

# Raman-Single-Use-Technologie für Bioprozesse

## Analyse der Zusammensetzung in Echtzeit für biopharmazeutische Entwicklung und Herstellung

### Das Angebot im Überblick:

- Ein flexibles Raman-Messportfolio für integrierte oder Single-Use-Bioprozesse mit:
  - Optischem Raman-System für Single-Use
  - Raman-Bio-Multi-Optiken und Bio-Sleeves
  - Raman-Rxn-46-Sonde
- Jedes Sondensystem ist mit einer patentierten, selbstfokussierenden Optik ausgestattet, die sich automatisch ausrichtet – für höchste spektrale Qualität und zuverlässige Übertragbarkeit



# Single-Use-Technologie

## Die Welle der Zukunft in Bioprozessen

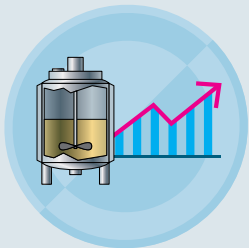
Die Single-Use-Technologie hat die Welt der biopharmazeutischen Produktion grundlegend verändert, von der Prozessentwicklung bis zur kommerziellen Herstellung von Medikamenten. Als „Single-Use“ wird dabei jede prozessberührende Komponente bezeichnet, die für den Einmalgebrauch konzipiert ist, sei es für eine Charge oder einen ganzen Produktionszyklus, bevor sie ersetzt wird. Komponenten, Einheiten und Systeme zum Einmalgebrauch bieten große Vorteile, da die teure und arbeitsintensive Reinigung, Sterilisation und Komponentvalidierung beim Endnutzer entfällt. Single-Use-Systeme sparen darüber hinaus Kosten durch geringeren Material-, Energie- und Wasserverbrauch sowie ein geringeres Kreuzkontaminationsrisiko und schnellere Herstellungszeiten.

**Einführung von Single-Use** Der Einsatz von Single-Use-Technologien für den Bioprozess nimmt weiter zu, angetrieben durch eine zielgerichtetere und personalisiert arbeitende Medizin, steigende Kosten und den höheren Druck für schnellere Markteinführungen. Durch die jüngsten Entwicklungen sind Single-Use-Systeme benutzerfreundlicher und effizienter geworden und ermöglichen nun einen kontinuierlichen Betrieb sowie Plug-and-Play-Module. Dank dieser Verbesserungen können Hersteller ihre Einweg-Produktionsanlagen nun nach und nach auf einen vernetzten Betrieb mit vollständig gekapselten Einheiten und kontinuierlicher Verarbeitung umstellen.

**Keine Kompromisse** Trotzdem bleiben auch beim Einsatz von Einwegkomponenten Risiken bestehen, vor allem die Möglichkeit der Migration unerwünschter Materialien aus in der Konstruktion verwendeten Kunststoffen. Zur Sicherstellung der Produktqualität müssen die Qualitätsstandards für Materialien aufrechterhalten werden. Gleichzeitig sind Verbesserungen bei Genauigkeit, Widerstandsfähigkeit und Robustheit erforderlich, um Prozesse genauer steuern und Chargenverluste minimieren zu können.

**Bedarf an zuverlässiger Single-Use-Sensortechnik** Um diese neuen Anforderungen zu erfüllen, sind effektivere Single-Use-Sensortechnologien gefragt. Die Single-Use-Technologie für Prozessmessungen muss eine gleichwertige Zuverlässigkeit und Genauigkeit bieten wie Systeme in Standardinstallationen. Außerdem müssen wesentliche Eigenschaften wie minimiertes Totvolumen, ergonomisches Design, vollständige cGMP-Konformität, Sterilität und Kostenoptimierung erhalten bleiben.

**Der vertrauenswürdige Partner für Raman-Single-Use-Bioprocess-Messtechnik** Aufbauend auf der langjährigen Erfahrung in der cGMP-Herstellung mit vielen nachweislichen Erfolgen hat Endress+Hauser ein innovatives Portfolio von Single-Use-Analysewerkzeugen für Bioprosesse mittels Raman-Spektroskopie entwickelt, die alle diese Anforderungen erfüllen. Für die Überwachung und Steuerung kritischer Bioprosesse können sich Kunden auf die Raman-Instrumentierung von Endress+Hauser und ihre weltweiten Serviceexperten verlassen. Endress+Hauser bietet eine umfassende Betriebsunterstützung sowohl für die Single-Use- als auch Multi-Use-Herstellung.



# \$ 38,8

Mrd. (USD)

Marktgröße für  
Single-Use-Bioprosesse  
weltweit bis 2030



# 50 %

der neuen  
Biotech-Projekte  
setzen

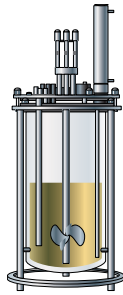
Single-Use-Technologie ein



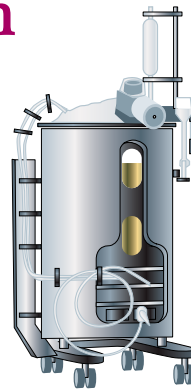
# Aufbau von Single-Use- und Multi-Use-Bioreaktoren im Vergleich



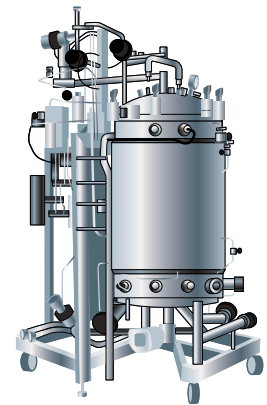
Single-Use-Bioreaktor für die Prozessentwicklung (Labormaßstab)



Multi-Use-Bioreaktor für die Prozessentwicklung



Single-Use-Bioreaktor im Produktionsmaßstab



Multi-Use-Bioreaktor im Produktionsmaßstab

Die meisten biopharmazeutischen Betriebe verwenden heute bei Behältern, Instrumentierung und Sensoren eine gemischte Single- und Multi-Use-Ausrüstung. Eine typische Single-Use-Konfiguration für Bioprozesse besteht aus einem Benchtop-Einwegbehälter (Labormaßstab) und/oder einem Einwegbeutel und Multi-Use-Behälter (Pilot- und Produktionsmaßstab). Single-Use-Bioreaktoren sind üblicherweise flexible Systeme, die je nach Produktionsbedarf verlegt, abgebaut oder erweitert werden können. Im Gegensatz dazu bestehen Multi-Use-Bioreaktoren aus Glas (Labormaßstab) oder Edelstahl (Pilot- und Produktionsmaßstab). Sie sind auf längere Dauer ausgerichtete Konfigurationen, die üblicherweise für eine vorgegebene Kapazität gebaut sind.

