

BỘ ĐÔI SỐ KẾT HỢP AI TRONG SẢN XUẤT SINH DƯỢC PHẨM

AI-COMBINED DIGITAL TWIN IN BIOPHARMACEUTICAL MANUFACTURING

Đoàn Thanh Xuân

Trường Cơ khí, Đại học Bách Khoa Hà Nội

TÓM TẮT

Sinh dược phẩm, bất kỳ sản phẩm dược phẩm nào được sản xuất, chiết xuất hoặc bán tổng hợp từ các nguồn sinh học, là công cụ không thể thiếu trong nghiên cứu và phát triển thuốc. Công nghệ khoa học đóng vai trò quan trọng trong sản xuất sinh dược phẩm, mang lại nhiều lợi ích từ tăng cường năng suất đến cải thiện chất lượng sản phẩm. Tổng quan này cập nhật những xu hướng ứng dụng tiên tiến của Bộ đôi số kết hợp AI trong lĩnh vực sản xuất sinh dược phẩm. Lĩnh vực này sẽ là trọng tâm của các tập đoàn dược phẩm lớn trong cuộc cách mạng công nghiệp 4.0.

Từ khóa: Bộ đôi số; Trí tuệ nhân tạo; Sinh dược phẩm; Sản xuất.

ABSTRACT

Biopharmaceuticals, any pharmaceutical drug product manufactured in, extracted from, or semisynthesized from biological sources, are indispensable tools in drug research and development. Scientific technology plays a crucial role in the production of sino-pharmaceuticals, bringing many benefits from increased productivity to improved product quality. This overview updates the advanced application trends of the AI-combined digital twin in the field of biopharmaceutical manufacturing. This sector will be the focus of major pharmaceutical corporations in the Industry 4.0 revolution.

Keywords: Digital twin; Artificial intelligence; Biopharmaceuticals; Manufacturing.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sản xuất sinh dược phẩm và ứng dụng khoa học công nghệ vào lĩnh vực này đóng vai trò vô cùng quan trọng trong y học hiện đại. Sinh dược phẩm, kết hợp giữa công nghệ sinh học và dược học, đã trở thành công cụ không thể thiếu trong nghiên cứu và phát triển thuốc.

Thị trường dược phẩm sinh học đã có sự phát triển đáng kể từ khi được phê duyệt lần đầu vào năm 1982. Cùng với đó, tiến bộ trong công nghệ sản xuất đã làm tăng độ chín muồi

khoa học. Ban đầu, quy trình sản xuất tập trung vào mở rộng và cải thiện năng suất. Thập kỷ 2000 chứng kiến những thay đổi pháp lý và Chất lượng theo thiết kế (Quality by Design), nhấn mạnh sự quan trọng của việc phát triển quy trình sản xuất đảm bảo chất lượng. Các công ty hiện tập trung vào quy trình nền tảng và tương tác chất lượng và điều kiện xử lý. Quy trình sản xuất ngày nay đặt ra tiêu chuẩn cao về hiệu suất, chất lượng và an toàn [1].

Công nghệ khoa học đóng vai trò quan trọng trong sản xuất sinh dược phẩm, mang lại 

nhiều lợi ích và cơ hội tiềm năng cho ngành công nghiệp này từ việc tăng cường năng suất đến cải thiện chất lượng sản phẩm. Sự tiên tiến trong các lĩnh vực như trí tuệ nhân tạo, in 3D, và blockchain đã tạo ra các giải pháp mới và giúp giải quyết các vấn đề phức tạp một cách hiệu quả hơn [2].

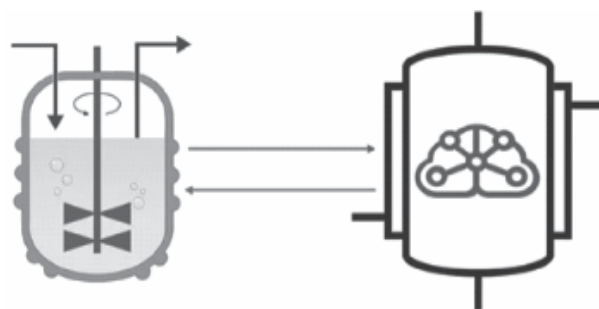
Trong bài viết này, chúng ta sẽ khám phá những ứng dụng tiên tiến của Bộ đôi số kết hợp AI trong ngành công nghiệp này để thấy rõ tầm ảnh hưởng của chúng đối với tương lai của sản xuất sinh được phẩm.

