

TEKNILLINEN KORKEAKOULU
Systeemianalyysin laboratorio
Mat-2.177 Operaatiotutkimuksen projektityöseminaari

Bioreaktorin toiminnan optimointi

Projektisuunnitelma

05.03.2007
Petri Holappa, 67793B
Tuomas Kervinen, 60461D
Sampsa Kosonen, 54756V
Lauri Kovanen, 58360N
Ismo Räisänen, 62968C

1.Tausta

Medix Biochemica on suomalainen bioalan yritys, joka tuottaa pääasiassa vasta-aineita teollisuuden käyttöön sekä erilaisia pikatestejä muun muassa raskauden tai useiden tulehdusten toteamiseen. Yritys työllistää 95 henkilöä, ja sillä on toimipisteet Kauniaisissa ja Joensuussa.

Tässä työssä keskitymme vasta-ainetuotantoon. Vasta-aineet tuotetaan *in vitro* bioreaktorissa. Vasta-ainetta tuottavat solut on tuotettu yhdistämällä syöpäsoluja ja lymfosyyttejä eli imusoluja. Koska näin tuotetut solut jakautuvat loputtomiin, yksi solulinja kestää käytännössä ikuisesti muuttumattomana; käyttämättömät solut säilytetään pakastettuna, josta otetaan tuotantoa varten aina pieni määrä.

Tuotantoprosessia ohjataan manuaalisesti säätämällä bioreaktorin ravintoliuosta tuottavien pumppujen kiertonopeutta. Myös tuotettu vasta-aine kerätään manuaalisesti erillisen harvestointipumpun avulla. Prosessista kerätään lisäksi tiettyjen aineiden pitoisuuksia sekä muuta tärkeää informaatiota. Aikasarjadata ei ole ehjää, vaan sitä on kerätty ajosta riippuen joko joka arkipäivä, tai vain kaksi kertaa viikossa.

Ongelmana tuotantoprosessissa on, että se toimii harvoin täydellisesti. Toisin sanoen vasta-ainetuotanto saattaa tyrehtyä ennen aikojaan, vaikka kaikki näyttäisi päällisin puolin olevan kunnossa.

Projektin asiakkaalla on tarve selvittää, mitkä tekijät tuotantoprosessissa ovat kriittisiä sen onnistumisen suhteen. Tarpeena on saavuttaa sellaista tietoa, jota voidaan käyttää hyväksi sekä samantien, että myös nykyisten, prosessin parissa toimivien, kokoneiden työntekijöiden poistuessa.

Projekti kuuluu kurssiin *Mat-2.177 Operaatiotutkimuksen projektityöseminaari*, ja projektiryhmä koostuu systeemi- ja operaatiotutkimusta pää- tai sivuaineenaan opiskelevista opiskelijoista. Työ toteutetaan kevään 2007 aikana, tässä raportissa kuvatus tarkemman aikataulun mukaisesti.

2.Tavoitteet

Projektilla on seuraavat tavoitteet:

- 1. Muodostaa reaktorin toimintaa kuvaava malli, selitettävänä muuttujana vasta-aineen tuotanto tietyllä ajanhetkellä**
- 2. Antaa suositukset tuotantoprosessin hoitamiseksi jatkossa mallin pohjalta**
- 3. Harjoitella suunnitelmallista projektityöskentelyä**

Reaktorin toimintaa kuvaavasta mallista pyritään tekemään mahdollisimman yksityiskohtainen ja selittävä; tavoitteena on yksi malli, jolla pystytään kuvaamaan kaikkia odotettavissa olevia tapauksia, ja joka ennustaa riittävällä tarkkuudella mallin parametrien estimoinnista poisjätetyt tuotantoajat. Tässä kohtaa voidaan joutua tinkimään, riippuen siitä, mitä saadaan aikaan. Yksinkertaisimmillaan malli on kausaalityyppinen malli, joka kuvaa karkealla tasolla parametrien ja tuotantoajan onnistumisen riippuvuuden.

Suosituksien tuotantoprosessin hoitamiseksi jatkossa riippuvat vahvasti muodostetusta mallista. Parhaassa tapauksessa mallista voidaan ratkaista optimaalinen ohjaus, kun taas toisessa ääripäässä joudutaan tyytymään perusteltuihin suosituksiin tarkkailtavien muuttujien ”hälytysrajoista”.

