisse zu entwerfen. Grundsätzlich können für diese Strategie digitale Zwillinge und alle Arten von Machine Learning-Algorithmen verwendet werden. Darüber hinaus bietet dieses Konzept die Möglichkeit, optimale Prozesse für die reale Welt vorzuschlagen und auf einem stabilen und effizienten Niveau zu halten. Denn Variationen, insbesondere im biologischen System, können einfach analysiert und zur Steuerung des Gesamtprozesses verwendet werden. Die jüngsten Fortschritte in der Digitalisierung bieten neue Möglichkeiten, die Komplexität in der biochemischen Industrie zu nutzen. Mittels Anwendung von Automatisierung und maschinellem Lernen ist es möglich, Entwicklungszeiten zu verkürzen, die Verfahrenstechnik zu optimieren und hochwertige Daten und Analysen zu integrieren [70–72]. Die Digitalisierung biokatalytischer, mikrobieller und zellkultureller Prozesse findet bisher überwiegend im akademischen Umfeld statt (z. B. Online-Überwachung von Prozessen, Automatisierung von Laborgeräten und die Entwicklung von Datenplattformen für die Hochdurchsatz-Datenanalyse) [68]. Nur in geringerem Maße passiert dies bei einigen Weltkonzernen wie z. B. Roche, Ginkgo oder Boehringer Ingelheim [73]. Es bleibt jedoch ein erhebliches Potenzial und eine riesige Datenmenge mit wertvollen Informationen ungenutzt, sollte die biochemische Industrie mit der sich schnell entwickelnden digitalen Infrastruktur nicht Schritt halten. [23, 54, 74]

In der Literatur sind schon einige Ideen, Konzepte und erste Umsetzungen von Digitalisierungen für verschiedene Bioprozesse vorhanden, auch wenn diese bislang noch nicht immer auf einer einheitlichen oder allgemeingültigen Lösung basieren. So wurde ein DZ für die kontinuierliche mRNA-Produktion [75] sowie zumindest erste Modelle und Voraussetzungen für die Nutzung eines DZ in der Antikörperproduktion [76–82] entwickelt. Ebenfalls sind digitale Zwillinge für die Produktion von HIV-Gag *Virus-like particles* [83] oder erste DS-Ansätze für die Lignocellulose-Fermentation [84] oder Penicillin- und Enzym-Produktion [24] beschrieben. Diese Forschungen und ersten Ergebnisse bestätigen den Drang zur Digitalisierung in der biotechnologischen Forschung, welcher sich über die vollständige Labordigitalisierung/-automatisierung bis in die Industrie nun verstärkt fortschreiten muss.

6 Smart Lab/Lab 4.0

Neben dem bereits angesprochenen Fehlen definierter Standards für die Datenverarbeitung und -speicherung bestehen die aktuellen Herausforderungen in der Labor-Digitalisierung und der Umsetzung eines Smart Lab-Konzeptes besonders in der Entwicklung und der Implementierung der digitalen Laborinfrastruktur. Der damit verbundene Rückstand der IT im Laborumfeld ist sehr wahrscheinlich auf den dortigen Mangel an interdisziplinären Fachleuten (Informatiker, KI-Experten) zurückzuführen. Mittlerweile haben sich mehrere Gerätekommunikationsstandards in der Labor-Digitalisierung etabliert, wie SiLA 2.0 (*Standardization in Lab Automation*) [85–90] und OPC UA (*Open Platform Communications Unified Architecture*) [88, 90–92]. Diese sollen dazu dienen, die Implementierung von smarten Laborgeräten zu vereinfachen.

Für die erfolgreiche Integration der Laborgeräte in solche Kommunikationsstandards – vor allem bei älteren Geräten – sind so genannte Gateway-Module nötig [93]. Viele Systeme und Geräte innerhalb der Laborinfrastruktur sind nicht oder nur bedingt internet- bzw. netzwerkfähig und können daher nicht miteinander kommunizieren. Das Konzept des Gateway-Moduls kann genutzt werden, um eine Hardware-Plattform zu konstruieren, welche es vereinfacht, neue Laborgeräte zu entwickeln oder jene Laborgeräte zu erweitern, die bereits SiLA 2.0 kompatibel sind [93]. Die Bewältigung dieses oftmals sehr großen Hindernisses mit den Gateway-Modulen kann nur geschehen, wenn die Geräte- und System-Hersteller sich einheitlich darauf verständigen die Kommunikationsstandards serienmäßig und vollumfänglich in neuen Produkten zu etablieren. Folglich könnte eine Konnektivität erheblich erleichtert werden.