**Raman-Spektroskopie und Single-Use** Im Zuge der Umstellung der Branche von chargenweiser auf kontinuierliche Verarbeitung und von Single- auf Multi-Use suchen Hersteller weiter nach zuverlässigen, auf Raman-Spektroskopie

## Anforderungen an Single-Use-Raman-Instrumentierung

- Hohe Zuverlässigkeit
- Hohe Genauigkeit
- Spezifikationen ähnlich wie bei Edelstahl
- cGMP-Konformität
- Rückführbare Kalibrierung
- Digitale Kommunikation

basierenden Inline-Messverfahren. Sie müssen strenge cGMP-Anforderungen erfüllen, dabei aber flexibel genug sein, damit sie sowohl in Single-Use- als auch Multi-Use-Bioprozessumgebungen eingesetzt werden können.



*Im Hinblick auf die PAT-Initiative (Prozessanalysetechnologie) der US-Arzneimittelbehörde FDA müssen mehrere Prozessparameter überwacht werden, um die Qualität biotechnologischer Produkte sicherzustellen. In diesem Zusammenhang werden Sensoren für die Online-Überwachung in Einweg-Bioreaktorsystemen dringend benötigt.“<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Eibl, Regine. Single-Use Technology in Biopharmaceutical Manufacture. Verfügbar in: VitalSource Bookshelf (2. Auflage). Wiley Global Research (STMS), 2019

# Single-Use-Raman-Sensoren von Endress+Hauser

## Genau und cGMP-konform mit geringerem Reinigungsaufwand

Endress+Hauser hat die Herausforderung erfolgreich gemeistert, ein Programm mit vielseitiger Single-Use-Sensortechnologie für die Zukunft der biopharmazeutischen Herstellung zu entwickeln. Endress+Hauser bietet nun skalierbare Raman-Messsysteme in Single- und Multi-Use-Varianten an, die für volle Transparenz der Bioprozesse von der Entwicklung bis zu cGMP sorgen, unabhängig von der Zusammensetzung des Bioreaktors des Kunden.

Seit einigen Jahren arbeitet Endress+Hauser mit Thermo Fisher Scientific zusammen, um den Kunden vertrauenswürdige Raman-Sonden-Messtechnologie über eine in die Beutel ihrer Single-Use-Bioreaktoren (SUBs) integrierte Raman-Einwegarmatur anzubieten. 2020 hat Endress+Hauser in Partnerschaft mit Sartorius seine Raman-Analyse in deren kleinste Bioreaktor-Konfigurationen (Ambr® 15 und Ambr® 250) sowie in große

Biostat STR® SUBs für die klinische und kommerzielle Produktion eingeführt.

Die neueste Hybrid-Innovation kombiniert eine Multi-Use-Optik mit einem Einweg-Bio-Sleeve für maximale Effizienz und Flexibilität bei der Inline-Analyse im Bioreaktor. Ob für Single-Use- oder traditionelle Multi-Use-Bioreaktoren, Fed-Batch- oder Perfusionsverfahren, Prozessentwicklung oder cGMP, Endress+Hauser treibt ständig neue Innovationen voran, um allen Kunden zuverlässige Raman-Messungen der Zusammensetzung zu ermöglichen. Kunden können sich darauf verlassen, dass Endress+Hauser sie mit seinem Fachwissen über Raman-Systeme und Anwendungstechnik bei der Verbesserung ihrer Bioprozesse unterstützen wird. Dadurch gewinnen Kunden tiefere Einblicke in den Prozess, können schneller entwickeln und bessere Ergebnisse erzielen.

## Raman von Endress+Hauser macht den Unterschied

### Raman ist nicht gleich Raman

Endress+Hauser ist Weltmarktführer bei Raman-Instrumentierung für Labor-, Prozess- und Fertigungsumgebungen in der Life-Science-Industrie. Hersteller von Biopharmazeutika verlassen sich auf die Raman-Analysatoren und Raman-Sonden von Endress+Hauser, um die Optimierung vom Labor bis zum Prozess voranzutreiben. Die Raman-Bioprozesstechnologie von Endress+Hauser hebt sich von anderen Alternativen auf dem Markt ab, denn sie bietet:

- 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-Bioprozessen), mit nachgewiesener Einhaltung von Vorschriften, Methodentransfer und 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 Bioprozess-Sonden, die für höchste Qualität der Kontaktmaterialien und die flexibelsten Beprobungsfunktionen 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-Bioprozesssonde



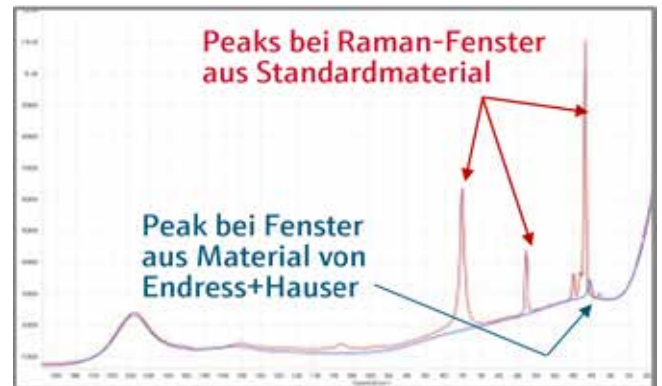
# Hochwertige Sondenfenster

Optimiert für die spezifischen Anforderungen von Bioprocessen

## Optikfenster mit minimaler Hintergrundinterferenz für Single- oder Multi-Use

Die Endress+Hauser Raman-Messsonden und -Optiken erfüllen die spezifischen anwendungs- und installations-technischen Anforderungen von Bioprocessen. Da sie als „Augen“ des Bioprocesses dienen, ist die Qualität ihres Designs von äußerster Wichtigkeit. Raman-Sonden von Endress+Hauser sind in der biopharmazeutische Industrie überall dafür bekannt, dass sie höchste Qualität bei prozessberührenden Materialien und die flexibelsten Möglichkeiten für die Beprobung bieten.

