BIOPTI

Efficient and sustainable operation of bioreactors through digital optimization

Programm / Ausschreibung	Digitale Technologien, Digitale Technologien, Digitale Schlüsseltechnologien: Ausschreibung 2022	**Status**	abgeschlossen
Projektstart	01.10.2023	**Projektende**	31.12.2024
Zeitraum	2023 - 2024	**Projektlaufzeit**	15 Monate
Keywords	biotechnology; industrial digitalization; digital optimization platform; human-in-the-loop; advanced process control; cognitive fault detection		

Projektbeschreibung

Bioreaktoren sind wesentliche Instrumente in der pharmazeutischen Industrie und unterstützen einen breiten Bereich, insbesondere die Entwicklung innovativer pharmazeutischer Produkte. Obwohl sie weit verbreitet sind, gibt es jedoch nur wenige Studien darüber, wie diesbezügliche Prozesse optimal gestaltet und betrieben werden können. Die COVID-Pandemie hat mehrere Schwachstellen in Bezug auf die Entwicklung von Medikamenten und Impfstoffen offengelegt. Weiters wurden Schwierigkeiten in Bezug auf die lokale Abhängigkeit Europas von anderen Weltregionen und lange Zeitspannen von der Produktkonzeption bis zur Markteinführung aufgezeigt.
Dieses Projekt konzentriert sich auf Lösungen für die Prozessoptimierung von Standard-Bioreaktoren. Im Rahmen des Projekts wird eine digitale Optimierungsplattform mit einem modellbasierten Optimierungsalgorithmus als Kernkomponente in der Simulation entwickelt. Die erste Komponente des Algorithmus wird verwendet, um einen optimalen Startpunkt für den Bioreaktor in Bezug auf die Prozessausbeute und Produktionszeit anzugeben. Dies stellt einen erheblichen Fortschritt gegenüber dem herkömmlichen Betrieb von Bioreaktoren in Bezug auf Prozesseffizienz und Nachhaltigkeit dar. Nach der Festlegung des optimalen Startpunkts wird die modellprädiktive Steuerung (MPC) eingeführt und mithilfe des Konzepts der kognitiven Erkennung von Fehlern unterstützt. Auf Basis der Echtzeit-Interaktion mit der Umgebung (simulierte PAT-, Sensor- und Soft-Sensor-Daten) wird die modellprädiktive Steuerung die optimalen Prozesseinstellungen bestimmen. Diese Komponente des Optimierungsalgorithmus trägt zu bedeutsamen Verbesserungen des Prozesses in Bezug auf die Robustheit gegenüber Störungen und die Verringerung des Ausschusses bei.
In einem weiteren Schritt wird die entwickelte Plattform potenziellen Anwendergruppen, wie Pharmaunternehmen und Anlagenherstellern, zur kritischen Überprüfung vorgestellt. Nach Erhalt von konstruktivem Feedback von relevanten Bezugsgruppen wird die vorgeschlagene digitale Optimierungsplattform adaptiert und schließlich an industrierelevante Bedürfnisse angepasst. Die Integration des Feedbacks von Industriepartnern simplifiziert den komplexen Übergang von Simulationsstudien zur Industrie und berücksichtigt dafür relevante Aspekte. Dieses Projekt umfasst zwei bahnbrechende Innovationen: (1) Modernste wissenschaftliche Ansätze nutzen die Synergien zwischen digitalen Technologien und etablierten Optimierungstechniken um den Betrieb von Bioreaktoren zu verbessern. Ziel ist es, die Bioreaktorproesse in Bezug auf Prozesseffizienz und Produktqualität zu verbessern. (2) Erstellung einer digitalen Optimierungsplattform: Durch

die langjährige Erfahrung und das Fachwissen des RCPE wird eine Brücke zwischen neuartigen wissenschaftlichen Verfahren und industrieller Anwendung geschlagen. Der Wissenstransfer zwischen der Simulationsumgebung und industriellen Fertigungslinien wird dadurch stark vereinfacht und beschleunigt. Die entwickelten Lösungen werden letztlich zu Verbesserungen der ökologischen Nachhaltigkeit und einer Stärkung der regionalen Wirtschaft führen. Die Ergebnisse dieser Vorstudie werden genutzt, um das Interesse von Pharmaunternehmen an der Implementierung neuartiger digitaler Lösungen zu wecken und eine Gruppe von Partnern zu bilden, die bereit sind, die entwickelten Lösungen in ihren Produktionslinien im industriellen Ausmaß zu integrieren und verifizieren. Letztlich wird dieser Ansatz zur Steigerung der lokalen Produktionskapazitäten, zur Entschärfung von Problemen in der Lieferkette und zur Verbesserung der bestehenden Prozesse im Hinblick auf Nachhaltigkeit positiv beitragen.