Durch die Entwicklung und den Ausbau des Gerätekommunikationsstandard SiLA 2.0 in den vergangenen Jahren [85–89] wurde eine Integration von Labor Management-Programmen [94, 95] und die Etablierung einer verstärkten digitalen Infrastruktur [68, 96–98] in den Laboralltag ermöglicht. Das einheitlich genutzte Protokoll zur Geräteintegration ermöglicht eine Skalierbarkeit und Erweiterung der digitalen Laborinfrastruktur ohne Anpassungen an der serverseitigen Software vorzunehmen. Dieser Standard kann daher genutzt werden, um weitere Laborgeräte SiLA-fähig zu machen oder Labor Management-Programme, digitale SOPs und Assistent Systeme sowie digital eingebundene ELN-Systeme (*Electronic Laboratory Notebook*) zu integrieren [97–100]. Nur so wird es möglich sein, die Daten direkt zu archivieren und zu verwalten sowie für nachgeschaltete Nutzungen, Analysen und Auswertungen verfügbar zu machen.

Wünschenswert ist es, dass alle Laborgeräte mit allen Labormanagement- und ELN-Systemen herstellerübergreifend einsetzbar sind. In der praktischen Umsetzung entsteht hier jedoch eine Hürde, da infolgedessen viele Hersteller ihre Kundenbindung verlieren würden. Des Weiteren können ebenso digitale Assistenz-Systeme, wie zum Beispiel Smart Glasses oder Voice Assistent-Systeme, im Laborumfeld genutzt werden, um die Nutzer durch digitale SOPs zu geleiten, Informationen bereitzustellen oder Remote-Training und -Support zu geben [101–104].

Darüber hinaus wird zudem auch Software benötigt, die die biologischen und chemischen Prozesse abbilden, berechnen und vorhersagen können. Es existieren bereits zahlreiche gut beschreibende mathematische Bioprozessmodelle. Für neuartige oder komplexere Bioprozesse, wie z.B. Fed-Batch-Kultivierungen, ist es jedoch erheblich schwieriger solche Modelle und Berechnungen zu optimieren oder zu entwickeln. Mithilfe von Sensoren können eine Vielzahl an Daten des Bioprozesses in Echtzeit aufgenommen werden. Um eine ganzheitliche Überwachung in Echtzeit und darauf aufbauende modellbasierte Regelungen des Prozesses durchzuführen, müssen noch deutlich mehr solcher Online-Sensoren entwickelt werden, all diese Sensoren mit

einander kommunizieren und mit der Simulation des Prozessmodells verknüpft werden. [22]

Neben der Überwachung und Modellierung sind die Nutzung von ML-Algorithmen und weiterer KI-Techniken ein vielversprechender Ansatz, um die Bioprozesse zu beschreiben und bestmöglich zu simulieren [53, 105]. Hierbei ist noch zu klären, ob solche ML-Algorithmen in der Lage sind das gesamte Parameter-Spektrum eines sehr komplexen Bioprozesses abzubilden und welche Inter- oder Extrapolationen innerhalb der Algorithmen vorgenommen werden müssen. Hier ist ein intensiver Austausch zwischen Biotechnologen und KI-Experten unabdingbar, um die Prozesse auf die wichtigsten Parameter und Einflüsse reduzieren zu können. Nur so ist es in der Folge möglich, weitere wichtige Schritte in Richtung der vollständigen Labordigitalisierung zu gehen.

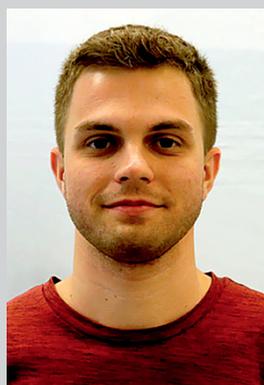
7 Zusammenfassung

Digitalisierungen und ihre Realisierungen bestimmen aktuell sowohl das alltägliche Leben als auch die wissenschaftliche Forschung und die Industrie (Industrie 4.0). Um durch die Digitalisierung die nächste Stufe in der Prozessentwicklung und -optimierung zu erreichen, sind jedoch noch viele bestehende Herausforderungen zu bewältigen. Zu diesen zählen insbesondere die Einheitlichkeit, Integrität, Sicherheit und Privatsphäre der Daten sowie eine gut aufgestellte und vernetzbare IT-Infrastruktur. Bezüglich der Daten bieten die FAIR-Prinzipien gute Lösungsvorschläge, deren Umsetzung jedoch vor allem noch vollständige Akzeptanz bei den Wissenschaftlern und Unternehmen erfordert.

Mithilfe des Konzepts eines digitalen Zwillinges, welcher ein vollständig digitales Abbild eines realen Objektes oder Systems darstellt und somit klar von einem einfachen digitalen Modell oder einem digitalen Schatten abzugrenzen ist, können die Bestrebungen zur Digitalisierung in den verschiedensten Bereichen vollzogen werden. Der DZ steht dabei in ständigem und automatischem (Daten-)Austausch mit dem realen Objekt. Darüber hinaus können mit einem digitalen Zwilling in Echtzeit Analysen und Simulationen *in silico* durchgeführt werden. So müssen nur noch die besten Bedingungen zum Erreichen des maximalen bzw. optimalen Ertrages oder Umsatzes in der Realität ausgeführt werden. Neben der höheren Effizienz spart dies vor allem Zeit, Kosten und Ressourcen ein und ist dadurch zusätzlich hochgradig nachhaltig.