Alle Sonden für Bioprocessen von Endress+Hauser sind aus den gleichen Materialien gefertigt und haben die gleichen Raman-Erfassungsbereiche – vom Labormaßstab bis zur Fertigung, von den Single- bis zu den Multi-Use-Modellen. Bei der Auswahl des Materials für das Sondenfenster wurde besonders auf geringe Störsignale geachtet, um Komplikationen durch Saphirspitzen zu vermeiden, die große Peaks im Spektrum erzeugen und bestimmte Messungen verdecken können. Zusätzlich verfügt das patentierte optische Design von Endress+Hauser über eine selbstfokussierende Optik mit automatischer Ausrichtung, das für jede Bioprocessmessung hochwertige, reproduzierbare Spektren liefert. Endress+Hauser Raman-Sondentechnologie kann für eine Vielzahl an Echtzeitmessungen im Upstream von Bioprocessen vom Labor bis cGMP sowohl für Single- als auch Multi-Use-Anwendungen eingesetzt werden.



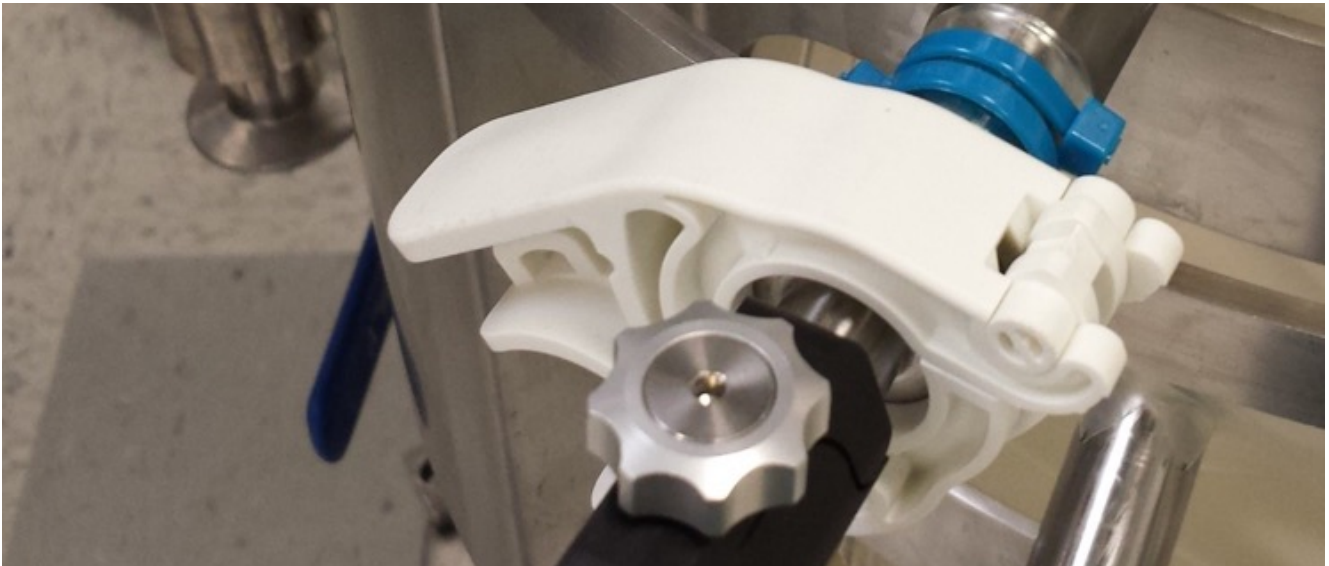
## Material und Design in Spitzenqualität für Analysen in Bioprocessen

- Korrosionsbeständige Materialien
- Hochreine, hintergrundarme Fenster
- Blasenablöseverhalten
- Hohe Spektralqualität und Reproduzierbarkeit
- Fixer Fokus

## Eine Single-Use- (oder Multi-Use-) Sonde für viele verschiedene Echtzeit-Messungen von Bioprocessen

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| Zellkultur               | Fermentation  |
| ■ Glukose                | ■ Glukose   |
| ■ Glutamin               | ■ Acetat und andere Metaboliten   |
| ■ Glutamat               | ■ Optische Dichte/Biomasse  |
| ■ Laktat                 | ■ Zucker/Zuckeralkohole (MeOH, EtOH, Glycerol, Maltose, Fructose, Maltotriose, DP4+ usw.) |
| ■ Ammonium               |   |
| ■ Osmolalität            |   |
| ■ Viabilität             |   |
| ■ Lebendzelldichte (VCD) |   |
| ■ Gesamtzelldichte (TCD) |   |
| ■ Titer                  |   |





## Raman-Optiksystem für Single-Use

### Bioprozess-Sonde mit steriler Einwegarmatur für SUBs

Endress+Hauser hat bereits vor mehreren Jahren eine Raman-Single-Use-Messtechnologie für Single-Use-Bioreaktorsysteme (SUBs) in enger Abstimmung mit führenden SUB-Anbietern eingeführt. Seitdem bietet Endress+Hauser sein Raman-Optiksystem erfolgreich für Single-Use-Anwendungen an. Es besteht aus einer Rxn-10-Sonde, einer wiederverwendbaren berührungslosen Optik und einer speziellen Einwegarmatur, die in die SUBs integriert ist.

Für die Behälter von Single-Use-Einweg-Bioreaktoren wird oft ein Kunststoffbeutel statt eines wiederverwendbaren, haltbareren Kulturbehälters verwendet. Diese Beutel verfügen üblicherweise über einen oder zwei Sensor-Ports, über die Proben des Beutelinhalts entnommen und überwacht werden können. Früher musste eine Abwägung getroffen werden zwischen den Kosten und der Komplexität der Raman-Messsonden, die für genaue *In-situ*-Analysen benötigt wurden, und dem Aufbau mit Einwegbeutel. Eine zusätzliche Herausforderung war die Frage, wie ohne Gefährdung der Sterilität in Echtzeit gemessen werden konnte. Das Raman-Optiksystem für Single-Use-Anwendungen von Endress+Hauser löst diese Probleme, indem es einen Einweg-Pfad zu einem einsatzbereiten, gammasterilisierten

Fenster bietet. Damit können Anwender Raman-Daten aus einem SUB ermitteln, ohne die Sterilität zu gefährden oder Abstriche an der optischen Leistung zu machen.