2. ỨNG DỤNG BỘ ĐÔI SỐ TRONG SẢN XUẤT SINH ĐƯỢC PHẨM

Bộ đôi số (Digital Twin – DT) là một mô phỏng ảo của một đối tượng hoặc hệ thống, được cấu thành bởi mô hình máy tính và dữ liệu thời gian thực [3]. DT nhận thông tin từ các cảm biến về các khía cạnh khác nhau của hệ thống vật lý và quy trình như nhiệt độ, mức độ nguyên liệu thô và sự tích lũy sản phẩm. Từ dữ liệu này, DT chạy các mô phỏng để nâng cao và tối ưu hóa quy trình, dự đoán kết quả cụ thể, đánh dấu các hành động cần thiết và hỗ trợ điều khiển quy trình vòng kín [4].

Trong ngành công nghiệp sản xuất sinh được phẩm, DT hoạt động ảo song song với các đối tác thế giới thực, mô phỏng nhiều quy trình đồng thời. Công nghệ đám mây cho phép DT hoạt động trong môi trường công nghiệp kiểm soát cao mà không cần kết nối vật lý giữa hệ thống và bộ điều khiển. DT có thể tổng hợp kết quả từ nhiều mô hình đang chạy đồng thời và hỗ trợ các quy trình tự giám sát, thích ứng với luồng thông tin đa chiều từ các cảm biến thiết bị hoặc quy trình (hình 1). DT cung cấp dữ liệu hoạt động liên quan, truyền đạt những hiểu biết cho nhân viên giám sát hoặc hệ thống, tạo ra

biểu diễn ảo chính xác hơn nhiều so với mô phỏng cổ điển.



Cảm biến ghi lại dữ liệu từ hệ thống trong thế giới thực (ví dụ: lò phản ứng sinh học trong đó thiết bị, nguyên liệu thô và con người tương tác với nhau)

Hệ thống phản ứng sinh học ảo (song sinh kỹ thuật số) nhận dữ liệu từ cảm biến và các công cụ phân tích được kết nối với hệ thống vật lý. AI sử dụng thông tin đó để mô hình hóa động lực học của hệ thống vật lý và dự đoán kết quả của quá trình

Hình 1. Bộ đôi số là mô hình ảo của một đối tượng hoặc quy trình (AI = trí tuệ nhân tạo).

Trong phát triển ban đầu của mô hình số hóa, dữ liệu ban đầu từ hệ thống vật lý tạo ra một “bản sao mạng” (cybercopy). Tùy theo mức độ kết nối thời gian thực, có ba loại mô hình số hóa: (i) không kết nối trong thời gian thực (bản sao mạng là mô hình tĩnh của hệ thống vật lý, không cập nhật dữ liệu thời gian thực; hữu ích trong phát triển thuốc và thiết bị y tế); (ii) kết nối một chiều (cập nhật liên tục thông tin thời gian thực, mô phỏng các điều kiện thực tế; hữu ích cho công nghệ phân tích quá trình (Process Analytical Technology), giám sát và điều khiển từ xa); (iii) kết nối toàn phần (kết nối hai chiều, hỗ trợ hệ thống sản xuất vật lý bằng cập nhật thời gian thực, điều khiển vòng kín thông minh; Sản phẩm được sản xuất đúng cách qua giám sát liên tục). DT là ví dụ của mô hình kết nối toàn phần, cho phép triển khai trong cuộc cách mạng công nghiệp 4.0 với Internet vạn vật (Internet of Things), điện toán đám mây và AI (trí tuệ nhân tạo).