Suunnitelmallisen projektityöskentelyn harjoittelu kuuluu yhtenä kursilla opetettaviin asioihin.

3.Toimenpiteet

Edellisessä kappaleessa asetettuja tavoitteita tukevat seuraavat toimenpiteet.

Tavoite: Muodostaa reaktorin toimintaa kuvaava malli, selitettävänä muuttujana vasta-aineen tuotanto tietyllä ajanhetkellä

Tämä on ensisijainen projektin tavoitteista, ja sitä tukevat suurin osa toimenpiteistä.

Aluksi tuotantoajoista paperilla saatavilla oleva tieto kerätään sähköiseen muotoon, jotta analyysi tietokoneohjelmistoja apuna käyttäen on mahdollista.

”Onnistuneen tuotantoajon” määrittely on erityisen tärkeää, jotta eri ajojen onnistumista ja eri muuttujien merkitystä sille voidaan tutkia. Ideaalijao määritellään yhdessä projektin asettajan kanssa ennen varsinaista analyysivaihetta. Alustavien keskustelujen perusteella tuotantoajolle määritellään ideaalinen *muoto*, jonka parametrien arvot riippuvat käytettävästä laitteistosta. Tämän muodon perusteella tuotantoajat arvotetaan ajon hyvyyden suhteen.

Käytettävä data sisältää paljon reikiä, ts. aikasarjat eivät ole täydellisiä. Reikien täydentämisessä käytettävän menetelmän valinta ja datan esikäsittely tällä menetelmällä tehdään myöskin ennen analyysivaihetta. Samalla tuotantoajat konvertoidaan muotoon, joka on helposti siirrettävissä ja tuotavissa Matlabiin, jotta analyysin osa-alueiden jakaminen ryhmän sisällä on mahdollista.

Analyysissa käytettävät menetelmät valitaan ennen työn jakamista ja aloittamista. Tästä käydään keskustelua erityisesti kurssihenkilökunnan kanssa, ja päätös ja työnjako tehdään ennen analyysivaihetta.

Itse analyysi toteutetaan lähestyen aineistoa useista eri suunnista, jopa toisistaan riippumatta. Tutkittavana ovat seuraavat asiat:

- Ajojen silmämääräinen tarkastelu: epäjatkuvuuskohdat ja eri muuttujien muutokset niissä
- Yksittäisten muuttujien vaikutus ajon hyvyydelle: muuttujien arvo keskimäärin ”hyvässä” vs. ”huonossa” ajossa)
- Lineaarinen regressio: regressiomallin muodostaminen, selittäjinä muuttujat ja niiden ensimmäisen kertaluvun kerrointermit (X_1 , X_2 , $X_1 * X_2$ jne.)
- Neuroverkon onnistuminen mallintamisessa

Mallintamisen lisäksi ongelmaa tarkastellaan investointinäkökulmasta, eli etsitään vastausta kysymykseen, missä tilanteessa ajo kannattaa keskeyttää, kun seuraavan ajon oletetaan olevan täysin satunnainen. Tätä varten tarvitaan tiedot ajon käynnistämisen ja ylläpitämisen kustannuksista suhteessa sen yksikkötuottoon.

Tavoite: Antaa suositukset tuotantoprosessin hoitamiselle jatkossa, perustuen muodostettuun malliin

Tämän tavoitteen onnistuminen riippuu hyvin paljon mallin muodostamisen onnistumisesta. Parhaassa tapauksessa malli olisi esimerkiksi tilayhtälö, jonka perusteella voitaisiin ratkaista optimiohjaus. Tämän muodostaminen on kuitenkin melko epätodennäköistä käytettävissä oleva aika huomoiden, joten suositukset tulevat mitä ilmeisimmin olemaan vahvasti perusteltuja lausemuotoisia kehoituksia. Erityisen tärkeää on pyrkii selvittämään, mitkä tekijät mahdollisesti *edeltävät* tuotantoprosessissa tapahtuvaa epäsuotuisaa muutosta.

Tavoitetta tukee ”onnistuneen tuotantoajon” määrittely, mutta lisäksi olennaista on mallintamisen tulkitseminen ja johtopäätösten tekeminen. Mallintamisen osa-alueet voidaan jakaa projektiryhmän eri jäsenille, mutta johtopäätösten tekeminen niiden perusteella tulee tapahtua ryhmässä, koska tulkinnanvaraa varmasti on.