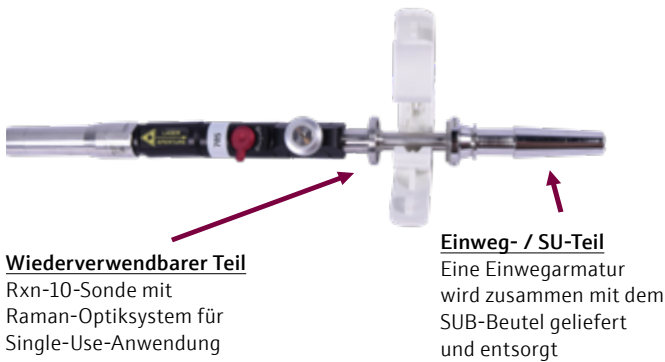
Das Raman-Optiksystem von Endress+Hauser wurde nach Branchenstandards für Single-Use-Sensoren entwickelt und bietet die gleiche Genauigkeit, Wiederholpräzision und Übertragbarkeit der für die Zusammensetzung verwendeten Modelle wie ihre traditionellen Multi-Use-Raman-Sonden. Seine SUB-Einwegkupplungen erleichtern nicht nur eine präzise Raman-Analyse, sondern der wiederverwendbare Teil der Sonde verfügt über ein patentiertes Objektiv zur automatischen Ausrichtung. Dieser Aufbau der Optik sorgt für optimale Spektralqualität und erweiterte Vergleichspräzision. Raman-Einwegarmaturen von Endress+Hauser sind in mehreren Konfigurationen erhältlich, beispielsweise mit widerhakenförmigem Schlauchanschluss oder kompatibel mit einem Port PG 13,5. Das Raman-Optiksystem für Single-Use-Anwendungen wurde von mehreren Biopharma-Unternehmen geprüft und implementiert. Die cGMP-Qualifizierung mit führenden SUB-Anbietern ist abgeschlossen, und die Integration mit zusätzlichen SUB-Anbietern ist auf den Weg gebracht.

#### Die Vorteile auf einen Blick

- Entwickelt gemäß Industriestandards für Single-Use-Sensorik
- Spektralqualität gleich wie bei Raman-Bioprozesssonden in Standardausführung
- Gammasterilisierbar
- Prüfung durch unabhängige Stelle auf Extractables und Leachables (E&L)
- Patentierte selbstfokussierende Optik für automatische Ausrichtung
- Getestet und geliefert von mehreren Anbietern von Single-Use-Bioreaktoren (SUBs)
- Volle Datenkompatibilität innerhalb des Bioprozesssonden-Portfolios
- Qualifizierung abgeschlossen mit führenden SUB-Anbietern
- Schnelle und einfache Kalibrierung und Verifizierung\*



\*Kompatibel mit dem Multi-Optik-Kit zur Kalibrierung und Verifizierung



#### Wiederverwendbarer Teil

Rxn-10-Sonde mit Raman-Optiksystem für Single-Use-Anwendung

#### Einweg- / SU-Teil

Eine Einwegarmatur wird zusammen mit dem SUB-Beutel geliefert und entsorgt

### Verwendung des Raman-Optiksystems für Single-Use-Anwendungen in Kombination mit führenden SUBs:

- Eine spezielle Raman-Einwegarmatur wird an den SUB-Anbieter geliefert, der sie montiert, gammasterilisiert und als Komponente des SUB an den Endnutzer liefert.
- Eine wiederverwendbare, berührungslose Raman-Optik wird mit einer Standardklemme an die Einwegarmatur/den Port angeschlossen.
- Die Raman-Optik wird an die Rxn-10-Sonde angeschlossen.
- Die Rxn-10-Sonde wird mit einem Raman-Rxn2- oder Rxn4- Analysator kombiniert.
- Der SUB-Beutel mit der Raman-Einwegarmatur wird nach Gebrauch entsorgt.

## SUB-Kompatibilität

Die Einwegarmaturen von Endress+Hauser werden seit 2018 zusammen mit Single-Use-Bioreaktoren und Fermentern von Thermo Fisher Scientific verkauft. Inzwischen waren mehrere tausend dieser Armaturen im Einsatz.



Einwegarmatur bei Auslieferung (dargestellt ohne Abdeckkappe)



Angeschlossen an wiederverwendbares Raman-Optiksystem für Single-Use-Anwendungen



Beispiel für Installation beim Kunden

# Raman-Bio-Multi-Optiken und Bio-Sleeves

Vielseitiges Tauchoptiksystem mit Einweghülse bietet höchste Flexibilität für Benchtop-Bioreaktoren in Multi- oder Single-Use-Konfigurationen

Raman-Bio-Multi-Optik und Bio-Sleeve sind eine Weiterentwicklung des Raman-Optiksystems von Endress+Hauser für die Single-Use-Anwendung und bringen die Innovation im Bereich der Single-Use-Analyse auf die nächste Stufe. Durch die Kombination der Rxn-10-Sonde mit einer speziell entwickelten Multi-Use-Optik, die sich in eine Einweghülse einsetzen lässt, können Messungen der Zusammensetzung benutzerfreundlicher, mit weniger Wartungsaufwand und geringerem Risiko für Kreuzkontaminationen durchgeführt werden. Die Verwendung von Einwegteilen verbessert die Benutzererfahrung bei Bioprozessanwendungen und bietet höchste Flexibilität für Benchtop-Bioreaktoren in Multi- oder Single-Use-Konfigurationen.

Die mit einer zweiteiligen Bio-Multi-Optik und Bio-Sleeve ausgestattete Rxn-10-Sonde sorgt für genaue *In-situ*-Echtzeitmessungen wichtiger Parameter der Bioprozesse. Da die Bio-Sleeve ein Einwegteil ist, brauchen weder die Sonde noch die Optik häufigen Sterilisationen standzuhalten, und auch andere Probleme in Verbindung mit der Langzeit-Wiederverwendbarkeit prozessberührender Komponenten entfallen. Trotz ihrer Eignung für Single-Use-Anwendungen ist die Stabilität der Bio-Sleeve für 10 Autoklavierzyklen bei Verwendung in Kombination mit einem Bio-Sleeve-Exsikkator ausgelegt.