3. VAI TRÒ CỦA TRÍ TUỆ NHÂN TẠO TRONG HỖ TRỢ BỘ ĐÔI SỐ

Mặc dù ngành AI ra đời vào những năm 1950, nhưng chỉ gần đây các công nghệ mới đủ mạnh để hỗ trợ nó. AI thu hút sự chú ý trong giới học thuật và kinh doanh, và xã hội đang nhanh chóng áp dụng AI. Trong quá khứ, lĩnh vực AI đã gặp trở ngại do hạn chế về sức mạnh tính toán vào những năm 1970 (sự ra đời của máy tính cá nhân đã khắc phục điều này) và do hạn chế về không gian lưu trữ và tốc độ xử lý vào những năm 1990, nhưng công nghệ đám mây đã khắc phục những vấn đề này. Hiện nay, các ứng dụng AI đã nổi bật trong nhiều lĩnh vực như sinh học, với AlphaFold của DeepMind và GPT-4. AI giúp nhận dạng mẫu, dự đoán kết quả, phân tích dữ liệu, và xử lý hình ảnh trong y học và các ngành công nghiệp khác. Tuy nhiên, con người vẫn cần thiết để đào tạo và đảm bảo AI được áp dụng đúng cách. AI hiện hỗ trợ chuyển đổi dữ liệu thành sự hiểu biết toàn diện, cung cấp giải pháp cho nhiều thách thức từ lâu [5].

Ngày nay, các công nghệ đã phát triển đến mức DT được hỗ trợ bởi AI sẽ tránh được các hạn chế của phương pháp phân tích truyền thống, gồm kết quả kém do thói quen và thiên vị của con người. Ngoài việc hiểu sâu từ dữ liệu trong cơ sở dữ liệu lớn, DT cung cấp lý luận sáng tạo từ các nguồn không trực quan. AI hỗ trợ DT phân tích phản thực nhanh, cung cấp câu trả lời cho các tình huống giả định trong thời gian thực, như dự đoán kết quả nếu một hành động khác được thực hiện hoặc đề xuất hành động dựa trên giá trị đo lường khác. Các giá trị giả định nhanh chóng bảo vệ giải pháp quy trình trước khi thay đổi vật lý, đồng thời giúp xác định sự kiện nhân quả. Phân tích phản thực là công cụ mạnh mẽ cải thiện hiểu biết về hệ thống và giải pháp mô hình.

DT được hỗ trợ bởi AI có nhiều chức năng và ứng dụng, kể cả trong chẩn đoán y tế và sản xuất các chế phẩm sinh học. Chúng phục vụ phân tích mô tả bằng cách thu thập và báo cáo dữ liệu quá khứ, phân tích chẩn đoán để làm sáng tỏ mối quan hệ dữ liệu và nguyên nhân, và phân tích dự đoán để dự báo hành động. Ở dạng tiên tiến, mô hình này cung cấp kiểm soát hệ thống vòng kín bằng cách thực hiện thay đổi để duy trì quy trình mong muốn. Một DT được hỗ trợ bởi AI trong vòng điều khiển chỉ hành động dựa trên các biến số xác định trong mạng hệ thống.

Nếu thuật toán là động cơ trong mô hình AI, thì dữ liệu là nhiên liệu, và hiệu suất của nó phụ thuộc vào số lượng và chất lượng. Trong sản xuất thuốc, dữ liệu được tạo ra từ nhiều nguồn khác nhau. Các tiến bộ trong giám sát quy trình, bao gồm phân tích mới và cảm biến thời gian thực, đang nâng cao hiểu biết về quy trình sinh học [6, 7]. Các lĩnh vực "-omics" [ví dụ: bao gồm nghiên cứu gene và chức năng gene (genomics), nghiên cứu protein và chức năng protein (proteomics), nghiên cứu hóa chỉ tế bào (metabolomics)] cũng đóng góp tương tự [8, 9]. Các nhà sản xuất dược phẩm hiện tạo ra hàng petabyte dữ liệu mỗi năm, nhưng nhiều dữ liệu này thường không được sử dụng, dẫn đến mất cơ hội hiểu biết sâu hơn về quy trình và sản phẩm.