Während in einigen Bereichen schon viele DZ-Konzepte etabliert und integriert sind, steckt dieses Vorhaben im Bereich der Bioprozesstechnik bzw. Biotechnologie noch in den Kinderschuhen. Neben den bereits erwähnten Herausforderungen erschwert insbesondere die hohe Komplexität der biologischen Vorgänge die Entwicklung digitaler Zwillinge. Jedoch bieten die Integration und der Einsatz solcher Digitalisierungsvorhaben eine enorme Chance schnell neue

Bioprozesse zu entwickeln oder bereits bestehende bedeutend zu optimieren. So erweitern und steigern sich hierdurch die Möglichkeiten den zukünftigen – höchstwahrscheinlich weltweiten – Herausforderungen erfolgreich begegnen zu können, sei es beispielsweise in der Produktion von (Bio-)Pharmazeutika, Biotreibstoff oder verschiedener Lebensmittelzutaten. Des Weiteren sind solche Digitalisierungen in der Biotechnologie ein wichtiger Schritt für die Umsetzung von Lab 4.0-Konzepten sowie die Entwicklung einer vollautomatischen und intelligenten *Smart Biofactory*. Diese Ideen stellen die Zukunft der (biotechnologischen) Labor-/Bioproduktionsinfrastruktur dar. Nur so kann ein wesentlicher Beitrag zu einer nachhaltigen und modernen Bioökonomie geleistet werden.



Jannik Richter studierte Life Science im Bachelor und Master an der Leibniz Universität Hannover. Nach seinem Master-Abschluss im Jahr 2021 ist er seit Mitte 2021 als Doktorand am Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover tätig. Sein Promotionsvorhaben liegt im Aufgabengebiet der Zellkulturtechnik und

Datenanalyse mit dem Ziel der Digitalisierung und Optimierung eines CHO-Zellkulturprozesses zur Produktion rekombinanter monoklonaler Antikörper (mAb).



Ferdinand Lange studierte in Hannover Informatik und erlangte 2018 seinen Masterabschluss an der Leibniz-Universität Hannover. Bis Ende 2021 war er wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Technische Chemie der Leibniz-Universität Hannover und war hier federführend bei der Entwicklung und Implementierung von Softwarearchitekturen für Labordigitalisierungsvorhaben beteiligt. Seitdem promoviert er am TCI im Bereich Labordigitalisierung und forscht an standardisierter Gerätekommunikation und FAIR-Datenmanagementsystemen für das digitalisierte Labor.



Thomas Scheper hat an der Universität Hannover Chemie studiert und wurde 1985 im Fachgebiet Technische Chemie promoviert. Nach seiner Habilitation im Bereich der Bioprosesstechnik folgte er 1992 einen Ruf an die Universität Münster auf die C2-Professur „Biotechnologie“ und wechselte 1995 auf den Lehrstuhl für Technische Chemie (Nach-

folge Prof. Karl Schügerl) an der Leibniz Universität Hannover. Seine Forschungsarbeiten betreffen die Bereiche Bioanalytik, Bioprosesstechnik, Downstream-Processing, Tissue Engineering/Reg. Medizin, Digitalisierung Fragen der Nachhaltigkeit.



Dörte Solle studierte Biologie und Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Nach ihrem Abschluss im Jahr 2003 arbeitete sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin in Hannover. Im Jahr 2008 wechselte sie an das Institut für Technische Chemie der Leibniz Universität Hannover, wo sie aktuell als

Arbeitsgruppenleiterin im Bereich der Zellkulturtechnik sowie Spektroskopie, Chemometrie und Sensorentwicklung für die Bioproduktions-Automatisierung tätig ist.



Sascha Beutel, Jahrgang 1971, ist promovierter Chemiker der Leibniz Universität Hannover und habilitierte im Jahr 2017 im Fach Technische Chemie. Seit 2019 ist er dort als außerplanmäßiger Professor am Institut für Technische Chemie tätig. Er leitet eine eigenständige Forschungsgruppe und forscht zu den Themen Bioprosesstechnik, Sensorentwicklung und Digitalisierung im Laborbereich.

Neben seinen Forschungsarbeiten ist er geschäftsführender Leiter der Zentralen Betriebseinheit Entsorgung und zentraler Gefahrgutbeauftragter der LUH.