Wie die Single-Use-Optik verfügt auch die Bio-Multi-Optik über eine patentierte selbstausrichtende Optik für höchste Spektralqualität und erweiterte Vergleichspräzision. Bio-Sleeves werden für die Kalibrier- und Verifizierungsschritte der Sonden nicht benötigt und können daher jederzeit in Bioreaktoren eingesetzt werden. Für eine optimale Raman-bereite Konfiguration können sie zudem während der Reinigung und zwischen Chargen in den Bioreaktoren verbleiben. Die Multi-Optik wird für die Kalibrierung und Verifizierung der Sonden benötigt. Da sie mit dem Prozess jedoch nicht in Kontakt kommt, können diese Schritte jederzeit, nötigenfalls sogar in der Mitte einer Charge, durchgeführt werden. Dieser hohe Anwendungskomfort ermöglicht eine deutliche Effizienzsteigerung des gesamten Bioprozessbetriebs.

Ein speziell entwickeltes Multi-Optik-Kalibrier- und Verifizierungskit enthält die gesamte Hardware, die zur Kalibrierung und zum Verifizieren der Kalibrierung der Multi-Optik (und des Raman-Optiksystems für Single-Use-Anwendungen) benötigt wird. Die Hardware wird dazu an eine Rxn-10-Sonde sowie einen Raman-Rxn-Analysator angeschlossen.

## Die Vorteile auf einen Blick

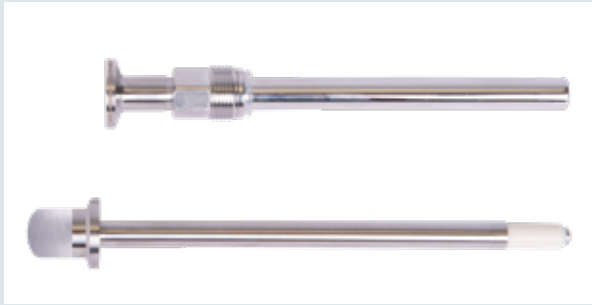
- Patentierte selbstfokussierende Optik mit automatischer Ausrichtung für optimale spektrale Qualität und Übertragbarkeit
- Verbesserte Benutzerfreundlichkeit und einfachere Kalibrierung
- Reduzierter Wartungs- und Serviceaufwand für die Sonde
- Vereinfachter Arbeitsablauf für höhere Prozesseffizienz
  - Größere Flexibilität bei Kalibrierungs- und Verifizierungsintervallen
  - Austauschbare Sonden im laufenden Prozess – ohne Ausfallzeiten
  - Einfache Umsetzung von Redundanzkonzepten
- PG13.5-Gewindeanschluss für den Einbau in Kopfplatten
- Autoklavierbar, gamma-sterilisierbar und kompatibel mit gängigen Reinigungsprotokollen
- Erweiterte Kompatibilität mit zusätzlichen Single-Use-Bioprozessbehältern
- Vermeidung von Kreuzkontaminationen bei Single-Use-Setups
- Kompatibel mit der Endress+Hauser Durchflussarmatur CYA680





#### Bio-Multi-Optik

- Wiederverwendbare Optik ohne Kontakt zum Prozess/zur Probe
- Wird direkt an die Rxn-10-Sonde angeschlossen
- Erfordert keine weitere Wartung außer regelmäßiger Kalibrierung und Verifizierung

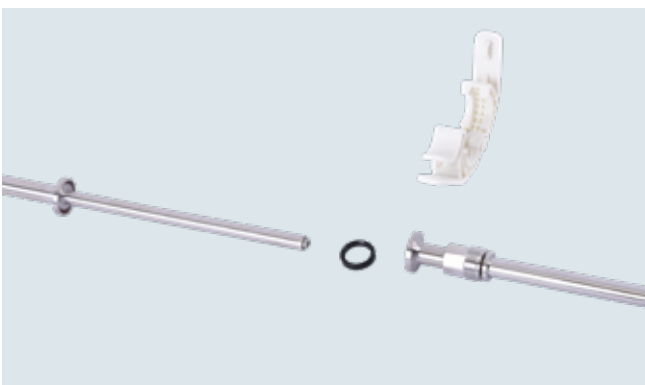


#### Bio-Sleeve

- Einweghülse mit Kontakt zum Prozess/zur Probe
- Flexible Ausführung
  - Multi-Use – kann vom Benutzer sterilisiert und gereinigt werden. Ersetzung nach 10 Autoklavierzyklen
  - Single-Use – kann entweder vom Benutzer sterilisiert und nach einmaligem Gebrauch entsorgt werden oder kann vom SUB-Anbieter in einen SUB integriert und sterilisiert und zusammen mit dem SUB entsorgt werden. Im letztgenannten Fall sind Prüfung und Qualifizierung durch den SUB-Anwender erforderlich.

#### Verwendung der wiederverwendbaren Endress+Hauser Bio-Multi-Optik mit Einweg-Bio-Sleeves in Benchtop-Bioreaktoren:

- Eine wiederverwendbare Multi-Optik wird mit einer Rxn-10-Sonde durch einfaches Einrasten verbunden.
- Die Bio-Sleeve wird in den Port (PG 13,5) eines Benchtop-Bioreaktors eingesetzt und bei Bedarf autoklaviert. Zum Autoklavieren wird eine Kappe für den Sleeve-Exsikkator verwendet.
- Die berührungslose Multi-Optik wird in die Bio-Sleeve eingesetzt und mit einem Standard-Klemmbügel gesichert.
- Der Raman-Rxn2/4-Analysator initiiert die Datenerfassung mit der eingebetteten Steuerungssoftware Raman RunTime.
- Echtzeitmessungen der Zusammensetzung erfolgen *in situ* mit der angebrachten Rxn-10-Sonde, die mit der wiederverwendbaren Bio-Multi-Optik in der Einweg-Bio-Sleeve verbunden ist.





## Raman-Rxn-46-Sonde

Bioprozesssonde kompatibel mit BioPAT® Spectro von Sartorius für Ambr® 15, Ambr® 250 und Biostat STR®

Die Raman-Rxn-46-Sonde ist ein einzigartiges Angebot in der Serie der robusten Bioprozesssonden von Endress+Hauser, die speziell für die Plattform BioPAT Spectro von Sartorius optimiert wurde. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wurde die Raman-Technologie zum ersten Mal auf den Ambr-Maßstab und die Biostat STR Single-Use-Produktlinien angepasst. Sie bietet dem Markt eine ideale Schnittstelle zur

Hochdurchsatzentwicklung durch kommerzielle Single-Use-Produktion. Durch die Bereitstellung schneller, zuverlässiger und genauer Messungen wichtiger Prozessvariablen vom Labor bis zum Prozess ermöglicht die Rxn-46-Sonde Unternehmen in der Bioprozesstechnik ein einfacheres Hoch- und Auskalieren von der Entwicklung bis zur cGMP unter Einhaltung strenger Qualitätsstandards.