Xu hướng này đang thay đổi khi các tiến bộ trong khoa học dữ liệu và công nghệ đám mây giúp đảm bảo chất lượng và sẵn có của dữ liệu. Khoa học dữ liệu hiện đại kết hợp toán học, thống kê, lập trình và AI để quản lý dữ liệu hiệu quả [10-12]. Khái niệm "chú ý dữ liệu" (data intentionality) đề xuất rằng cơ chế tạo và quản lý dữ liệu nên được thiết kế để phục vụ trực tiếp cho các mô hình trí tuệ nhân tạo, thay vì chỉ để phân tích thủ công và khám phá

giải pháp. Ngoài ra, Internet of Things (IoT) kết nối các đối tượng vật lý với công nghệ đám mây, cho phép truyền tải dữ liệu an toàn, lưu trữ "big-data" và tính toán song song không giới hạn. Do đó, các kỹ thuật đa biến được áp dụng vào các tập dữ liệu lớn để tạo ra các bản sao ảo của các hệ thống vật lý đã tạo ra dữ liệu.

Kiến thức tổng hợp trong ngành công nghiệp dược phẩm đòi hỏi xử lý dữ liệu tiên tiến để phát hiện, phát triển, sản xuất thuốc và giám sát thử nghiệm lâm sàng. Trước đây, nghiên cứu dược phẩm thường dựa vào các mô hình đơn giản hóa trong phòng thí nghiệm để giảm biến động kết quả. Tuy nhiên, các cơ quan quản lý hiện nay khuyến khích ngành dược phẩm tiếp cận với sự phức tạp thực tế bằng cách sử dụng khoa học tiên tiến, đối mặt với sự biến động và phức tạp tự nhiên của sản phẩm sinh học, quy trình sản xuất và các hệ thống liên quan [13].

Ngày nay, trí tuệ nhân tạo (AI) cho phép đánh giá biến động và phức tạp như các thông số tự nhiên của một phương trình công suất [14]. Kiến thức tổng hợp từ AI giúp máy móc phân tích lượng lớn dữ liệu, nhận diện mẫu, học hỏi và đưa ra các kết luận hoặc dự đoán mà con người không thể tưởng tượng được. Bằng cách loại bỏ cách tiếp cận đơn biến cũ, chúng ta có thể làm việc với thực tế phức tạp thông qua phân tích AI trên lượng dữ liệu lớn thu thập trong suốt vòng đời của sản phẩm thuốc.

Quá trình sản xuất sinh học phức tạp do nhiều biến thể xuất hiện trong quá trình và sự tương tác giữa các biến thể đó cùng với các vấn đề về thành phần bên ngoài cần thiết. Điều này khiến việc thiết lập cơ sở hạ tầng quản lý chính xác và mạnh mẽ cho kiểm soát phân tích trở nên khó khăn. AI sẽ đóng vai trò quan trọng trong việc giải quyết vấn đề này, và IoT là công cụ lý tưởng để kết nối dữ liệu thế giới vật lý

hiện đại từ giám sát trực tuyến với khả năng lưu trữ và xử lý dữ liệu không giới hạn trên đám mây.

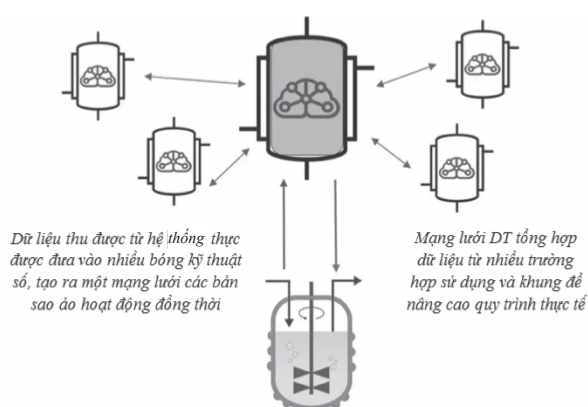
Trí tuệ nhân tạo (AI) trong chu kỳ sản phẩm có thể giúp xuất sắc trong các lĩnh vực riêng lẻ nhưng đôi khi hạn chế việc đánh giá các ảnh hưởng rộng lớn hơn. Nhiều nhà khoa học đánh giá cao AI trong lĩnh vực của họ nhưng chưa nhận thức hết phạm vi ứng dụng rộng lớn của nó trong ngành dược phẩm, từ khám phá mục tiêu đến giám sát sau tiếp thị [15]. Ví dụ, trong quá trình khám phá và phát triển sản phẩm, AI đã cải thiện việc thiết kế thí nghiệm (DoE) dựa trên toàn bộ phạm vi các tham số ảnh hưởng đến tính chất sinh học hóa học của các hệ thống đang được nghiên cứu. Trong phát triển quy trình, AI đang tăng cường phân tích DT của dữ liệu không đồng nhất từ nhiều công cụ phân tích và đầu dò, cho phép mô phỏng đa tham số [16, 17].

