

Technologie Raman pour les bioprocédés

Surveillance évolutive des
bioprocédés *in situ* et contrôle
avancé des process





Un partenariat vers le succès

Engagés pour vous aider à atteindre l'excellence opérationnelle



Fournir une qualité de produit cohérente dès le départ Le portefeuille de produits Raman d'Endress+Hauser, utilisant la technologie Kaiser Raman, offre une analyse *in situ* en temps réel des nutriments, des métabolites, de la qualité du produit et de la viabilité des cellules avec une seule sonde. Notre équipement vous aide à augmenter votre rendement et à améliorer la qualité du produit avec un risque réduit de contamination et une plus grande efficacité.

La réussite du premier coup Nous savons qu'une amélioration continue est la clé dans un environnement économique et réglementaire dynamique. L'évolutivité et les performances éprouvées des analyseurs Endress+Hauser simplifient les équipements de process complexes ainsi que le transfert. Nos services de formations, d'analyse avancée, d'assistance et de modélisation des données vous permettent de vous concentrer sur votre cœur de métier tout en profitant de notre expérience pour garantir un retour sur investissement rapide.

Complexité simplifiée Nous mettons à profit notre expérience en fabrication d'instruments, analyse de process, analyse de données et sciences de la vie pour la conception et la fabrication de notre gamme de produits pour bioprocédés. Vous pouvez facilement intégrer la technologie Raman pour le développement des bioprocédés en misant pleinement sur nos solutions d'analyse robustes et fiables.

Succès de l'innovation à l'automatisation des process Endress+Hauser présente une base installée de plus de 1500 unités dans le monde dans des environnements de fabrication GMP. Notre croissance continue prouve à quel point les leaders de l'industrie biopharmaceutique font confiance à Endress+Hauser.



Assurer la qualité du process et du produit

Profitez de nos solutions d'analyse pour bioprocédés leaders sur le marché et de nos offres de conformité complètes pour réussir du premier coup votre analyse du laboratoire au process



Les systèmes d'analyse Raman d'Endress+Hauser fournissent in situ une détection en temps réel de plusieurs paramètres pour la culture cellulaire, la fermentation ou les bioprocédés en aval. Nos offres de systèmes d'analyse in situ pour bioprocédés permettent la qualité par la conception (QbD) et le contrôle avancé des bioprocédés. Notre technologie s'adapte à vos besoins afin que vous puissiez utiliser le Raman pour des bioréacteurs classiques ou à usage unique (SUBs), par lots ou en mode continu, du laboratoire au cGMP.

Nous tirons profit de notre expérience dans les sciences de la vie et travaillons en étroite collaboration avec les leaders de l'industrie pour fournir un large choix de solutions d'analyse pour bioprocédés. Demandez conseil à notre équipe d'experts Raman :

- Services de développement
- Formation avancée
- Plans de service pour vous aider à réduire les temps d'arrêt, éviter la requalification des instruments et protéger vos investissements de process



Conformité aux normes et certifications internationales

Les services de conformité Endress+Hauser vous aident à améliorer vos process et à assurer la qualité tout en maintenant le cGMP. Nous avons la certification ISO 9001:2015, garantie de qualité pour nos clients. Endress+Hauser a plus de 10 ans d'expérience dans les analyseurs spectroscopiques ATEX, CSA et IECEx certifiés Raman pour les installations en zone explosible. Nous proposons également des boîtiers NEMA 4X pour les installations de lavage. Endress+Hauser est détenteur d'un dossier permanent de la substance active de la U.S. Food and Drug Administration, relatif aux sondes Raman réutilisables et à usage unique pour les bioprocédés.

Nous fournissons un portefeuille complet de services de conformité pour les applications cGMP, comprenant :

- Questionnaire et support d'audit
- QI/OQ standard et personnalisé
- Vérification lors de la réception du matériel
- Audits internes
- Qualification du fournisseur
- Personnel de service formé cGMP

Expertise Raman dans les sciences de la vie

Plus de 30 ans d'expérience en process Raman Nous connaissons la valeur d'un partenaire fiable. Les systèmes d'analyse Raman d'Endress+Hauser, utilisant la technologie Kaiser Raman, se sont établis dans le secteur des sciences de la vie, de nos premières études de faisabilité dans les années 90 à notre première installation GMP en 2000. Nous avons travaillé très tôt avec l'industrie biopharmaceutique pour aider à résoudre les défis de ce secteur et nous continuons à le faire à travers nos produits d'analyse, nos offres de conformité, nos services et notre assistance.