Lopulta loppudokumentaation tuottaminen tukee prosessista muodostuvan ymmärryksen siirtämistä projektin asettajalle hyödyllisessä muodossa.

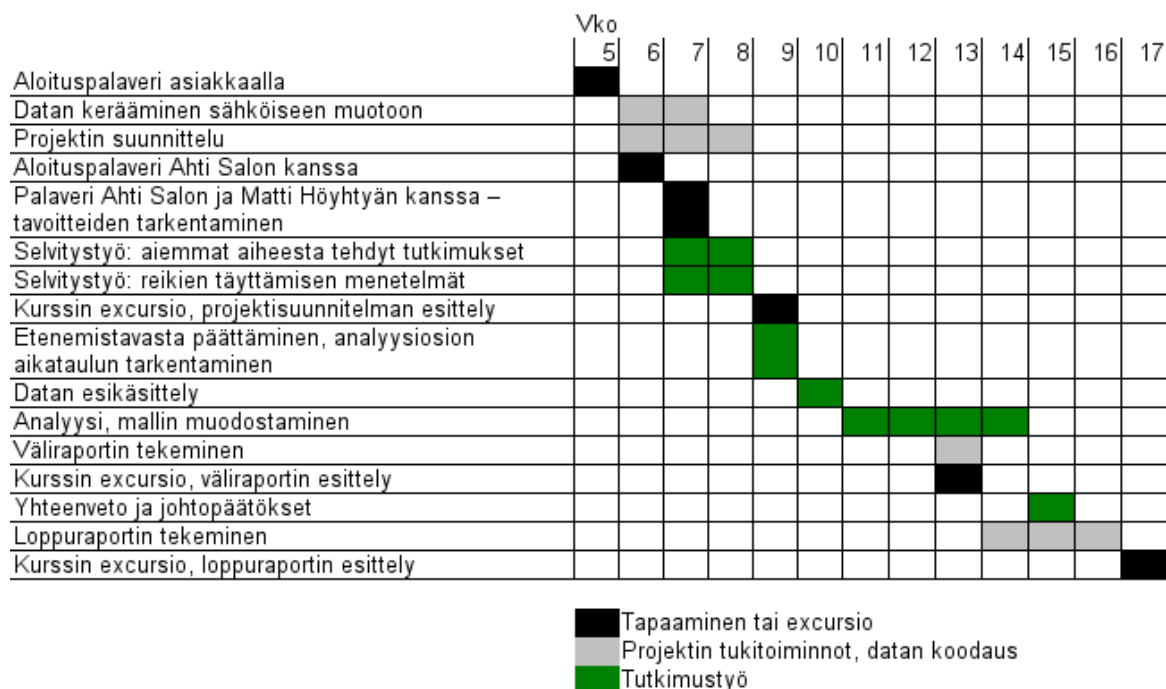
Tavoite: Harjoitella suunnitelmallista projektityöskentelyä

Hyvän projektityöskentelyn harjoittelu kuuluu kurssin tavoitteisiin. Tätä tuetaan erityisesti tuottamalla asianmukainen projektidokumentaatio, johon kuuluvat projektisuunnitelma ja väli- sekä loppuraportti. Lisäksi täsmällinen projektiviestintä tukee tätä tavoitetta; siihen kuuluu jatkuva projektinaikainen yhteydenpito sekä ryhmän sisällä että ryhmän ja projektin asettajan välillä. Alkuun pääsemisen jälkeen projektin asettaja pyritään pitämään perillä työn etenemisestä säännöllisellä kommunikoinnilla.

4. Aikataulu

Projekti aikataulu on esitetty seuraavassa kaaviossa:

Projektiaikataulu – Medix Biochemica



Kuva 1: Projektiaikataulu

Projekti alkaa käytännössä datan koodaamisella sähköiseen muotoon. Koska tämä on käytännössä suorittavaa työtä, on se limitetty tehtäväksi samaan aikaan projektin suunnittelun kanssa. Alkuvaiheessa pidetään myös tarvittavat palaverit muun muassa projektin tavoitteiden tarkentamiseksi – siis sen määrittämiseksi, mikä on ”hyvä tuotantoajo”.

Seuraava vaihe on selvitystyö, jonka tekemisestä saadaan lisävalaistusta myös analyysin tekemiseen. Tämän selvitystyön jälkeen voidaan vielä tarkentaa analyysivaiheen aikataulua ja toteutustapaa. Alustavasti analyysi on siis jaoteltu kappaleen 5 mukaisesti, mutta projektissa varaudutaan myös jakamaan resursseja toisin tilanteen mukaan.