Trong quá trình xác nhận quy trình, các nhà khoa học phải phát triển hiểu biết sâu rộng về độ chính xác và hiệu quả của phương pháp phân tích của họ. Từ thiết kế quy trình (Process Design) đến chứng nhận quy trình (Process Qualification) và xác nhận quy trình tiếp tục (Continued Process Verification), AI cung cấp các công cụ mạnh mẽ cho phân tích đa biến hỗ trợ giám sát và điều khiển quy trình thời gian thực [18].

Các nhà khoa học đảm bảo chất lượng/ kiểm soát chất lượng Quality Assurance/ Quality Control đang sử dụng AI để khám phá và hiểu các đặc điểm chất lượng quan trọng (Critical Quality Attributes) và tham số quy trình (Critical Process Parameters), phát triển kế hoạch kiểm soát chất lượng (Quality Control Plans), duy trì sổ ghi chép thí nghiệm điện tử (Electronic Laboratory Notebooks) và bảng

điều khiển hệ thống quản lý thông tin phòng thí nghiệm (Laboratory Information-Management System), cũng như hỗ trợ giảm thiểu và phân phối dữ liệu mới. Các DT kích hoạt bởi AI đang cải thiện hoạt động sản xuất, giúp tạo ra các lô hàng tối ưu bằng cách phân tích và thực hiện dựa trên dữ liệu quy trình thời gian thực và tương tác với dữ liệu lịch sử. Vì các DT là bản sao số của quy trình sản xuất vật lý, chúng là công cụ lý tưởng để điều tra và đánh giá quy trình mà không ảnh hưởng đến chúng. Khả năng này giúp mô phỏng điều kiện và sự kiện, dự đoán tình huống không mong muốn và đề xuất kết quả đa biến, tối ưu hóa sản xuất sản phẩm chất lượng cao.

Mặc dù việc áp dụng AI cho dữ liệu lịch sử mang lại nhiều lợi ích, nhưng tiềm năng lớn hơn sẽ xuất hiện khi kiến thức đó được quản lý theo thời gian thực. Để thực hiện chiến lược này, cần có các cơ chế phù hợp (như DT được hỗ trợ bởi AI) để đảm bảo trao đổi thông tin song phương ổn định giữa thế giới vật lý và ảo. Chúng ta cũng cần tránh tạo ra các ngăn xếp kiến thức mới bằng cách duy trì các DT không liên kết với nhau. Chỉ khi các quy trình ngang hoặc dọc được kết nối, ta mới có thể phát hiện ra sự phức tạp trong các hoạt động dọc trong cùng một đơn vị hoặc mạng lưới (Hình 2).



Hình 2. DT có thể được cấu hình theo nhiều cách, bao gồm cả một phần của mạng

Kể từ khi insulin sinh tổng hợp Humulin U-100 ra đời vào năm 1982, ngành dược phẩm sinh học đã phát triển đáng kể trong cả sản phẩm và công nghệ sản xuất. Có nhiều tiến bộ trong kỹ thuật dòng tế bào, nuôi cấy tế bào, kiểm soát và phân tích quy trình. Tuy nhiên, dữ liệu quy trình sinh học phức tạp và có tính đa chiều (do sự tương tác của nhiều biến) gây khó khăn cho việc tiêu chuẩn hóa và sử dụng các kỹ thuật cổ điển. Các tiến bộ trong giám sát và phân tích quy trình, tự động hóa, khoa học dữ liệu và phân tích đa biến đã giúp xử lý lượng dữ liệu lớn và đa dạng. Sự tiêu chuẩn hóa và học máy (Machine Learning) hứa hẹn giúp mô phỏng và giải quyết các khó khăn trong quy trình sinh học [19, 20].