Abstract

Bioreactors are an essential tool in the pharmaceutical industry, especially when developing cutting-edge therapies. However, although widely used, there are only limited studies available on how to optimally design and run these processes. The recent COVID pandemic highlighted several weaknesses of this approach: The issues of European local dependencies on other world regions, as well as the unnecessarily long time from product conception to its market release, were raised. This project focuses on proposing solutions for the optimization of standard bioreactor operations. Within the scope of the project, a digital optimization platform using the model-based optimization algorithm as a core component will be developed in simulation. The first algorithm component will be used to recommend a globally optimal starting point for the bioreactor in terms of process yield and production time. This will be a step forward compared to the traditional operation of bioreactors in terms of process efficiency and sustainability. After defining the optimal starting point, a model predictive control (MPC), supported by a cognitive fault detection concept, will be developed. Based on the real-time interaction with the environment (simulated PAT, sensor, and soft-sensor data), the MPC will choose the process settings in an optimal manner. This component of the optimization algorithm will bring improvements to the process in terms of disturbance robustness and waste reduction. The developed platform will be presented to potential users (pharmaceutical companies and equipment manufacturers) for critical review. Based on the received feedback, the proposed digital optimization platform will be redesigned. In that way, the usually very challenging transition from simulation studies to the industry environment will be simplified. The breakthrough innovations brought in this project are: (1) We will use sophisticated scientific approaches combining digital technology and optimization techniques to improve standard bioreactor operation. The bioreactor processes (suitable for the production of critical products, such as API and vaccines), will be improved in terms of process efficiency (shorter time and less waste) and product quality. (2) Digital optimization platform: The RCPE experience and expertise will be used to build a bridge between progressive science and real industry application. The transition between the simulation environment and industrial manufacturing lines will be simplified and accelerated. The developed solutions will ultimately bring improvements in terms of ecological sustainability and the local economy. The findings of this preliminary study will be used to awaken the interest of pharmaceutical companies in adopting novel digital techniques and to form a group of partners willing to integrate and verify the developed solutions at industry-scale manufacturing lines. Ultimately, this approach will pave the path toward increasing local production capabilities, mitigating supply chain problems, and enhancing the existing processes in terms of sustainability (especially in terms of waste reduction, shorter production time, and lower environmental footprint).

Endberichtkurzfassung

The project successfully integrated science-based methodologies with advanced digitalization techniques to develop an

optimization platform aimed at improving conventional bioreactor operating strategies. The technical goal was to establish a real-time adaptable optimization framework that would move away from empirically derived operating strategies and limited real-time adjustments toward a more systematic, model-based selection of production recipes and real-time process control. These objectives were fully achieved, delivering significant contributions to both the scientific community and industry.

Data from a state-of-the-art fed-batch bioprocess served as the foundation for model development. This dataset enabled the creation of a dynamic model that was seamlessly integrated into a digital twin structure, allowing for real-time simulations and optimization. The optimization addressed multiple objectives, such as profitability maximization and yield enhancement, achieving a 20% improvement in yield over traditional methods. This process enabled the systematic generation of different production recipes, each aligned with a specific objective, which could be used independently or serve as a benchmark for future optimizations.

Subsequently, online optimization algorithms, nonlinear model predictive control (MPC), and fault detection (FD) were developed to manage real-time disturbances, ensuring that processes remained on track to achieve the desired product concentration by the end of the batch. These algorithms were effective in mitigating up to 30% of investigated disturbances, significantly outperforming open-loop operations.

A digital optimization platform was conceptualized, incorporating feedback from experts in academia, equipment providers, and the pharmaceutical industry. The platform was refined and tested, with key insights gained regarding the need for real-time monitoring tools (process analytical technology and soft sensors) and regulatory considerations necessary for future implementation. The project's results were presented at international conferences and will be published in peer-reviewed journals. Additionally, a collaborative follow-up project, BIOCONTROL (FFG: 909772), involving a consortium of academic and industry partners, was launched to transfer and demonstrate the developed platform on real bioreactor setups.

Projektpartner

- Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH