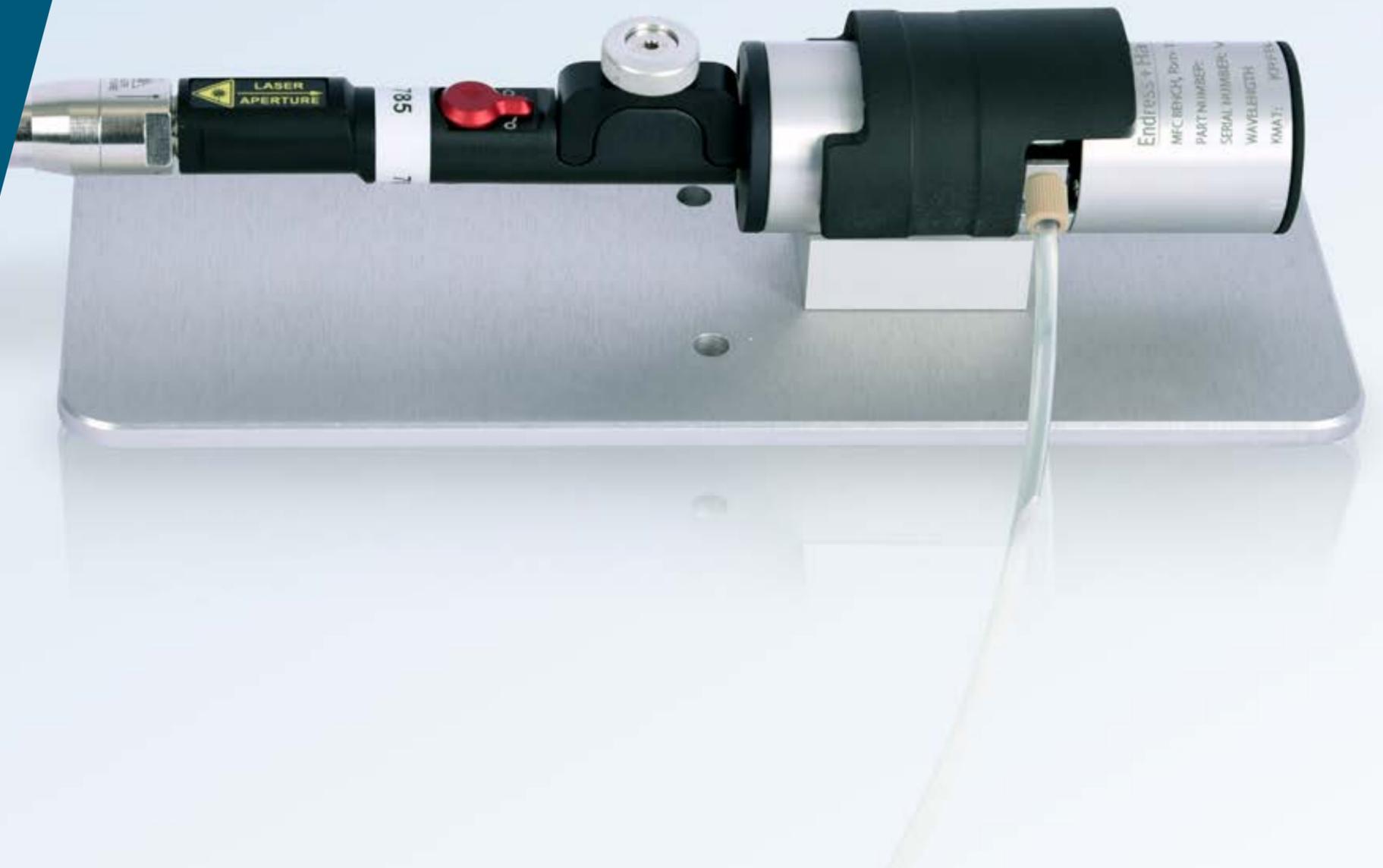


# Echtzeit-Einblicke und Kontrolle für Downstream-Bioprozesse

Präzise Hochgeschwindigkeitsmessung  
kleiner Probenmengen mit der Raman  
Flow Assembly



## Raman Flow Assembly

Optimiert für Downstream-Anlagenprozesse

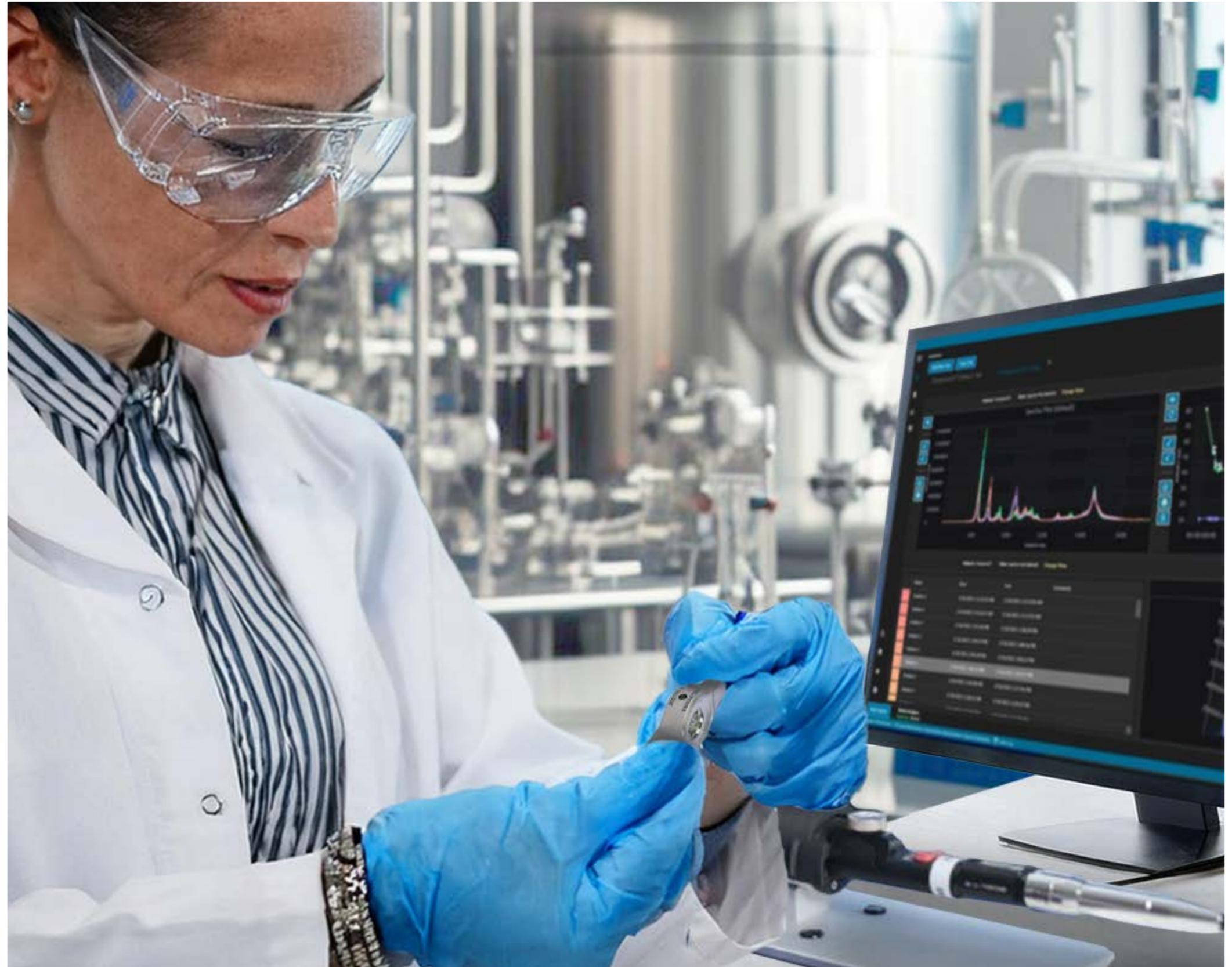
Die Raman Flow Assembly bringt die Inline-Raman-Spektroskopie-Messung in den Downstream-Bereich der Bioprozesstechnik.

Es handelt sich um ein äußerst anpassungsfähiges *In-situ*-System zur Untersuchung von Proben direkt in Downstream-Prozessströmen, das den Bedarf an Offline-Messungen reduziert.

Die Raman Flow Assembly bietet darüber hinaus eine verbesserte Signalerzeugung bei gleichzeitiger genauer Überwachung des Materials in einem Fließpfad.

Zu den Komponenten gehören:

- **Micro Flow Bench:** Die Flow Bench verfügt über eine wiederverwendbare Optik, die mit einer Rxn-10-Sonde verbunden ist, die keinen Produktkontakt hat und auf bestimmte Flow Cell- und Probenbedingungen abgestimmt ist.
- **Micro Flow Cell:** Die Flow Bench enthält eine Flow Cell und ermöglicht den Durchfluss der Probe. Die Flow Cell kann mit einem zugelassenen Verfahren sterilisiert und nach Gebrauch entweder wiederverwendet oder entsorgt werden.





# Micro Flow Bench

Eine robuste Probenahmeplattform für schnelle Zusammensetzungsmessungen in Downstream-Prozessen

Die Micro Flow Bench ist die nicht benetzte Komponente des Raman Flow Assembly-Systems, das als optimierte Raman-Schnittstelle für Downstream-Bioprozesse dient. Es enthält die Micro Flow Cell und wird an die Mehrzweck-Raman-Sonde Rxn-10 angeschlossen, wodurch Flexibilität bei der Prozessentwicklung gewährleistet ist.

Die Flow Bench sorgt für eine erhebliche Signalverstärkung und Rauschunterdrückung und ermöglicht damit eine niedrigere Nachweisgrenze (LOD) und Quantifizierung (LOQ). Diese Verbesserung ermöglicht eine schnellere Raman-Datenerfassung und gewährleistet die für die Downstream-Zusammensetzungsanalyse erforderlichen schnellen Reaktionszeiten.



Raman Micro Flow Bench

**Die Micro Flow Bench bietet eine sichere Schnittstelle für die Micro Flow Cell und dient als nicht benetzter Teil der Raman Flow Assembly.**

## Highlights:

- Wird anschlussfertig für die Rxn-10-Sonde in Benchtopy-Position geliefert (andere Montageoptionen verfügbar)
- Entwickelt für Durchfluss- und Downstream-Anwendungen, um die Analyse von flüssigem Material ohne Unterbrechung des Flusses zu ermöglichen
- Verfügt über eine Verstärkungsoption, die eine 3- bis 4-mal bessere Signalverstärkung als herkömmliche
- Immersionsoptiken in nicht trübem Material bietet\*
- Nutzt die internen Geometrien der Micro Flow Cell, um das gesamte Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wodurch eine schnellere Probenahmezeit oder eine niedrigere Nachweisgrenze ermöglicht wird
- Wird werkseitig für eine spezifische Micro Flow Cell und die Anwendung basierend auf der Dicke des Flüssigkeitspfads und/oder dem Brechungsindex der Proben eingestellt

\* Das Ausmaß der Verbesserung wird durch systemspezifische Variablen bestimmt

# Micro Flow Cell

Optimiert für Downstream-Volumen und Durchflussgeschwindigkeiten mit einem sterilisierbaren, vielseitigen Design

Die Raman Micro Flow Cell wurde entwickelt, um die einzigartigen Anforderungen der Downstream-Bioprozesse zu erfüllen. Dazu liefert sie zuverlässige *In-situ*-Zusammensetzungsmessungen in Echtzeit.

Dieses innovative Gerät lässt sich nahtlos in die Flow-Bench-Komponente der Raman Flow Assembly integrieren und verwendet biokompatible Materialien, die für die Entwicklung von Bioprocessen im Labormaßstab optimiert sind. Seine versiegelte, feste Fokussierung gewährleistet eine langfristige Messstabilität und eine überlegene Signalleistung ohne bewegliche Teile..

Die Micro Flow Cell ermöglicht eine Vielzahl dynamischer Prozessparameter und Probenwechsel bei der Entwicklung von Bioprocessen im Labormaßstab. Sie bietet sowohl Flexibilität als auch Effizienz und kann nach dem Gebrauch leicht gereinigt, sterilisiert und wiederverwendet oder entsorgt werden.



Raman Micro Flow Cell

**Die innovative Micro Flow Cell dient als benetzter Teil der Raman Flow Assembly und ist mit der Micro Flow Bench kompatibel. Sie sorgt für langfristige Messstabilität und überlegene Signalleistung.**

## Highlights:

- Mit versiegelter, fester Fokussierung ohne bewegliche Teile für eine langfristige Messstabilität und überlegene Signalleistung
- Lässt sich direkt in Anwendungen integrieren, bei denen statische Proben nicht bevorzugt werden, und berücksichtigt dynamische Prozessparameter und Probenänderungen (wie Fluoreszenzabfall oder Erwärmung)
- Ausgelegt für die Erzeugung einer laminaren Strömung innerhalb eines breiten Spektrums von Volumenströmen, Drücken, Rohrdurchmessern und Anschlussoptionen
- Standardmäßig ASME BPE SF4 biokompatibel und kann zur Wiederverwendung gereinigt und sterilisiert oder nach dem Gebrauch entsorgt werden

# Die Vorteile auf einen Blick

## Optimierte Überwachung und Steuerung der Downstream-Betriebsabläufe

Die Raman Flow Assembly von Endress+Hauser ist für Wissenschaftler und Ingenieure im Bereich der Entwicklungsprozess-Analysetechnologie (PAT) in biopharmazeutischen Entwicklungslabors konzipiert.

Sie bietet Messungen der Zusammensetzung mit mehreren Attributen und einer deutlichen Verstärkung des Raman-Signals und ermöglicht Geschwindigkeitssteigerungen und niedrigere Nachweisgrenzen.

Indem es Raman-Messungen in Echtzeit in eine Vielzahl nachgelagerte Prozesse integriert, optimiert das System die Prozesseffizienz und den Ertrag.

### Vereinfachter Workflow und höhere Prozesseffizienz

Flexibilität, Flow Cells jederzeit auszutauschen, ohne den Prozess oder die Sterilität zu beeinträchtigen



### Genau und zuverlässige Downstream-Messung

Ermöglicht niedrigere Nachweisgrenzen durch die Verstärkung des Raman-Signals



### Downstream-Prozesstransparenz

Wertvolle Einblicke in Prozesse und Kontrolle über Downstream-Bioprozessabläufe



### Kontinuierliche Messungen in Echtzeit

Liefert rund um die Uhr sofortige Messwerte mit hoher Empfindlichkeit für Durchflussgeschwindigkeiten im Entwicklungsmaßstab



### Geringere Kosten und bessere Ergebnisse

Senkt die Kosten für Downstream-Prozesse und führt zu sicheren Behandlungsergebnissen für Patienten



### Nahtlose Skalierbarkeit

Lässt sich einfach mit einem Raman-Rxn-Analysator und einer Rxn-10-Sonde verbinden und gewährleistet Übertragbarkeit bei Verwendung mit dem zugehörigen Kalibrierungs- und Verifizierungskit



# Herausforderungen in Life Sciences

## Bewältigung analytischer Herausforderungen in Downstream-Bioprozessen

In der Downstream-Phase von Bioprocessen ist die Isolierung und Reinigung des Zielmoleküls aus dem Reaktionsgemisch entscheidend für die Aufrechterhaltung der Produktqualität. Jeder Schritt in dieser Phase muss sorgfältig ausgeführt werden, um sicherzustellen, dass das Endprodukt strengen Qualitätsstandards entspricht. Bei Downstream-Bioprocessen entstehen jedoch einzigartige Herausforderungen, die die damit verbundenen Aufgaben erschweren.

Während Upstream-Anwendungen weitgehend PAT-Lösungen übernommen haben, müssen Downstream-Anwendungen noch einen Rückstand aufholen. Die zunehmende Komplexität der Reinigungsschritte, die durch intensivierte Upstream-Prozesse vorangetrieben wird, unterstreicht den Bedarf an innovativen Lösungen bei Downstream-Bioprocessen.

Diese Komplexität hat nicht nur die Bearbeitungszeit verlängert, sondern sorgt auch für dramatische Kostensteigerungen, was sie zu einer erheblichen Hürde für die Branche macht.

### Probleme mit aktuellen Downstream-Analysen

- Extraktiv
- Langsame Reaktionszeit
- Zu geringe nominale Bandbreite
- Hintergrundstörungen
- Genauigkeitsprobleme / nichtlineare Effekte
- Mangelnde Stabilität
- Mangelnde Spezifität
- Hardware-Komplexität bei cGMP
- Fehlende Automatisierungsunterstützung



### Anforderungen an die Downstream-Analyse:

- Hochempfindliche Messung kleiner Volumen
- Verbesserte Signalgenerierung bei gleichzeitiger genauer Überwachung von Proben in einem Durchflusspfad
- Echtzeitüberwachung für die Qualitätskontrolle
- Kompatibilität mit Standardsterilisationsprotokollen
- Nicht-invasive Verfahren zur Aufrechterhaltung der Sterilität
- Schnelle und einfache Kalibrierung und Verifizierung
- Einhaltung der Regularien und cGMP-Standards
- Zuverlässiger Technologietransfer vom Labor zur Produktion

### Die Lösung von Endress+Hauser

Die **Raman Flow Assembly** bewältigt Herausforderungen bei der Messung von Downstream-Bioprocessen, indem sie reduzierte Volumen und kürzere Zykluszeiten effizient handhabt. Sie optimiert die Raman-Datenerfassung für Proben mit geringer Trübung und geringem Volumen und gewährleistet hochempfindliche Messungen und Echtzeitüberwachung. Die Raman Flow Assembly unterstützt nicht-invasive Anwendungen und gewährleistet Sterilität und die Einhaltung der cGMP-Standards. Sie ist auch so konzipiert, dass sie einen nahtlosen Transfer vom Labor zur Produktion ermöglicht.

# Anwendungen in Life Sciences

## Raman-basierte Prozessanalyse und -steuerung für Downstream-Bioprozesse

Das Raman Flow Assembly System ist ideal für Durchflussgeschwindigkeiten im Entwicklungsmaßstab geeignet und ermöglicht Echtzeitüberwachung, schnelle Prozessoptimierung und strenge Prozesskontrolle für die Chromatographie und weitere Downstream-Bioprozesse.

Dieses System eignet sich auch für den Einsatz in Midstream-Anwendungen zur Analytüberwachung im Permeat.

### Zu den Downstream-Anwendungen gehören:

- Aggregation
- Proteinkristallisation
- Formelstabilität
- Produktkritische Qualitätsattribute (cQas)
- Proteinkonzentration
- Pufferhilfsstoffe



### Die Aufgabe des Benutzers

Echtzeit-Messung der chemischen Zusammensetzung nachgeschalteter Bioprozesse, wie beispielsweise:

- Chromatographie
- Ultrafiltration/Diafiltration
- Pufferaufbereitung
- Endprodukt

Plus zusätzliche durchflussbasierte Anwendungen, wie:

- Permeat aus der Perfusion
- Hochdurchsatz-Proben-Screening

### Die Lösung von Endress+Hauser

Die **Raman Flow Assembly** misst präzise und in Echtzeit einen kritischen Downstream-Prozessparameter, die chemische Zusammensetzung, um die Qualität des Zielproteins sicherzustellen, während gleichzeitig Aggregationen effektiv überwacht werden. Durch die Kombination praktischer Verfahren mit schneller, präziser Analyse hilft die Raman Flow Assembly Wissenschaftlern, biologische Substanzen in der Downstream-Phase schneller und sicherer zu erforschen, was zu effektiveren Behandlungsergebnissen führt.

>

# Raman-Spektroskopie

Aufschlussreiche Einblicke in die molekularen Abläufe

## Technologieübersicht

Die Raman-Spektroskopie nutzt sichtbares oder nahinfrarotes Licht und liefert detaillierte Informationen über Molekülschwingungen. Wenn Licht mit diesen Schwingungen interagiert, wird es unelastisch gestreut, was zu einem einzigartigen „molekularen Fingerabdruck“ führt. Diese leistungsstarke Technologie ermöglicht die Identifizierung, Quantifizierung und Überwachung spezifischer chemischer Verbindungen.

Die Raman-Spektroskopie, die traditionell in Laborumgebungen eingesetzt wurde, hat sich inzwischen zu einer entscheidenden Lösung mithilfe der Prozessanalysetechnologie (PAT) bei biopharmazeutischen Prozessen entwickelt.

Dies sind die Gründe:

- **Messungen in Echtzeit** – Die Raman-Technologie liefert *In-situ*-Messungen während verschiedener Verarbeitungsvorgänge von Bioprozessen.
- **Unempfindlichkeit gegen Wasser** – Im Gegensatz zu anderen Verfahren bleiben Raman-Messungen auch in wässrigen Umgebungen genau, sodass sie sich für eine Vielzahl von Bioprozessanwendungen eignen.
- **Spezifität** – Das Raman-Verfahren kann zwischen verschiedenen Molekülen unterscheiden, auch wenn es sich um ähnliche Strukturen handelt, und ermöglicht damit eine präzise Analyse komplexer Mischungen in Bioprozessen.
- **Inline-Probenahme** – Direkt in Bioreaktoren oder Fließwege eingesetzt, kann eine einzelne Sonde gleichzeitig mehrere Parameter und Qualitätsindikatoren messen, ohne den Prozess zu unterbrechen.

## Raman-Technologie veranschaulicht

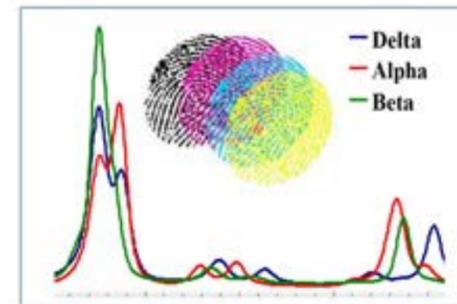
- Laserlicht einer bestimmten Wellenlänge interagiert mit Molekülen, wodurch es zu einer Streuung kommt.
- 1 Photon von  $10^8$  Photonen ist aufgrund einer spezifischen Energieübertragung (Raman-Verschiebung) frequenzverschoben
- Das Ergebnis: Bestimmte Photonen ermöglichen die Identifizierung und Quantifizierung von Materialien (Lösungen, Produkte, Substrat)



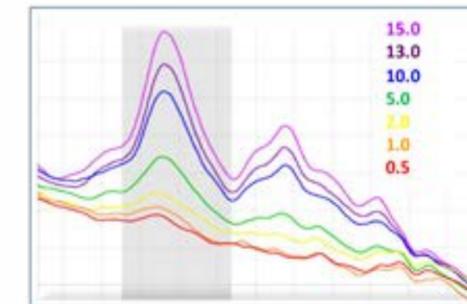
Das gesammelte Licht wird von der Kamera als Spektrum interpretiert und erzeugt einen „molekularen Fingerabdruck“ des untersuchten Materials.

## Raman-Spektren von einer Laborprobe oder einem Prozess können über Folgendes Aufschluss geben ...

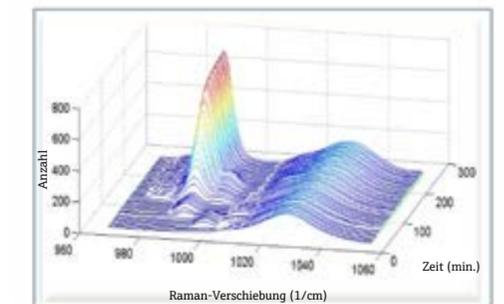
Um was handelt es sich?



Wie groß ist die Menge?



Hat es sich verändert?



# Technische Daten

## Betriebliche und technische Details

Die Raman Flow Assembly von Endress+Hauser ist Teil des Portfolios an Bioprozess-Sonden, die für die höchste Qualität der Kontaktmaterialien und die flexibelsten Probenahmefunktionen auf dem Markt bekannt sind. Ihre Komponenten können dank modularem Aufbau schnell konfiguriert werden.

- Die Rxn-10-Sonde lässt sich leicht auf die Micro Flow Bench schieben
- Nach dem Zurückziehen und Drehen des Lichtschutzes kann die Micro Flow Cell in den mittleren Hohlraum der Micro Flow Bench eingesetzt werden
- Sobald die Micro Flow Cell angebracht ist, muss der Lichtschutz wieder in die geschlossene Position gebracht werden, um die Micro Flow Cell zu sichern und um für den Benutzer zusätzliche Sicherheit zu schaffen.
- Das System wurde so konzipiert, dass eine maximale Übertragbarkeit gewährleistet ist, sodass der Austausch der Micro Flow Cell auf der Micro Flow Bench die Integrität des resultierenden Spektrums nicht beeinträchtigt.

## Schnelle und einfache Bedienung



Anschluss der Raman-Rxn-10-Sonde an die Micro Flow Bench



Einsetzen der Micro Flow Cell in die Micro Flow Bench

## Technische Spezifikationen

### Micro Flow Bench

Nicht benetzte Komponente



<b>Kompatibilität mit der Probenahmesonde</b>	■ Rxn-10-Sonde
<b>Laser-Wellenlänge</b>	■ 785 nm
<b>Probenschnittstelle</b>	■ <b>Betriebstemperatur:</b> 0...40 °C (32...104 °F) ■ <b>Lagertemperatur:</b> -10...50 °C (14...122 °F)
<b>Benetzte Materialien</b>	■ n. a.
<b>Prozessanschluss</b>	■ n. a.
<b>Fluidpfaddicke</b>	■ 1,0...5,0 mm (Flow Cell-gesteuert)
<b>Durchflussbedingungen / maximale volumetrische Durchflussgeschwindigkeit</b>	■ n. a.
<b>Abmessungen (Breite x Höhe x Tiefe)</b>	■ 254 x 102 x 66 mm (10,0 x 4,0 x 2,6 Zoll)
<b>Reinigung und Sterilisation</b>	■ n. a.
<b>Kalibriermethode</b>	■ Micro Flow Bench-Kalibrierungszelle
<b>Prüfmethode</b>	■ Micro Flow Bench-Verifizierungszelle mit 70 % IPA

### Micro Flow Cell

Benetzte Komponente



<b>Kompatibilität mit der Probenahmesonde</b>	■ Rxn-10-Sonde
<b>Laser-Wellenlänge</b>	■ 785 nm
<b>Probenschnittstelle</b>	■ <b>Betriebstemperatur:</b> 0...40 °C (32...104 °F) ■ <b>Lagertemperatur:</b> -20...60 °C (-4 bis 140 °F) ■ <b>Maximaler Druck:</b> 4,8 barg (70 psig) ■ <b>Relative Feuchte:</b> < 90 % nicht kondensierend
<b>Benetzte Materialien</b>	■ <b>Körper:</b> Edelstahl 316 ■ <b>Oberflächengüte:</b> Ra 15 mit Electropolish bis ASME BPE SF4-Finish ■ <b>Klebstoff:</b> USP Class VI und ISO 10993 kompatibel ■ <b>Fenster:</b> Proprietäres Material, optimiert für Bioprozesse
<b>Prozessanschluss</b>	■ 5/16-24-Flachboden-Presshülsen; Rohre mit einem Außendurchmesser von bis zu 3/16 Zoll
<b>Fluidpfaddicke</b>	■ 2,5 mm
<b>Durchflussbedingungen / maximale volumetrische Durchflussgeschwindigkeit</b>	■ 50 ml/min für laminare Durchflüsse, 100 ml/min maximal
<b>Abmessungen (Breite x Höhe x Tiefe)</b>	■ 46 x 25 x 11 mm (1,8 x 1,0 x 0,4 Zoll)
<b>Reinigung und Sterilisation</b>	■ CIP, SIP
<b>Kalibriermethode</b>	■ n. a.
<b>Prüfmethode</b>	■ n. a.



# Kalibrier- und Verifizierungskit

Alles, was benötigt wird, um ein Raman-System für die Skalierbarkeit vom Labor bis zum Prozess zu standardisieren

Das Kalibrier- und Verifizierungskit für die Raman Flow Assembly enthält alle erforderlichen Hardwarekomponenten für die Kalibrierung und Verifizierung der Kalibrierung der Flow Bench, wenn diese mit einer Rxn-10-Sonde verbunden ist, die mit einem eingebettetem Raman Rxn-Analysator gekoppelt ist.