Trong quy trình sản xuất lô truyền thống, các dược chất (Active Pharmaceutical Ingredients) được sản xuất theo từng bước không liên tục, có thể diễn ra vào các thời điểm và địa điểm khác nhau. Trái lại, quy trình sản xuất liên tục (Continuous Manufacturing – CM) diễn ra liên tục, không gián đoạn với việc nạp vật liệu và xả sản phẩm đồng thời. CM phức tạp và cần hệ thống kiểm soát động tiên tiến để giám sát và tương tác với thiết bị và sản phẩm theo thời gian thực. Ví dụ, việc kiểm soát liều lượng vật liệu khởi đầu như môi trường nuôi cấy phải tương ứng với lượng tiêu thụ trong quá trình. CM của thuốc phân tử nhỏ đã phổ biến từ lâu, và trong thập kỷ vừa qua, một số công ty dược phẩm sinh học đã triển khai bể lọc tuần hoàn để hỗ trợ sản xuất liên tục.

DT có thể cải thiện quá trình lọc tuần hoàn và các bước tiếp theo khác bằng cách đề xuất hoặc thậm chí điều chỉnh tốc độ bơm để giảm thiểu số chu kỳ cần thiết. Roche và Biogen đã sử dụng các hoạt động liên tục và đang có các báo cáo về CM cho cả quy trình thượng nguồn và hạ nguồn [21]. Những phát

triển như vậy làm tăng triển vọng về CM tích hợp, từ đầu đến cuối cho khối lượng nhỏ của một số liệu pháp tiên tiến và khối lượng lớn các thuốc sinh học có nguồn gốc protein [22, 23].

4. KẾT LUẬN

Các tiến bộ trong giám sát quy trình, khả năng truy cập dữ liệu và sức mạnh tính toán đang thúc đẩy sự phát triển của các mô hình hỗ trợ bởi AI và sự dân chủ hóa công nghệ này. Các mô hình bộ đôi số (DTs) có thể nhanh chóng giảm thiểu sự phức tạp của các phép đo trong các hoạt động sản xuất sinh dược phẩm, đưa ra các kết luận có thể thực hiện được. Khi được đào tạo bởi các chuyên gia có kiến thức chuyên môn, các DTs có thể giúp sản xuất các lô sinh dược phẩm dưới điều kiện tối ưu một cách liên tục mà không cần sự chú ý của người vận hành. Hiểu biết, phát triển và kiểm soát quy trình sinh học đang cải thiện đáng kể nhờ việc triển khai các DTs có hỗ trợ của AI trong ngành công nghiệp dược phẩm. Đây là lĩnh vực sẽ được các tập đoàn dược phẩm lớn tập trung khai thác trong cuộc cách mạng công nghiệp 4.0. ❖

Ngày nhận bài: **23/5/2024**

Ngày phản biện: **27/6/2024**

Tài liệu tham khảo:

- [1]. Alana C Szkodny, Kelvin H Lee. *Biopharmaceutical manufacturing: Historical perspectives and future directions*. Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. 13: 141-165 (2022).
- [2]. i-Pharm. The role of technology in pharmaceuticals. <https://www.i-pharmconsulting.com/blog/the-role-of-technology-in-pharmaceuticals/> (2023) (accessed on June 11, 2024).
- [3]. Liu X, Jiang D, Tao B, Xiang F, Jiang G, Sun Y, Kong J, Li G. *Systematic review of digital twin about physical entities, virtual models, twin data, and applications*. Advanced Engineering Informatics. 55: 101876 (2023).
- [4]. Attaran M, Celik BG. *Digital twin: benefits, use cases, challenges, and opportunities*. Decision Analytics Journal. 6: 100165 (2023).
- [5]. Manzano T, Whitford W. *AI applications for multivariate control in drug manufacturing. A Handbook of Artificial Intelligence in Drug Delivery*. Philip A, et al., eds. Elsevier: Amsterdam, Netherlands (2023).
- [6]. Iyer MS, Pal A, Venkatesh KV. *A systems biology approach to disentangle the direct and indirect effects of global transcription factors on gene expression in Escherichia coli*. Microbiology Spectrum. 11(2): e02101-22 (2023).
- [7]. Corredor C, Stephanie A K, Kyle Mc, Gregory L, Nobel V, Matthew R, Douglas B. *Process Analytical Technologies (PAT) applications for upstream biologics*. American Pharmaceutical Review (2022). <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/585192-Process-Analytical-Technologies-PAT-Applications-for-Upstream-Biologics/> (accessed on June 11, 2024).
- [8]. Farouk F, Hathout R, Elkady E. *Resolving analytical challenges in pharmaceutical process monitoring using multivariate analysis methods: applications in process understanding, control, and improvement*. Spectroscopy 38(3): 22-29 (2023).
- [9]. Gerzon G, Sheng Y, Kirkitadze M. *Process Analytical Technologies – Advances in bioprocess integration and future perspectives*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 207: 114379 (2022).
- [10]. Han H, Trimi S. *Towards a data science platform for improving SME collaboration through Industry 4.0 technologies*. Technological Forecasting and Social Change. 174, 2022: 121242.
- [11]. Shi Y. *Advances in Big Data Analytics: Theory, Algorithms, and Practices*. Springer Nature: Singapore (2022).