Abkürzungen

DM	Digitales Modell
DZ	Digitaler Zwilling
DS	Digitaler Schatten
ELN	<i>Electronic Laboratory Notebook</i> (Elektronisches Laborbuch)
FAIR	<i>Findability, Accessibility, Interoperability, Reusability</i>
HIV Gag	<i>Human Immunodeficiency Virus Group-specific antigen</i>
IoT	Internet der Dinge (<i>Internet of Things</i>)
KI	Künstliche Intelligenz
ML	Maschinelles Lernen (<i>Machine Learning</i>)
mRNA	<i>messengerRNA</i> (Ribonukleinsäure)
OPC UA	<i>Open Platform Communications Unified Architecture</i>
SiLA	<i>Standardization in Lab Automation</i>

Literatur

- [1] K. Henning, *Smart und digital: Wie künstliche Intelligenz unser Leben verändert*, Springer, Berlin **2019**.
- [2] T. Scheper, S. Beutel, N. McGuinness, S. Heiden, M. Oldiges, F. Lammers, K. F. Reardon, *Adv. Biochem. Engin./Biotechnol.* **2021**, 176, 57–69. DOI: https://doi.org/10.1007/10_2020_139
- [3] P. Neubauer, F. Glauche, M. N. Cruz-Bournazou, *Eng. Life Sci.* **2017**, 17 (11), 1140–1141. DOI: <https://doi.org/10.1002/elsc.201770113>
- [4] R. D. Kush, D. Warzel, M. A. Kush, A. Sherman, E. A. Navarro, R. Fitzmartin, F. Pétavy, J. Galvez, L. B. Becnel, F. L. Zhou, N. Harmon, B. Jauregui, T. Jackson, L. Hudson, *J. Biomed. Inform.* **2020**, 107, 103421. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103421>
- [5] A. Landi, M. Thompson, V. Giannuzzi, F. Bonifazi, I. Labastida, L. O. B. Da Silva Santos, M. Roos, *Data Intelligence* **2020**, 2 (1–2), 47–55. DOI: https://doi.org/10.1162/dint_a_00027
- [6] M. Boeckhout, G. A. Zielhuis, A. L. Bredenoord, *Eur. J. Hum. Genet.* **2018**, 26 (7), 931–936. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0160-0>
- [7] *Turning FAIR into reality: Final report and action plan from the European Commission expert group on FAIR data*, European Commission, Brüssel **2018**.
- [8] L. Tang, *Nat. Methods* **2020**, 17 (2), 127. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0742-y>
- [9] D. Solle, *Anal. Bioanal. Chem.* **2020**, 412 (17), 3961–3965. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02526-7>
- [10] www.go-fair.org/go-fair-initiative/ (Accessed on August 05, 2022)
- [11] A. Dunning, M. de Smaele, J. Böhmer, *Int. J. Digit. Curation* **2017**, 12 (2), 177–195. DOI: <https://doi.org/10.2218/ijdc.v12i2.567>
- [12] B. Hanson, J. Lunn, B. van der Pluijm, J. Orcutt, R. Colwell, S. Trumbore, T. Becker, N. Duffenbaugh, R. Pincus, M. Liemohn, U. ten Brink, P. Brewer, M. Zhang, S. Hauck II, B. Hubbard, M. Goni, E. Thomas, P. Wilkinson, M. Moldwin, D. Knipp, J. Geissman, M. Clark, *Nature* **2019**, 570, 27–29. DOI: <https://doi.org/10.1029/2018EO071991>
- [13] B. Mons, C. Neylon, J. Velterop, M. Dumontier, L. O. B. Da Silva Santos, M. D. Wilkinson, *Inf. Serv. Use* **2017**, 37 (1), 49–56. DOI: <https://doi.org/10.3233/ISU-170824>