Diese Kits benötigen keine externe Stromversorgung, steigern die Effizienz und verringern die Ausfallzeiten durch einfache Montage im Feld. Das Kit enthält nicht benetzte Teile, die jederzeit flexibel eingesetzt werden können, ohne die Sterilisation zu beeinträchtigen.



Kalibrier- und Verifizierungskit für die Raman Flow Assembly

## Jedes Kalibrier- und Verifizierungskit für die Raman Flow Assembly ist in einem robusten Koffer verpackt und enthält Folgendes:

- Eine Micro Flow Bench-Verifizierungszelle aus Edelstahl
- Eine Temperaturanzeige, die an die Kalibrierungszelle angeschlossen wird (die Temperatur wird in die Analysesoftware übertragen)
- Ein USB-Stick mit den erforderlichen Kalibrierdateien
- Ein Kalibrierzertifikat
- Eine Spritze, die gegebenenfalls zum Nachfüllen der Prü fzelle benötigt wird
- Zwei (2) Spritzenaufsätze, die gegebenenfalls zum Nachfüllen der Prü fzelle verwendet werden
- Drei (3) Linsenreinigungstücher zum Reinigen der optischen Oberflächen der Kalibrier- und Verifizierungszellen



Einsetzen einer Verifizierungszelle in eine Micro Flow Bench, die mit einer Rxn-10-Sonde verbunden ist



Eine Rxn-10-Sonde mit einer Micro Flow Bench und einer Kalibrierzelle in Verbindung mit einer Temperaturanzeige



## Welche Vorteile bietet eine Partnerschaft mit Endress+Hauser?

Über 30 Jahre Erfahrung in den Bereichen Life Sciences Innovation, Expertise und Kundenerfolg

Endress+Hauser ist der weltweit führende Anbieter von Raman-Messgeräten für Labor-, Prozess- und Produktionsumgebungen in der Life Science Branche. Insbesondere Hersteller von Biopharmazeutika verlassen sich auf unsere Raman-Analysatoren und Raman-Sonden, um die Optimierung vom Labor bis zum Prozess voranzutreiben.

Die Raman-Bioprosesstechnologie von Endress+Hauser hebt sich von anderen Alternativen auf dem Markt ab, da Folgendes geboten wird:

- Über 30 Jahre Erfahrung, Fachwissen, Innovation und Zuverlässigkeit im Bereich Raman-Spektroskopie
- Über 20 Jahre Erfahrung mit cGMP (über 10 Jahre mit Führungsrolle bei PAT-Bioprosessen), mit nachgewiesener Einhaltung der Vorschriften, des Methodentransfers und der Betriebszeiten
- Nachgewiesene Erfolge, dokumentiert in unzähligen biopharmazeutischen Kundenpublikationen und anderen Branchenpublikationen
- Zertifizierung nach ISO 9001:2015 und Erfahrung mit der Durchführung vieler erfolgreicher Audits durch führende Pharma-/Biopharmaunternehmen und -lieferanten
- Die Sicherheit, die eine Partnerschaft mit der Endress+Hauser Gruppe und ihrem Netzwerk aus globalen und lokalen Experten für die Automatisierung von Supportprozessen bietet
- Die zuverlässigsten, robustesten, skalierbarsten und verlässlichsten Raman-Analysatorsysteme auf dem Markt
- Überlegene Bioprosess-Sonden, die für höchste Qualität der Kontaktmaterialien und die flexibelsten Probenahmefunktionen bekannt sind
- Nachgewiesene Fähigkeit, die Komplexität von Prozessanlagen zu vereinfachen und die Übertragbarkeit von Verfahren vom Labor zur Produktion zu erleichtern
- Erfahrung, Schulung, Support, Datenmodellierung und fortgeschrittene Analysedienste, damit Unternehmen eine schnelle Rendite (ROI) erzielen können
- Innovationspreis für Pharmaproduktion 2020 von Pharma Manufacturing für die Rxn-46-Bioprosessonde



# People for Process Automation



Besuchen Sie uns auf sozialen Medien