- [12]. Wang J, Xu C, Zhang J, Zhong R. *Big data analytics for intelligent manufacturing systems: A review*. Journal of Manufacturing System. 62: 738-752 (2022).
- [13]. ICH Q8(R2). *Pharmaceutical Development*. European Medicines Agency: Amsterdam, Netherlands (2017); <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q8-r2-pharmaceutical-development-scientific-guideline> (accessed June 11, 2024).
- [14]. Mozaffar M, Liao S, Xie X, Saha S, Park C, Cao J, Liu WK, Gan Z. *Mechanistic artificial intelligence (Mechanistic-AI) for modeling, design, and control of advanced manufacturing processes: Current state and perspectives*. Journal of Materials Processing Technology. 302: 117485 (2022).
- [15]. Bhattamisra SK, Banerjee P, Gupta P, Mayuren J, Patra S, Candasamy M. *Artificial intelligence in pharmaceutical and healthcare research*. Big Data and Cognitive Computing. 7(1): 10 (2023).
- [16]. Zhihan LV, Chen D, Feng H, Wei W, Lv H. *Artificial intelligence in underwater digital twins sensor networks*. ACM Transactions on Sensor Networks. 18(3): 1-27 (2022).
- [17]. Osamy W, Khedr AM, Salim A, AlAli AI, El-Sawy AA. *Recent studies utilizing artificial intelligence techniques for solving data collection, aggregation and dissemination challenges in wireless sensor networks: A review*. Electronics. 11(3): 313 (2022).
- [18]. Ondracka A, Gasset A, García-Ortega X, Hubmayr D, van Wijngaarden J, Montesinos-Seguí JL, Francisco V, Manzano T. *CPV of the future: AI-powered continued process verification for bioreactor processes*. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 77(3): 146-165 (2023).
- [19]. Udugama IA, Lopez PC, Gargalo CL, Li X, Bayer C, Gernaey KV. *Digital Twin in biomanufacturing: challenges and opportunities towards its implementation*. Systems Microbiology and Biomanufacturing. 1: 257-274 (2021).
- [20]. Alavijeh MK, Baker I, Lee YY, Gras SL. *Digitally enabled approaches for the scale-up of mammalian cell bioreactors*. Digital Chemical Engineering. 4: 100040 (2022).
- [21]. Ramos I, Sharda N, Villafana R, Hill Byrne K, Cai K, Pezzini J, Coffman J. *Fully integrated downstream process to enable next-generation manufacturing*. Biotechnology and Bioengineering. 120(7): 1869-1881 (2023).
- [22]. Schwarz H, Gomis Fons J, Isaksson M, Scheffel J, Andersson N, Andersson A, Castan A, Solbrand A, Hober S, Nilsson B, Chotteau, V. *Integrated continuous biomanufacturing on pilot scale for acid-sensitive monoclonal antibodies*. Biotechnology and Bioengineering. 119(8): 2152-2166 (2022).
- [23]. Final Conference Program. *Integrated Continuous Biomanufacturing V: Back to Barcelona – Progress & Potential of ICB*. Engineering Conferences International: Sitges, Spain, 9-13 October 2022. <https://engconf.us/conferences/biotechnology/integrated-continuous-biomanufacturing-v> (accessed June 11, 2024).