- [14] M. D. Wilkinson, M. Dumontier, I. J. J. Aalbersberg, G. Appleton, M. Axton, A. Baak, N. Blomberg, J.-W. Boiten, L. B. Da Silva Santos, P. E. Bourne, J. Bouwman, A. J. Brookes, T. Clark, M. Crosas, I. Dillo, O. Dumon, S. Edmunds, C. T. Evelo, R. Finckers, A. Gonzalez-Beltran, A. J. G. Gray, P. Groth, C. Goble, J. S. Grethe, J. Heringa, P. A. C. 't Hoen, R. Hoof, T. Kuhn, R. Kok, J. Kok, S. J. Lusher, M. E. Martone, A. Mons, A. L. Packer, B. Persson, P. Rocca-Serra, M. Roos, R. van Schaik, S.-A. Sansone, E. Schultes, T. Sengstag, T. Slater, G. Strawn, M. A. Swertz, M. Thompson, J. van der Lei, E. van Mulligen, J. Velterop, A. Waagmeester, P. Wittenburg, K. Wolstencroft, J. Zhao, B. Mons, *Sci. Data* **2016**, 3, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>
- [15] J. Wise, A. G. de Barron, A. Splendiani, B. Balali-Mood, D. Vasant, E. Little, G. Mellino, I. Harrow, I. Smith, J. Taubert, K. van Bochove, M. Romacker, P. Walgemoed, R. C. Jimenez, R. Winnenburg, T. Plasterer, V. Gupta, V. Hedley, *Drug Discov. Today* **2019**, 24 (4), 933–938. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.008>
- [16] A. Etuk, F. Shaw, A. Gonzalez-Beltran, D. Johnson, M.-A. Laporte, P. Rocca-Serra, E. Arnaud, M. Devare, P. J. Kersey, S.-A. Sansone, R. P. Davey, *F1000Research* **2020**, 9 (495), 1–14. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.23889.1>
- [17] www.science.co.il/chemistry/databases/Structure-databases.php (Accessed on August 05, 2022)
- [18] www.beilstein-institut.de/projekte/mirage/ (Accessed on August 05, 2022)
- [19] www.beilstein-institut.de/projekte/strenda/ (Accessed on August 05, 2022)
- [20] D. Solle, B. Hitzmann, C. Herwig, M. Pereira Remelhe, S. Ulonka, L. Wuerth, A. Prata, T. Steckenreiter, *Chem. Ing. Tech.* **2017**, 89 (5), 542–561. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.201600175>
- [21] H. Narayanan, M. F. Luna, M. von Stosch, M. N. Cruz Bournazou, G. Polotti, M. Morbidelli, A. Butté, M. Sokolov, *Biotechnol. J.* **2020**, 15 (1), e1900172. DOI: <https://doi.org/10.1002/biot.201900172>
- [22] Y. Chen, O. Yang, C. Sampat, P. Bhalode, R. Ramachandran, M. Terapetritou, *Processes* **2020**, 8 (9), 1–33. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr8091088>
- [23] *Digital Twins: Tools and Concepts for Smart Biomanufacturing* (Eds: C. Herwig, R. Pörtner, J. Möller), Vol. 176, Springer International Publishing, Cham **2021**.
- [24] I. A. Udugama, P. C. Lopez, C. L. Gargalo, X. Li, C. Bayer, K. V. Gernaey, *Syst. Microbiol. Biomanuf.* **2021**, 1 (3), 257–274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43393-021-00024-0>
- [25] A. Fuller, Z. Fan, C. Day, C. Barlow, *IEEE Access* **2020**, 8, 108952–108971. DOI: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2020.2998358>
- [26] W. Kritzing, M. Karner, G. Traar, J. Henjes, W. Sihn, *IFAC-PapersOnLine* **2018**, 51 (11), 1016–1022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2018.08.474>
- [27] *WGP-Standpunkt Industrie 4.0*, Wissenschaftliche Gesellschaft für Produktionstechnik (WGP), Hamburg **2016**.
- [28] U. Bracht, D. Geckler, S. Wenzel, *Digitale Fabrik: Methoden und Praxisbeispiele Basis für Industrie 4.0*, 2nd ed., Springer, Heidelberg **2018**.
- [29] G. Schuh, C. Dolle, C. Tonnes, Methodology for the derivation of a digital shadow for engineering management, in *2018 IEEE Technology and Engineering Management Conference (TEMSCON)*, IEEE, Piscataway, NJ **2018**. DOI: <https://doi.org/10.1109/TEMSCON.2018.8488412>

- [30] G. Engels, *Gr. Interakt. Org.* **2020**, *51* (3), 363–370. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11612-020-00527-9>
- [31] M. Jarke, W. van der Aalst, C. Brecher, M. Brockmann, I. Koren, G. Lakemeyer, B. Rumpe, G. Schuh, K. Wehrle, M. Ziefle, Mit „Digitalen Schatten“ Daten verdichten und darstellen, *RWTH-Themen: Forschungsmagazin* **2020**, *2*, 18–23.
- [32] G. Schuh, C. Häfner, C. Hopmann, B. Rumpe, M. Brockmann, A. Wortmann, J. Maibaum, M. Dalibor, P. Bibow, P. Sapel, M. Kröger, *ZWF, Z. Wirtsch. Fabrikbetr.* **2020**, *115* (s1), 105–107. DOI: <https://doi.org/10.3139/104.112339>
- [33] R. Stark, R. Anderl, K.-D. Thoben, S. Wartzack, *ZWF, Z. Wirtsch. Fabrikbetr.* **2020**, *115* (s1), 47–50. DOI: <https://doi.org/10.3139/104.112311>
- [34] T. Bergs, S. Gierlings, T. Auerbach, A. Klink, D. Schraknepper, T. Augspurger, *Procedia CIRP* **2021**, *101*, 81–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2021.02.010>
- [35] T. Bergs, S. Gierlings, T. Augspurger, in *Internet of Production – Turning Data into Value*, Statusberichte aus der Produktionstechnik 2020, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT, Aachen **2020**.
- [36] M. Grieves, *Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication*, Whitepaper, **2014**.
- [37] S. Kassen, H. Tammen, M. Zarte, A. Pechmann, *Processes* **2021**, *9* (8), 1362. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr9081362>
- [38] J. Wu, Y. Yang, X. U. Cheng, H. Zuo, Z. Cheng, The Development of Digital Twin Technology Review, in *2020 Chinese Automation Congress (CAC)*, IEEE, Piscataway, NJ **2020**. DOI: <https://doi.org/10.1109/CAC51589.2020.9327756>
- [39] E. H. Glaessgen, D. S. Stargel, The Digital Twin Paradigm for Future NASA and U.S. Air Force Vehicles, *53rd AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics and Materials Conference 20th AI*, Honolulu, April **2012**.
- [40] Y. Jiang, S. Yin, K. Li, H. Luo, O. Kaynak, *Phil. Trans. R. Soc. A* **2021**, *379*, 1–15.
- [41] A. El Saddik, *IEEE MultiMedia* **2018**, *25* (2), 87–92. DOI: <https://doi.org/10.1109/MMUL.2018.023121167>
- [42] M. Eigner, *ZWF, Z. Wirtsch. Fabrikbetr.* **2020**, *115* (s1), 3–6. DOI: <https://doi.org/10.3139/104.112300>
- [43] T. Kuhn, *Informatik Spektrum* **2017**, *40* (5), 440–444. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00287-017-1061-2>
- [44] G. Schuh, P. Walendzik, M. Luckert, M. Birkmeier, A. Weber, M. Blum, *ZWF, Z. Wirtsch. Fabrikbetr.* **2016**, *111* (11), 745–748. DOI: <https://doi.org/10.3139/104.111613>
- [45] S. M. E. Sepasgozar, *Buildings* **2021**, *11* (4), 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/buildings11040151>
- [46] G. Schuh, C. Kelzenberg, J. Wiese, T. Ochel, *Procedia CIRP* **2019**, *84*, 1094–1100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2019.04.210>
- [47] Z. Huang, Y. Shen, J. Li, M. Fey, C. Brecher, *Sensors* **2021**, *21* (19), 1–35. DOI: <https://doi.org/10.3390/s21196340>
- [48] www.telekom.com/de/konzern/details/das-internet-der-dinge-603508 (Accessed on August 11, 2022)
- [49] <https://news.microsoft.com/de-at/microsoft-erklart-was-ist-das-internet-of-things-definition-funktionen-von-iiot/> (Accessed on August 11, 2022)
- [50] F. Wortmann, K. Flüchter, *Bus. Inf. Syst. Eng.* **2015**, *57* (3), 221–224. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12599-015-0383-3>
- [51] H. van Vlijmen, A. Mons, A. Waalkens, W. Franke, A. Baak, G. Ruitter, C. Kirkpatrick, L. O. B. Da Silva Santos, B. Meerman, R. Jellema, D. Arts, M. Kersloot, S. Knijnenburg, S. Lusher, R. Verbeeck, J.-M. Neefs, *Data Intell.* **2020**, *2* (1–2), 276–284. DOI: https://doi.org/10.1162/dint_a_00050
- [52] D. Scheuer, *Akzeptanz von Künstlicher Intelligenz*, Springer Fachmedien, Wiesbaden **2020**.