### Die Vorteile auf einen Blick

- Ermöglicht eine schnellere, einfachere und robustere Modellerzeugung durch Integration in Ambr 15 und Ambr 250
- Erlaubt eine Hochdurchsatz-Prozessentwicklung zur Unterstützung von QbD (Quality by Design)
- Bietet effizientere Übertragung an Biostat STR für die Single-Use-Fertigung
- Bietet eine skalierungsunabhängige Schnittstelle – von 15 ml im Labor bis zu 2000 L in der Produktion
- Erfordert dank berührungsloser Beprobung keine Reinigung, Sterilisation oder häufige Instandhaltung der Sonde



Wurde 2020 vom Pharma Manufacturing Magazine mit dem Pharma Innovation Award ausgezeichnet

### Arbeitsweise der Rxn-46-Sonde mit BioPAT Spectro von Sartorius für Biostat STR bei Single-Use-Anwendung

Die Raman-Analysatoren Rxn2 und Rxn4 (ein oder vier Kanäle) mit 785 nm Wellenlänge sind mit der Rxn-46-Sonde für die Single-Use-Produktion kompatibel. Die Sonde und der Analysator arbeiten mit dem Sartorius System wie folgt zusammen:

- Raman-Sonden werden am Single-Use-Port von BioPAT Spectro angebracht.
- Die Ports werden einsatzbereit und vollständig qualifiziert ausgeliefert.
- Der Anschluss an den Port kann schnell und einfach hergestellt werden.
- Die Raman-Erfassung ist gegenüber Blasen und Licht abgeschirmt (kein zusätzlicher Lichtschutz erforderlich).
- Die Software Raman RunTime initiiert die Datenerfassung von Biostat STR Single-Use-Bioreaktoren mit 50 l bis 2000 l.
- Raman-Ergebnisse können zur automatischen Überwachung und Steuerung des Bioreaktors an Prozessleit- oder SCADA-Systeme gesendet werden.



**SARTORIUS**



Die Integration der Endress+Hauser Raman-Spektroskopie in Ambr ermöglicht ObD- Methoden (Quality by Design), die auf alle Größen von Biostat STR Single-Use-Bioreaktoren skalierbar sind.

### Schnelle und einfache Kalibrierung und Verifizierung

Ein speziell entwickeltes Rxn-46 Kalibrier- und Verifizierungskit enthält die gesamte Hardware, die für die Kalibrierung und die Verifizierung der Kalibrierung der Rxn-46-Sonde in Kombination mit einem Raman-Rxn-Analysator benötigt wird.



Die Broschüre „Raman bioprocessing solution compatibility with BioPAT Spectro by Sartorius“ enthält weitere Informationen über die Integration unserer Rxn-46-Sonde mit der Biostat STR Produktlinie für die Single-Use-Produktion von Sartorius.

# Vorteile durch Skalierbarkeit

Speziell entwickelte Raman-Sonden für Bioprozesse zur einfachen Skalierbarkeit vom Labor bis zu cGMP für Multi- oder Single-Use

## Übertragbarkeit von Raman-Daten unabhängig vom Maßstab

Alle Endress+Hauser Raman-Sonden für Bioprozesse bieten optimale Skalierbarkeit sowohl für Single- als auch Multi-Use-Anwendungen von der Prozessentwicklung bis zur kommerziellen Produktion. Die Übertragung der Datenmodelle vom Labor über die Pilotanlage zur Produktion mit allen Raman-Sonden von Endress+Hauser – einschließlich der Rxn-10-Sonde mit bIO-Optik und Rxn-45-Sonde – ist in der Literatur umfassend belegt.<sup>2</sup>

Diese einfache Skalierbarkeit wird durch mehrere Designmerkmale ermöglicht, beispielsweise:

- Identische Materialien und Raman-Erfassungsbereiche für alle Sonden
- Fenstermaterial speziell für geringe Störsignale optimiert
- Robuste Instrumentierung mit einfacher Kalibrierung, Standardisierung und Leistungsverifizierung von Analysator und Sonde

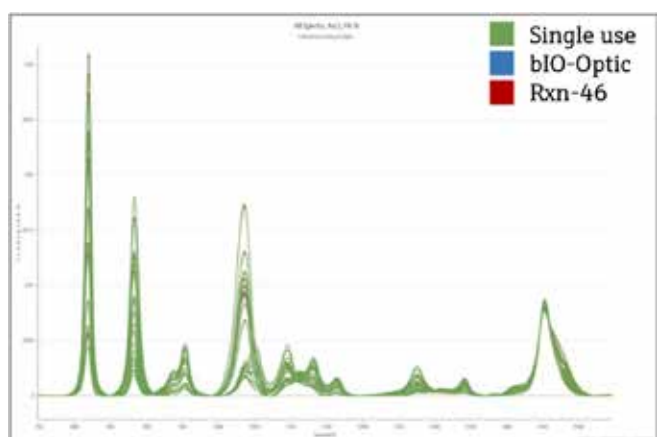


Beispiel einer Raman-Analyse in unterschiedlichen Maßstäben mit Analysatoren und Bioprozesssonden. Sie sind so konzipiert, dass sie eine einfache Skalierbarkeit von Mikro- und Mini-Bioreaktorsystemen bis zu Single-Use- und Multi-Use-Bioreaktoren in allen Größen ermöglichen.

## Übertragbarkeit zwischen allen Raman-Single-Use-Sonden

Für die Hersteller von Biopharmazeutika, die gemischte Multi- und Single-Use-Konfigurationen verwenden, erzeugen Raman-Analysatorsysteme von Endress+Hauser mit allen Konfigurationen kompatible Modelldaten. Unter Verwendung von 24 verschiedenen Proben wurden Raman-Modelle mit Spektren von der Endress+Hauser Rxn-10-Sonde mit bIO-Optik und Raman-Optik für Single-Use-Anwendungen erstellt. Für diese Modelle konnte nachgewiesen werden, dass sie gut auf die mit der Rxn-46-Sonde erfassten Proben übertragbar waren und umgekehrt.