Notre expérience en sciences de la vie De la recherche à la fabrication, nous sommes un fournisseur leader de solutions de contrôle et de surveillance des bioprocédés depuis plus de 10 ans. Nos clients ont montré que Raman peut fournir :

- Meilleure qualité des produits
- Titre amélioré
- Productivité volumétrique plus élevée
- Contrôle des retours en boucle fermée
- Transferts à toutes échelles et pour toutes les plateformes
- Contrôle automatisé de l'alimentation
- Surveillance des cultures haute densité

Endress+Hauser est bien connu pour ses analyseurs et ses sondes pour bioprocédés de haute qualité, ses connaissances en matière d'automatisation de process et son expertise cGMP. Notre solide assistance dans le secteur des sciences de la vie signifie que vous pouvez compter sur nous pour vos besoins en amont et en aval des bioprocédés.

ASPEN AWARD



Notre approche complète Endress+Hauser offre une solution Raman intégrée robuste et fiable. Elle est composée d'un équipement d'analyse hautes performances, d'un logiciel embarqué convivial et de sondes d'échantillonnage *in situ*. Nos analyseurs Raman ont le même équipement interne pour fournir une réponse spectrale cohérente et de hautes performances, dans un emballage spécifique à l'emplacement. Renseignez-vous sur nos montages sur paillasse, sur chariot, sur rack, ou sur les boîtiers de process.

Nos sondes pour bioprocédés optimisées Les sondes de prélèvement Raman d'Endress+Hauser sont conçues pour répondre aux besoins spécifiques de l'application et de l'installation du bioprocédé. Nous fournissons des sondes optimisées pour le laboratoire ou à l'échelle de fabrication, à usage unique ou réutilisables, avec notre interface optique universelle brevetée qui fournit des spectres de haute qualité.

Notre reconnaissance industrielle En 2018, nous avons reçu le prix industriel Aspen Award pour nos contributions au développement des bioprocédés en amont. En 2020, la sonde Raman Rxn-46 pour bioprocédés a été sélectionnée comme lauréate du prix Pharma Innovation 2020 par le magazine Pharma Manufacturing.



Applications Raman éprouvées dans les bioprocédés*

Culture cellulaire	Fermentation	En aval
Glucose	Glycérol	Agrégation
Lactate	Méthanol	Cristallisation des protéines
Glutamate	Éthanol	Stabilité de la formule
Acides aminés	Sorbitol	Produit CQA
Densité cellulaire	Biomasse	Concentration de protéines
Titre		Excipients tampons

*Des paramètres supplémentaires en fonction du produit et du process sont possibles

Raman RunTime

Logiciel du laboratoire au cGMP pour la surveillance et le contrôle des bioprocédés

Avantages pour le process et le cGMP

- Conforme cGMP
- Interface intuitive à écran tactile
- Auto-étalonnage
- Compatible avec plusieurs indicateurs MVDA
- OPC, Modbus et HTTPS activés pour l'intégration avec les systèmes de contrôle tiers
- Intégré aux systèmes leaders de gestion PAT



Raman pour le passage du laboratoire au process

Endress+Hauser a la plus large sélection d'offres Raman avec une évolutivité éprouvée du laboratoire au cGMP et qui est approuvée par les leaders de l'industrie

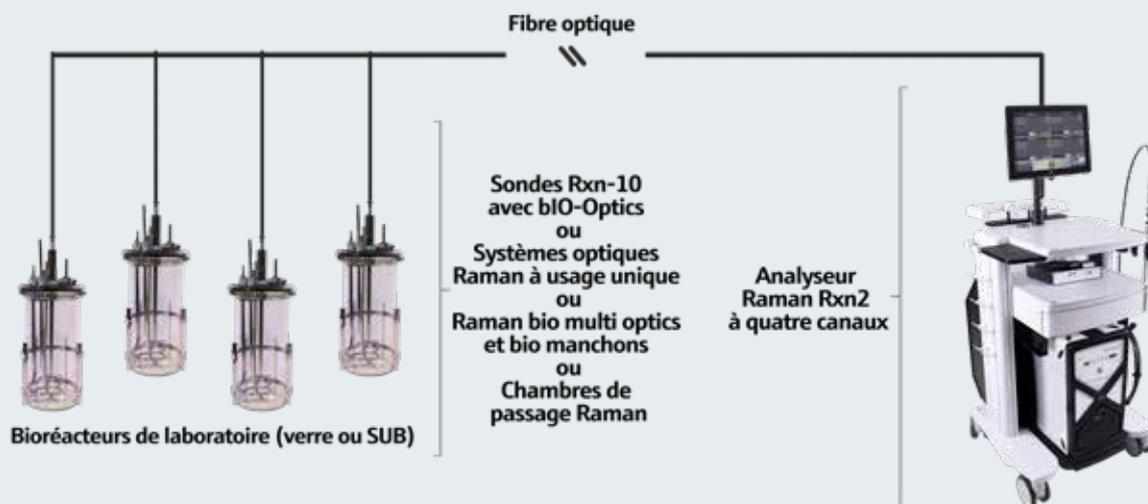
Le Raman Rxn2 présente un système unique d'autosurveillance de l'analyseur et est disponible avec des longueurs d'ondes de 532 nm, 785 nm ou 1000 nm. L'analyseur Raman Rxn2 sert de pont idéal entre le laboratoire et le process. Combiné avec nos sondes d'échantillonnage optimisées pour la phase, le Raman Rxn2 offre des performances haute résolution pour la mesure et la commande in situ.

Les analyseurs Raman Rxn2 disposent du logiciel Raman RunTime embarqué qui garantit fiabilité et connectivité tout en supportant les besoins d'Industrie 4.0. Raman RunTime intègre les fonctions du spectromètre dans l'électronique de l'analyseur sans avoir besoin d'un PC séparé avec un logiciel propriétaire. Raman RunTime exporte les données brutes et diagnostics à l'aide de protocoles de communication standard afin d'assurer l'intégrité des données.

Disponible en analyseur sur paillasse ou sur chariot, le Raman Rxn2 permet un emplacement flexible pour les laboratoires de développement de process. Avec jusqu'à quatre sondes par analyseur, la mesure depuis quatre bioréacteurs ou points de prélèvement différents est possible avec un seul système. Des kits d'étalonnage Raman spécialement conçus sont disponibles pour les accessoires de la sonde Raman (éléments optiques multiusage ou à usage unique et chambre de passage) afin de simplifier la standardisation des instruments et le transfert d'étalonnage des modèles chimiométriques pour le passage du laboratoire au process.