- [53] E. Diaz-Flores, T. Meyer, A. Giorkallos, in *Smart Biolabs of the Future* (Eds: S. Beutel, F. Lenk), Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology Series, Vol. 182, Springer, Cham **2022**, 23–60. DOI: https://doi.org/10.1007/10_2021_189
- [54] *Digital Twins: Applications to the Design and Optimization of Bioprocesses* (Eds: C. Herwig, R. Pörtner, J. Möller), Vol. 177, Springer International Publishing, Cham **2021**.
- [55] A. Bamberg, L. Urbas, S. Bröcker, N. Kockmann, M. Bortz, *Chem. Ing. Tech.* **2020**, *92* (3), 192–198. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.201900168>
- [56] I. A. Udugama, M. Öner, P. C. Lopez, C. Beenfeldt, C. Bayer, J. K. Huusom, K. V. Gernaey, G. Sin, *Front. Chem. Eng.* **2021**, *3*, 1–14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fceng.2021.727152>
- [57] R. Müller, M. Vette, L. Hörauf, C. Speicher, D. Burkhard, *Procedia Manuf.* **2017**, *11*, 1043–1052. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2017.07.215>
- [58] T. Bauernhansl, S. Hartleif, T. Felix, *Procedia CIRP* **2018**, *72*, 69–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procir.2018.03.188>
- [59] J. Lee, I. Cameron, M. Hassall, *Process Saf. Environ. Prot.* **2019**, *132*, 325–339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psep.2019.10.021>
- [60] B. A. Leland, B. D. Christie, J. G. Nourse, D. L. Grier, R. E. Carhart, T. Maffett, S. M. Welford, D. H. Smith, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37* (1), 62–70. DOI: <https://doi.org/10.1021/ci960088t>
- [61] P. Schuster, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, *97* (14), 7678–7680. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.150237097>
- [62] J. Ladiges, A. Fay, T. Holm, U. Hempen, L. Urbas, M. Obst, T. Albers, *IEEE Trans. Ind. Appl.* **2018**, *54* (2), 1870–1880. DOI: <https://doi.org/10.1109/TIA.2017.2782679>
- [63] L. Urbas, S. Bleuel, T. Jäger, S. Schmitz, L. Evertz, T. Nekolla, *atp* **2012**, *54* (01–02), 44–53. DOI: <https://doi.org/10.17560/atp.v54i01-02.203>
- [64] J. Oeing, F. Henke, N. Kockmann, *Chem. Ing. Tech.* **2021**, *93* (12), 1930–1936. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.202100082>
- [65] N. Kockmann, *Chem. Ing. Tech.* **2018**, *90* (11), 1621–1627. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.201800135>
- [66] N. Kockmann, *React. Chem. Eng.* **2019**, *4* (9), 1522–1529. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9RE00017H>
- [67] S. Beutel, P. Lindner, C. Endres, *Nachr. Chem.* **2016**, *64* (4), 428–430. DOI: <https://doi.org/10.1002/nadc.20164046793>
- [68] M. Porr, D. Marquard, N. Stanislawski, J. Austerjost, M. Russo, S. Bungers, C. Klimmt, T. Scheper, S. Beutel, P. Lindner, *Chem. Ing. Tech.* **2019**, *91* (3), 285–293. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.201800090>
- [69] M. Short, J. Twiddle, *Sensors* **2019**, *19* (17), 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/s19173781>
- [70] B. Sun, C. Yang, Y. Wang, W. Gui, I. Craig, L. Olivier, *J. Process Control* **2020**, *86*, 30–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2019.11.012>
- [71] M. H. S. Segler, M. Preuss, M. P. Waller, *Nature* **2018**, *555* (7698), 604–610. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25978>
- [72] M. Gärtler, V. Khaydarov, B. Klöpper, L. Urbas, *Chem. Ing. Tech.* **2021**, *93* (12), 2063–2080. DOI: <https://doi.org/10.1002/cite.202100134>
- [73] W. Wichert, T. Scheper, D. Weuster-Botz, *Neue Schubkraft für die Biotechnologie: Miniaturisierung, Automatisierung und Digitalisierung revolutionieren die Entwicklung biotechnologischer Prozesse und Produkte*, DECHEMA, Frankfurt **2018**.
- [74] M. von Stosch, R. M. C. Portela, C. Varsakelis, *Curr. Opin. Chem. Eng.* **2021**, *33*, 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coche.2021.100692>
- [75] H. Helgers, A. Hengelbrock, A. Schmidt, J. Strube, *Processes* **2021**, *9* (11), 1–22. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr9111967>