In dem Diagramm rechts sind die Raman-Spektren aller mit drei unterschiedlichen Sonden erfassten Proben überlagert dargestellt. Dies zeigt, dass die spektrale Antwort bei jeder Sonde gleich ist (mit vorab erfolgter Standardaufbereitung der Spektren).



24 Proben x 2 x 3 Sondentypen = 144 überlagerte Spektren

<sup>2</sup> <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-021-03727-4>

# Erfolgreiche Anwendung

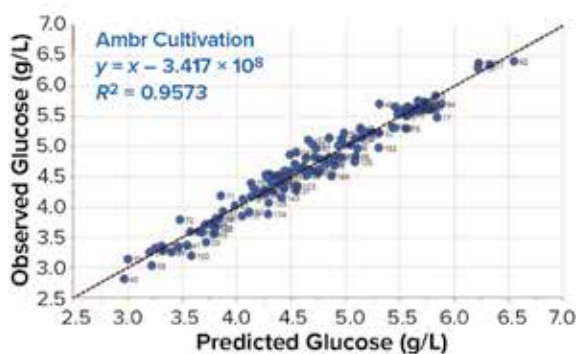
## Erfolgreiche Übertragung des Raman-Modells vom Ambr-Maßstab auf Benchtop-Bioreaktoren

Eine entscheidende Fähigkeit in der Analysetechnologie ist die Interoperabilität zwischen Hardwareformaten und Maßstäben sowie die Übertragbarkeit der Kalibrierungen von Analyten. Die Datenerhebung kann deutlich effizienter sein, wenn sie während der Entwicklungszyklen stattfindet. Der Wert dieser Effizienz kommt zum Tragen, wenn die daraus resultierenden Modelle in der kostspieligeren Produktionsumgebung eingesetzt werden. Vor diesem Hintergrund hat Bayer vor kurzem Daten aus einer Reihe von Experimenten veröffentlicht, mit denen die Funktionalität der Raman-Technologie von Endress+Hauser bei der Anwendung in unterschiedlichen Formaten und Maßstäben von Bioreaktoren getestet wurde.<sup>1</sup>

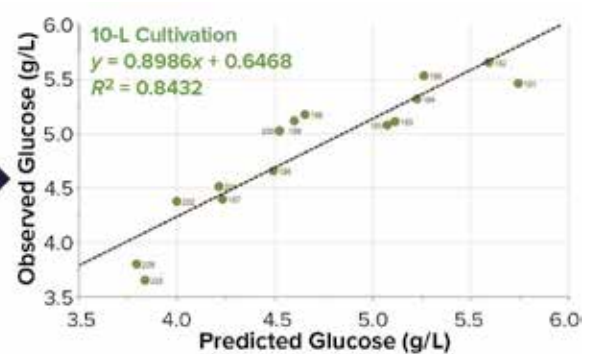
Bei dem Scale-up-/Scale-down-Test wurden Daten bidirektional analysiert, die in einem Ambr 250 und einem Benchtop-Bioreaktor mit 10 Litern erfasst worden waren. Der Ambr-Aufbau bestand aus einer BioPAT Spectro Durchflusszelle in Kombination mit einer Rxn-46-Sonde, bei dem 10-Liter-System wurde dagegen eine Rxn-10-Sonde mit bIO-Optik von 220 mm verwendet. Die Autoren erstellten PLS-Regressionen für Glukose und Laktat in jedem Maßstab und trafen anschließend mithilfe der maßstabsspezifischen Modelle Vorhersagen für die Analyten im anderen Maßstab. Die Genauigkeit der Messungen blieb sowohl bei den

Scale-up- als auch den Scale-down-Tests innerhalb der Funktionsspezifikationen für beide Analyten. Im Fall der Regressionen, die mit der Hochdurchsatz-Funktion des Ambr-Systems erstellt und auf den 10-Liter-Maßstab übertragen wurde, betrug der mittlere quadratische Vorhersagefehler (Root Mean Squared Error of Prediction, RMSEP) 0,29 g/l für Glukose und 0,38 g/l für Laktat.

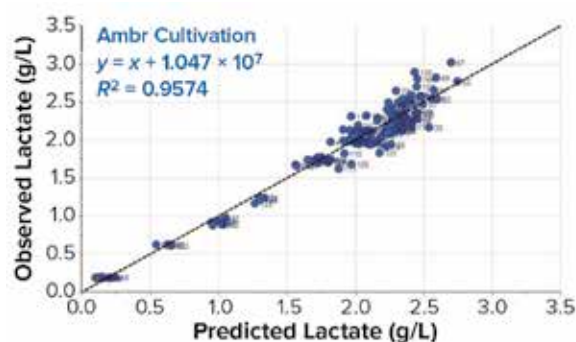
Die durch diese Ergebnisse nachgewiesene erfolgreiche Übertragbarkeit zwischen Maßstäben und Formaten ist ein wertvoller Beleg dafür, dass die Raman-Technologie von Endress+Hauser zur Wertschöpfung über den gesamten Arbeitsablauf von der Entwicklung bis zur kommerziellen Produktion beiträgt. Dies gilt unabhängig von der für die Kulturen verwendeten Hardware. Besonders nützlich ist diese Fähigkeit unter Bedingungen, bei denen ein Großteil des Zeitaufwands auf die Entwicklung im kleinen Maßstab entfällt. Hierzu gehören auch die Entwicklung und Produktion von monoklonalen Antikörpern (mAbs) sowie Zell- und Gentherapien (CGTs). Der Druck auf iterative Entwicklungszyklen zur Verringerung des Zeitaufwands und auf den gesamten Zeitrahmen von der Erforschung bis zur Produktion von CGTs könnte deutlich entlastet werden, wenn zum schnellen Hochskalieren und effektiven Herunterskalieren Raman-Technologien eingeführt würden.<sup>1</sup>