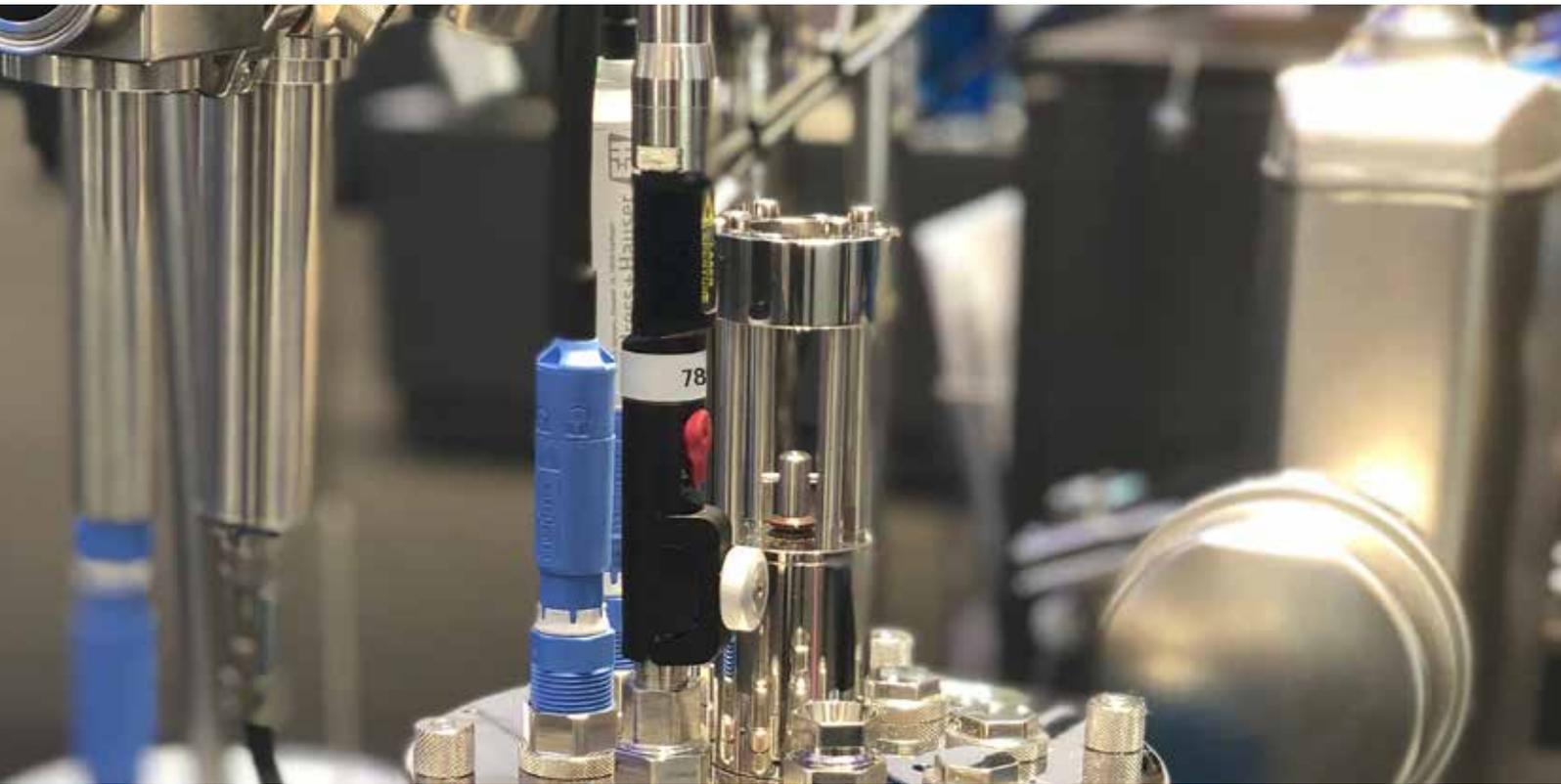


Applications en cours de process pour le développement Raman du laboratoire au process*



* La construction robuste de modèles est également disponible via l'intégration de notre sonde Rxn-46 et de la gamme Ambr® 15 et Ambr® 250 de Sartorius

i Pour plus d'informations sur un usage unique du laboratoire au process, voir la brochure « Technologie à usage unique Raman pour les bioprocédés ». Des informations supplémentaires sur la construction robuste du modèle via l'intégration de notre sonde Rxn-46 et des gammes Ambr® 15 et Ambr® 250 de Sartorius sont disponibles dans notre brochure « Compatibilité des solutions Raman pour bioprocédés avec BioPAT® Spectro de Sartorius ».



Sonde Rxn-10 avec bIO-Optic

- Compatible avec les ports standard dans les bioprocédés
- Connecteur fileté PG13.5
- Longueur 120, 220, 320 ou 420 mm
- Autoclavable



Sonde Rxn-10 avec système optique Raman à usage unique

- Raccord jetable pour bioréacteurs à usage unique (SUB), avec élément optique sans contact réutilisable
- Développée selon les normes industrielles pour les capteurs à usage unique
- Stérilisation gamma
- Testée et fournie par de nombreux vendeurs SUB



Sonde Rxn-10 avec bio-optique multiusages et bio-manchon

- Bio-optique multiusages
 - Optique sans contact réutilisable
 - Connexion à la sonde Rxn-10
 - Pas de maintenance à part la vérification et l'étalonnage réguliers
- Bio-manchon
 - Manche jetable qui sert de raccord process
 - Conçu pour un usage unique ou multiple
 - Connecteur fileté PG13.5
 - Longueur 120 ou 222 mm
 - Stérilisation par autoclave ou gamma
 - Compatible avec la chambre de passage CYA680 d'Endress+Hauser



Chambre de passage Raman

- Composée d'une plateforme de micro-débit et d'une cellule de micro-débit connectée à la sonde Rxn-10
- Permet le contrôle de process basé sur Raman des opérations en aval
- Optimisée pour des mesures rapides dans des systèmes à faible volume