Analyysivaihe on pisin yksittäinen vaihe, ja sen tuloksena muodostetaan malli prosessin toiminnasta. Myös johtopäätösten ja suositusten hahmotteluun varataan aikaa. Väli- ja loppuraporttien koostaminen onnistuu jouhevasti, mikäli muu työ tehdään huolella ja systemaattisesti. Niidenkin tekemiseen varataan kuitenkin riittävästi aikaa, ja erityisesti loppudokumentaatiota aletaan hahmotella jo pian väli raportin esittelyn jälkeen.

5. Resurssit

Projektissa käytettävät resurssit ovat projektiryhmä, projektin asettaja (yhteyshenkilö Matti Höyhty) sekä kurssihenkilökunta (prof. Ahti Salo ja assistentti Jussi Kangaspunta). Resurssit jaetaan kappaleen 3 mukaisiin tehtäviin seuraavan taulukon mukaisesti. Työmäärä-sarakkeessa on mainittu tehtävään osallistuvalla yhdeltä ryhmän jäseneltä vaadittava suurpiirteinen aika.

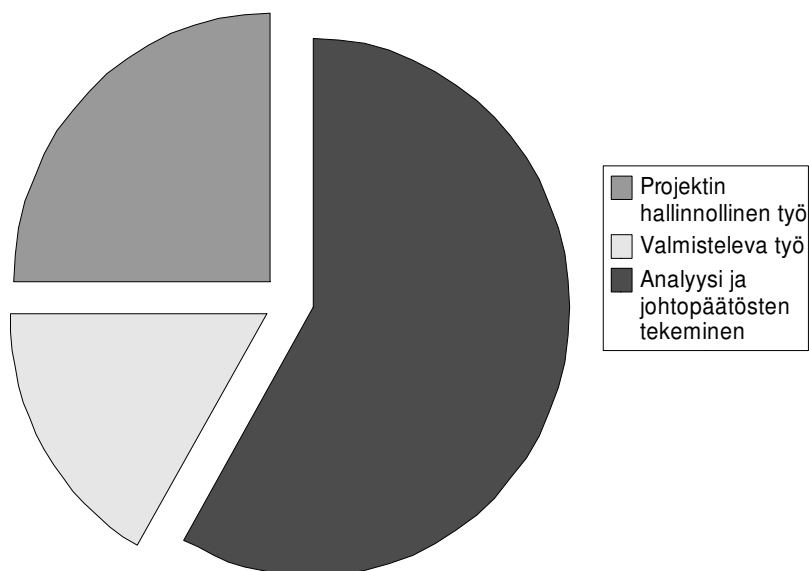
Tehtävä	Käytettävät resurssit	Työmäärä arvio
Projektin hallinnollinen työ		
Projektin suunnittelu ja vaadittujen dokumenttien tuottaminen	Toimittaminen: Kovanen Osallistuminen ja kommentointi: Koko ryhmä Katselmointi: Projektin asettaja, kurssihenkilökunta	10
Palaverit asiakkaan luona	Koko ryhmä	5
Palaverit kurssihenkilökunnan kanssa	Koko ryhmä	5
Kurssin excursiot	Koko ryhmä	15

Valmisteleva työ		
Datan koodaus sähköiseen muotoon	Koko ryhmä	10
Selvitystyö: aiemmat aiheesta tehdyt tutkimukset	Holappa, Kosonen	5
Selvitystyö: reikien täyttämisen menetelmät	Kervinen, Räisänen	5
Datan esikäsittely	Myöhemmin päätettävä projektiryhmän jäsen/pari	10
Analyysi ja johtopäätösten tekeminen		
Ajojen silmämääräinen tarkastelu	Myöhemmin päätettävä projektiryhmän jäsen/pari	50
Yksittäisten muuttujien vaikutus ajon hyvyydelle	Myöhemmin päätettävä projektiryhmän jäsen/pari	50
Lineaarinen regressio	Myöhemmin päätettävä projektiryhmän jäsen/pari	50
Neuroverkot mallintamisen tukena	Kosonen sekä mahdollisesti toinen myöhemmin päätettävä projektiryhmän jäsen	50
Mallintamisen tulosten yhteenveto ja johtopäätösten tekeminen	Koko ryhmä	20
<i>Yhteensä/ryhmän jäsen</i>		n. 120

Lisäksi projektipäällikkö (Kovanen) käyttää n. 40 tuntia projektinhallintaan, dokumenttien valmisteluun sekä muihin rooliin liittyviin tehtäviin.