- [76] H. Helgers, A. Schmidt, L. J. Lohmann, F. L. Vetter, A. Juckers, C. Jensch, M. Mouellef, S. Zobel-Roos, J. Strube, *Processes* **2021**, *9* (1), 1–31. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr9010172>
- [77] H. Helgers, A. Schmidt, J. Strube, *Processes* **2022**, *10* (2), 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr10020316>
- [78] www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/517739-Hybrid-Model-Identification-for-Monoclonal-Antibody-Production-Bioreactor-A-Digital-Twin/ (Accessed on August 10, 2022)
- [79] M. K. Maruthamuthu, S. R. Rudge, A. M. Ardekani, M. R. Ladisch, M. S. Verma, *Trends Biotechnol.* **2020**, *38* (10), 1169–1186.
- [80] I. Walsh, M. Myint, T. Nguyen-Khuong, Y. S. Ho, S. K. Ng, M. Lakshmanan, *mAbs* **2022**, *14* (1), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2021.2013593>
- [81] D. Saleh, G. Wang, F. Rischawy, S. Kluters, J. Studts, J. Hubbuch, *Biotechnol. Prog.* **2021**, *37* (6), e3196. DOI: <https://doi.org/10.1002/btpr.3196>
- [82] *New Bioprocessing Strategies: Development and Manufacturing of Recombinant Antibodies and Proteins* (Eds: B. Kiss, U. Gottschalk, M. Pohlscheidt), Vol. 165, Springer International Publishing, Cham **2018**.
- [83] A. Hengelbrock, H. Helgers, A. Schmidt, F. L. Vetter, A. Juckers, J. F. Rosengarten, J. Stütz, J. Strube, *Processes* **2022**, *10* (5), 1–22. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr10050866>
- [84] P. C. Lopez, I. A. Udugama, S. T. Thomsen, C. Roslander, H. Junicke, M. Mauricio-Iglesias, K. V. Gernaey, *Biofuels, Bioprod. Bioref.* **2020**, *14* (5), 1046–1060. DOI: <https://doi.org/10.1002/bbb.2108>
- [85] https://sila2.gitlab.io/sila_base/ (Accessed on July 21, 2022)
- [86] <https://sila-standard.com/> (Accessed on July 21, 2022)
- [87] <https://gitlab.com/SILA2> (Accessed on July 21, 2022)
- [88] G. Gauglitz, *Anal. Bioanal. Chem.* **2018**, *410* (21), 5093–5094. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1192-6>
- [89] H. Bär, R. Hochstrasser, B. Papenfub, *J. Lab. Autom.* **2012**, *17* (2), 86–95. DOI: <https://doi.org/10.1177/2211068211424550>
- [90] I. Schmid, J. Aschoff, *Eng. Life Sci.* **2017**, *17* (11), 1159–1165. DOI: <https://doi.org/10.1002/elsc.201600008>
- [91] S. Hensel, M. Graube, L. Urbas, T. Heinzerling, M. Oppelt, Co-simulation with OPC UA, in *2016 IEEE 14th International Conference on Industrial Informatics (INDIN)*, IEEE, Piscataway, NJ **2016**. DOI: <https://doi.org/10.1109/INDIN.2016.7819127>
- [92] F. Palm, S. Gruner, J. Pfrommer, M. Graube, L. Urbas, Open source as enabler for OPC UA in industrial automation, in *2015 IEEE 20th Conference on Emerging Technologies & Factory Automation (ETFA)*, IEEE, Piscataway, NJ **2015**. DOI: <https://doi.org/10.1109/ETFA.2015.7301562>
- [93] M. Porr, S. Schwarz, F. Lange, L. Niemeyer, T. Hentrop, D. Marquard, P. Lindner, T. Scheper, S. Beutel, *HardwareX* **2020**, *8*, 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ohx.2020.e00118>
- [94] L. Bromig, D. Leiter, A. V. Mardale, N. v. d. Eichen, E. Bieringer, D. Weuster-Botz, *SoftwareX* **2022**, *17*, 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.softx.2022.100991>
- [95] J. G. Frey, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8* (6), 1024–1035. DOI: <https://doi.org/10.1021/op049895g>
- [96] M. Porr, F. Lange, D. Marquard, L. Niemeyer, P. Lindner, T. Scheper, S. Beutel, *Eng. Life Sci.* **2021**, *21* (3–4), 208–219. DOI: <https://doi.org/10.1002/elsc.202000053>
- [97] S. Seidel, M. N. Cruz-Bournazou, S. Groß, J. K. Schollmeyer, A. Kurreck, S. Krauss, P. Neubauer, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2022**, 1–22. DOI: https://doi.org/10.1007/10_2022_207
- [98] D. S. Lütjohann, N. Jung, S. Bräse, *Chemom. Intell. Lab. Sys.* **2015**, *144*, 100–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2015.04.002>
- [99] S. Guerrero, G. Dujardin, A. Cabrera-Andrade, C. Paz-y-Miño, A. Indacochea, M. Inglés-Ferrándiz, H. P. Nadimpalli, N. Collu, Y. Dublanche, I. de Mingo, D. Camargo, *PLoS ONE* **2016**, *11* (8), 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160428>
- [100] M. Rubacha, A. K. Rattan, S. C. Hosselet, *J. Lab. Autom.* **2011**, *16* (1), 90–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jala.2009.01.002>
- [101] J. Austerjost, M. Porr, N. Riedel, D. Geier, T. Becker, T. Scheper, D. Marquard, P. Lindner, S. Beutel, *SLAS Technol.* **2018**, *23* (5), 476–482. DOI: <https://doi.org/10.1177/2472630318788040>
- [102] D. Marquard, M. Porr, F. Lange, J. Austerjost, S. Beutel, *Chem. Unserer Zeit* **2021**, *55* (2), 86–97. DOI: <https://doi.org/10.1002/ciuz.202000022>
- [103] J. Austerjost, M. Bargholz, M. Porr, D. Marquard, P. Lindner, T. Scheper, S. Beutel, D. Geier, T. Becker, *BrewingScience* **2019**, *72* (1–2), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.23763/BrSc18-20austerjost>
- [104] R. Söldner, S. Rheinländer, T. Meyer, M. Olszowy, J. Austerjost, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2022**, 1–31. DOI: https://doi.org/10.1007/10_2021_183
- [105] M. Mowbray, T. Savage, C. Wu, Z. Song, B. A. Cho, E. A. Del Rio-Chanona, D. Zhang, *Biochem. Eng. J.* **2021**, *172*, 1–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bej.2021.108054>