Sonde Rxn-46 pour BioPAT® Spectro de Sartorius pour Ambr®

- Associée à l'analyseur monovoie Raman Rxn2 intégré avec le logiciel Ambr
- Construction robuste du modèle grâce à l'intégration avec Ambr 15 et Ambr 250
- Idéale pour la surveillance du développement du process de culture cellulaire haut débit



Raman pour process et cGMP

Garantissez le succès de votre projet de fabrication avec nos solutions complètes d'analyse de process

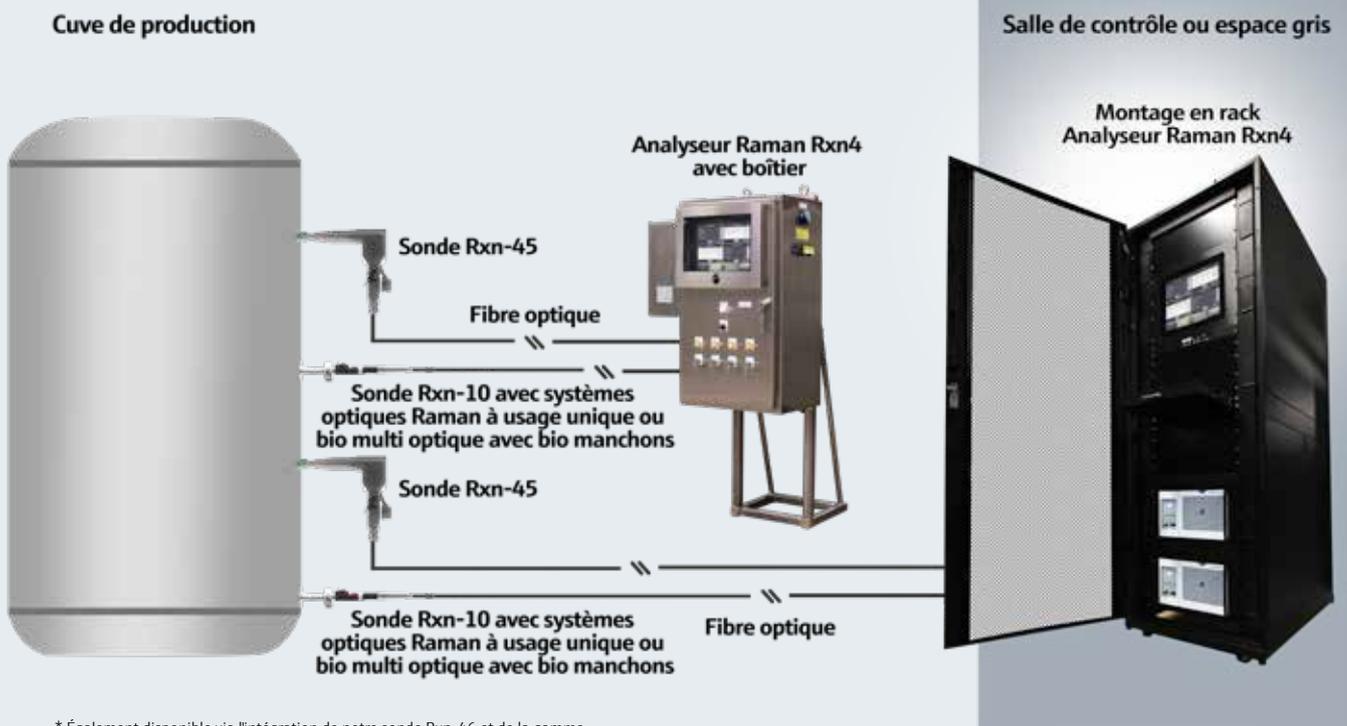
L'analyseur Raman Rxn4 est un analyseur Raman robuste, fournissant une performance 24/7/365 et une haute précision, ce qui est indispensable pour un transfert d'étalonnage réussi.

À l'instar du Raman Rxn2, l'analyseur Raman Rxn4 possède le logiciel Raman RunTime entièrement embarqué qui assure la fiabilité et la bonne connectivité tout en répondant aux besoins d'Industrie 4.0. Raman RunTime intègre les fonctions du spectromètre dans l'électronique de l'analyseur sans avoir besoin d'un PC séparé avec un logiciel propriétaire. Raman RunTime exporte les données brutes et diagnostics à l'aide de protocoles de communication standard afin d'assurer l'intégrité des données.