Ajankäytön jakautuminen eri tehtäväalueisiin on esitetty vielä seuraavassa kaaviossa:

Projektiryhmän ajankäyttö



Kuva 2: Kaavio projektiryhmän ajankäytön jakautumisesta

6. Riskit

Olenneisimmat riskit ja niihin varautumisen menetelmät on esitetty seuraavassa.

Puutteellinen taustaprosessin tuntemus

Kukaan projektiryhmästä ei opiskele biotekniikkaa tai -kemiaa, eikä näin tunne bioprosesseja kovinkaan syvällisesti. Mallintamisessa taustalla olevaa ilmiötä ei koskaan tulisi irroittaa täysin ”pelkiksi numeroiksi”, joten ryhmän haasteena mallintamisessa onkin erityisesti mielekkään, todellisuuteen pohjautuvan mallin aikaansaaminen. Tämän riskin läsnäolo kasvattaa virheellisten johtopäätösten todennäköisyyttä mallintamisessa.

Risktiin varaudutaan riittävällä kommunikoinnilla projektin asettajan kanssa; erityisesti analyysivaiheen alustavien tulosten läpikäynti on tärkeää. Lisäksi projektiryhmä tutustuu taustaprosessiin ja bioreaktorin toimintaan sekä käy läpi aiempia aiheesta tehtyjä tutkimuksia.

Aikasarjadataan tilastollinen merkitsevyys liian pieni

Tilastollisten riippuvuuksien löytäminen voi olla vaikeaa johtuen käytettävissä olevan aineiston koosta. Tähän riskiin on varauduttu lähinnä keräämällä valmiiksi sähköisen aineiston lisäksi paperilla olevia tietoja sähköiseen muotoon. Juuri muulla tavoin tähän riskiin on hankala varautua; aina on mahdollisuus, että merkitseviä tuloksia mallintamisessa ei vain synny.

Työmäärän aliarviointi

Analyysiin on käytettävissä lukuisia menetelmiä, ja ne voivat vaatia yllättävän paljon työtä. Kolmen opintoviikon kokoiseen kurssiin ei kuitenkaan ole käytettävissä kuin rajallinen määrä aikaa. Tähän riskiin varaudutaan pääasiassa jakamalla analyysin osa-alueita ryhmän jäsenten tai pariin kesken. Suuri rooli on myös projektipäälliköllä, jonka tulee vähintään karkeasti seurata työmäärän toteumaa projektin edetessä.

Projektiryhmän ajankäyttö projektiin ei riittävää

Voi myös olla, että projektiryhmän muut kiireet vievät aikaa tämän projektin suorittamiselta. Muiden kurssien tai töiden työmäärä voi yllättää kesken kevään. Tähän riskiin voidaan lukea myös se, että projektiryhmän sisäinen ajankäyttö jakautuu liian epätasaisesti, aiheuttaen ylimääräistä kuormitusta sekä huolimattomasti hoidettuja osa-alueita.

Tähän riskiin on varauduttu ensiksi jo kurssin suorittamiskriteerien puolesta, jotka määräävät kaikkien osallistuvan projektin tekemiseen; tekemättä mitään ei saa opintoviikkoja. Riskiin varaudutaan lisäksi jakamalla tehtävät työmäärällisesti arvioiden mahdollisimman tasan, ja jälleen seuraamalla toteumaa.

Projektin asettajan ajankäyttö projektiin ei riittävää

Myös projektin asettajan ajankäyttö projektiin voi vaihdella riippuen muista töistä ja esimerkiksi tämän projektin odotettavissa olevista tuloksista. Ilman riittävää tukea projektin asettajan puolelta johtopäätösten tekeminen analyysista voi olla hyvin vaikeaa. Tähän riskiin varaudutaan ensisijaisesti tuomalla esille työn saavutettavissa olevia tuloksia sekä pitämällä tiivistä yhteyttä projektin asettajaan; lisäksi investointinäkökulman ottaminen mukaan tarkasteluun todennäköisesti lisää projektin asettajan kiinnostusta työn loppuun saattamiseen huolella.