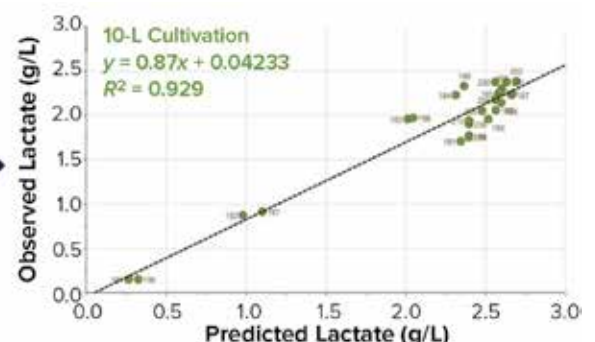
Prediction



Vergleich beobachteter und vorhergesagter Diagramme für das Modell der partiellen kleinsten Quadrate (Partial Least Squares, PLS), das zur Vorhersage der Glukosekonzentration entwickelt wurde, einmal anhand von Daten aus der Kultivierung in Ambr 250 (links) und einmal zur Vorhersage der Glukosewerte für Kultivierungen in zwei 10-Liter-Behältern (rechts)



Prediction



Beobachtetes im Vergleich zum vorhergesagten PLS-Modell, das zur Vorhersage der Laktatkonzentration mit Spektraldaten entwickelt wurde, einmal aus der Kultivierung in Ambr® 250 (links) und einmal zur Laktatvorhersage für die Kultivierungen in den zwei 10-Liter-Behältern (rechts)

<sup>1</sup> Classen, Jens; Langer, Matthäus; Jockwer, Alexander; Traenkle, Jens. „Successful Transfer of Raman Models from Ambr® 250 high-throughput systems to larger scale stirred tank bioreactors“

# Technische Spezifikationen

## Technische Spezifikationen

	Raman-Optiksystem für Single-Use	Raman-Bio-Multi-Optik und Bio-Sleeve	Raman-Rxn-46-Sonde für Biostat STR®
Kompatibilität des Analysators	Eingebetteter Raman-Rxn2- oder Raman-Rxn4-Analysator	Eingebetteter Raman-Rxn2- oder Raman-Rxn4-Analysator	Eingebetteter Raman-Rxn2- oder Raman-Rxn4-Analysator*
Kompatibilität der Beprobung	Rxn-10-Sonde	Rxn-10-Sonde	Sonde ist kompatibel mit BioPAT Spectro für Ambr und Biostat STR von Sartorius
Sondenkonfiguration	Ein oder vier Kanäle	Ein oder vier Kanäle	Ein Kanal für Ambr Ein oder vier Kanäle für Biostat STR
Abstand	785 nm, 1000 nm	785 nm	785 nm
Spektralbereich	Begrenzt durch den vom verwendeten Analysator abgedeckten Bereich	Begrenzt durch den vom verwendeten Analysator abgedeckten Bereich	Begrenzt durch den vom verwendeten Analysator abgedeckten Bereich
Maximale Laserleistung in den Sondenkopf	< 499 mW	< 499 mW	< 499 mW
Proben-schnittstelle	<b>Temperatur:</b> 0 bis 100 °C (32 bis 212 °F)	<b>Bio-Sleeve, Temperatur:</b> -30 bis 150 °C (-22 bis 302 °F) <b>Bio-Sleeve, maximaler Druck:</b> 13,8 barg (200 psig)	<b>Temperatur:</b> Sonde ist berührungslos, Betriebstemp: 10 bis 50 °C (50 bis 122 °F)
Medienberührende Materialien	<b>Medienberührende Materialien (SUB-Armatur):</b> Edelstahl 316L <b>Fenster:</b> Proprietäres Material, optimiert für Bioprozesse <b>Prozessanschluss:</b> unterschiedlich je nach Port und Armaturentyp des Anbieters für Single-Use-Bioreaktoren <b>Oberflächengüte:</b> Ra 0,38 µm (Ra 15 µin) mit Elektropolierung <b>Klebstoff:</b> kompatibel mit USP Class VI und ISO 10993	<b>Medienberührende Materialien (Bio-Sleeve) – Gehäuse:</b> Edelstahl 316L <b>Fenster:</b> Proprietäres Material, optimiert für Bioprozesse <b>Prozessanschluss:</b> PG 13,5 <b>Oberflächengüte:</b> Ra 0,38 µm (Ra 15 µin) mit Elektropolierung <b>Klebstoff:</b> kompatibel mit USP Class VI und ISO 10993	<b>Prozessanschluss:</b> Sartorius BioPAT Spectro
Eintauchbare Länge (mm)	Abmessungen variieren je nach Port und Armaturentyp des Anbieters für Single-Use-Bioreaktoren	<b>Bio-Sleeve:</b> 120 und 220 mm (4,73 und 8,67 in)	n. a.
Eintauchbarer Durchmesser (mm)	Abmessungen variieren je nach Port und Armaturentyp des Anbieters für Single-Use-Bioreaktoren	<b>Bio-Sleeve:</b> 12 mm (0,48 in)	n. a.
Sterilisationsmethode	Gammasterilisation	<b>Bio-Sleeve:</b> Autoklav, bei Verwendung des Sleeve-Exsikkators ausgelegt für 10 Autoklavierzyklen (zu je 30 Minuten) bei 131 °C (268 °F)  Kompatibel mit Gammasterilisation	n. a.
Kalibrier-methode	<b>785 nm:</b> Multi-Optik-Kalibrierzubehör* (empfohlen) oder HCA-785 mit Single-Use-Kalibrieradapter <b>1000 nm:</b> HCA-1000 mit Single-Use-Kalibrieradapter	Multi-Optik-Kalibrierzubehör* (empfohlen) oder HCA-785 mit an der Bio-Multi-Optik angebrachter Bio-Sleeve	Kalibrierzelle für Rxn-46-Sonde*
Verifizierungs-methode	<b>785:</b> Multi-Optik-Verifizierungszubehör mit 70 % IPA (empfohlen) oder bIO-Probenkammer mit 70 % IPA und Single-Use-Kalibrieradapter <b>1000 nm:</b> bIO-Probenkammer mit 70 % IPA und Single-Use-Kalibrieradapter	Multi-Optik-Verifizierungszubehör mit 70 % IPA (empfohlen) oder bIO-Probenkammer mit 70 % IPA und an der Bio-Multi-Optik angebrachter Bio-Sleeve	Verifizierungszelle für Rxn-46-Sonde

\*Analysatoren mit Software Raman RunTime v6.2.2+



[www.addresses.endress.com](http://www.addresses.endress.com)

---

IN01267C/66/06/02.23