Le Raman Rxn4 est disponible en tant qu'analyseur de 532 nm, 785 nm ou 1000 nm monté sur rack pour les installations de salle de commande, ou dans un boîtier NEMA 4X pour les installations en production. Il présente un système d'autosurveillance unique de l'analyseur pour garantir la validité de chaque mesure. L'analyseur Raman Rxn4 est capable d'auto-étalonner et d'utiliser des auto-diagnostics et des méthodes d'auto-correction.



Applications Raman pilotes et cGMP en cours de process*



* Également disponible via l'intégration de notre sonde Rxn-46 et de la gamme de fabrication à usage unique Biostat STR® de Sartorius.



Sonde Rxn-10 avec système optique Raman à usage unique

- Raccord jetable pour bioréacteurs à usage unique (SUB), avec élément optique sans contact réutilisable
- Développée selon les normes industrielles pour les capteurs à usage unique
- Stérilisation gamma
- Testée et fournie par de nombreux vendeurs SUB
- Qualifiée cGMP



Sonde Rxn-45

- Compatible avec les boîtiers standard dans les bioprocédés pour ports latéraux de 25 mm
- Connecteur fileté PG13.5 avec longueur de sonde de 120 mm
- Finition de surface des matériaux en contact avec le produit Ra 15 électropolie
- Compatible NEP/SEP



Sonde Rxn-46 pour BioPAT® Spectro de Sartorius pour Biostat STR®

- Connexion au port BioPAT Spectro à usage unique prêt à l'emploi
- Fournit une approche évolutive et un transfert efficace vers Biostat STR pour la fabrication à usage unique



i Pour plus d'informations sur un usage unique en process et cGMP, voir la brochure « Technologie à usage unique Raman pour les bioprocédés ». De plus, veuillez consulter la brochure « Compatibilité des solutions Raman pour bioprocédés avec BioPAT® Spectro de Sartorius » pour plus d'informations sur l'intégration de sonde Rxn-46 et de la gamme de produits de fabrication à usage unique Biostat STR®.

Succès d'application en amont du bioprocédé

Augmentation du titre jusqu'à 85 % et amélioration de la qualité du produit grâce au contrôle du glucose ou du lactate basé sur Raman dans un bioprocédé avec cellule de mammifère

Succès des clients avec les applications Raman

Culture cellulaire et fermentation

- Surveillance et contrôle en temps réel CPP et CQA
- Productivité accrue
- Meilleure qualité des produits
- Transfert à toutes échelles et pour toutes les plateformes
- Contrôle automatisé de l'alimentation
- Commande avancée du process
- Qualification des matières premières
- Thérapies cellulaires et géniques

Contactez Endress+Hauser pour les références techniques

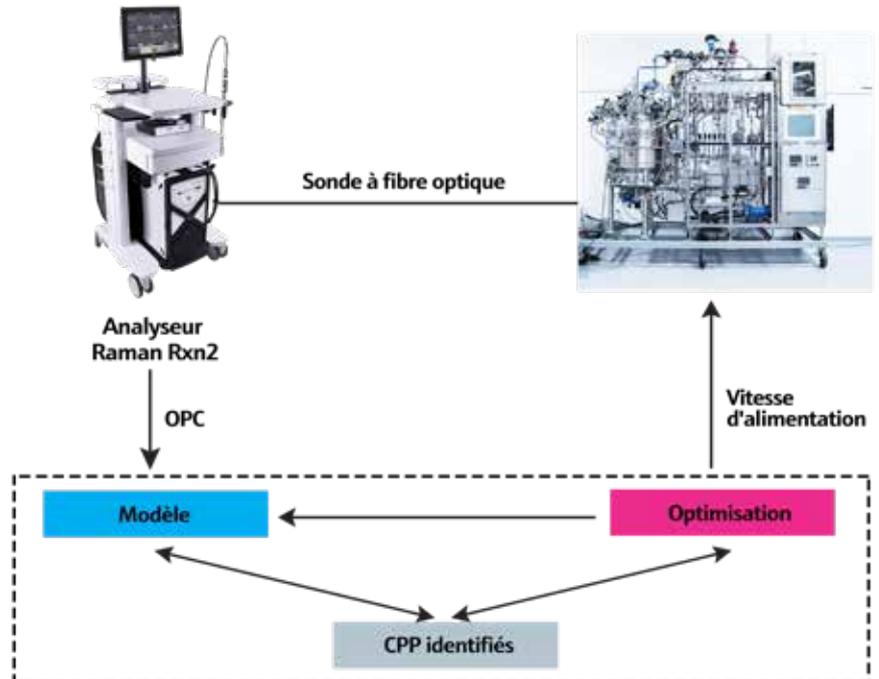


Schéma du contrôle des retours basé sur Raman

La production de produits thérapeutiques à base de protéines à partir de cellules de mammifères est le bioprocédé le plus utilisé en raison de sa capacité à produire et à plier correctement une protéine recombinante. 60-70 % des produits biopharmaceutiques sont produits ainsi. Les paramètres du bioréacteur affectent les processus métaboliques cellulaires et une connaissance détaillée du bioréacteur est nécessaire pour obtenir un état métabolique équilibré et cohérent des cellules cultivées.

Le glucose est un paramètre de process critique, car il affecte le profil métabolique de la cellule, la production de déchets et la glycation non enzymatique post-traductionnelle des protéines. Les mesures continues du glucose, à l'aide de l'équipement Raman d'Endress+Hauser, offrent des informations permettant la compréhension des bioprocédés et permet de contrôler les retours depuis le développement du process à la fabrication.

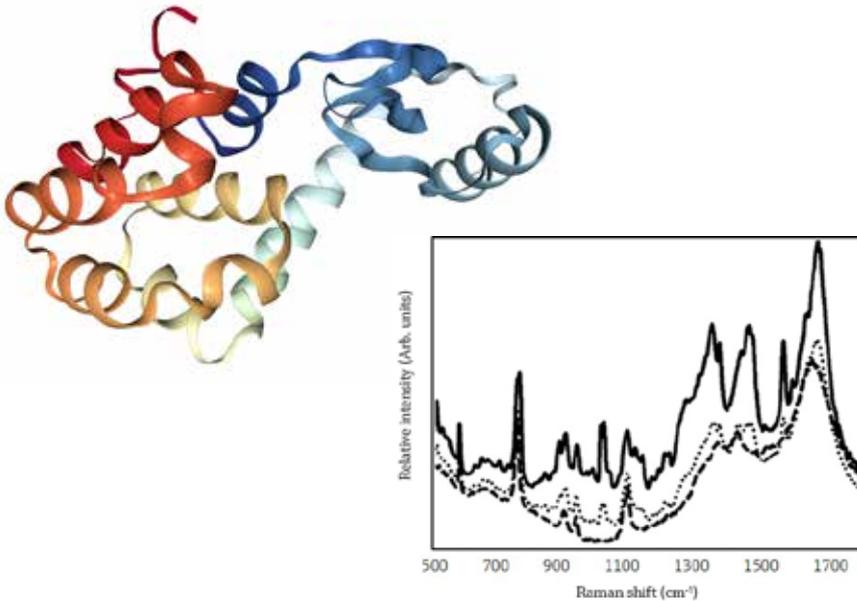
Dans les études réalisées par Berry et al¹ et Matthews et al², les systèmes Raman de contrôle des retours ont été rapidement mis en œuvre et ont démontré leur capacité à améliorer la qualité des produits à base de protéines biopharmaceutiques et à permettre une augmentation du rendement de 85 % sur tout l'historique du process. Un contrôle automatisé significatif a été réalisé après seulement deux étapes d'étalonnage et intégré rapidement dans les travaux de développement de process. Raman a été en mesure de prendre en charge une condition de concentration ciblée ou une condition par étapes, s'avérant ainsi être une méthode robuste à intégrer dans un contrôleur d'un bioprocédé industriel. La technologie Raman d'Endress+Hauser est facilement intégrée dans les contrôleurs de bioréacteur et est une solution éprouvée de technologies analytiques des procédés (PAT) capable de fournir un contrôle de process en temps réel et de garantir la qualité du produit biopharmaceutique.

Références :

1. Berry BN, et.al. (2016) Biotechnol Progress 32:224–234 . doi: 10.1002/btpr.2205
2. Matthews TE, et.al. (2016) Biotechnol Bioeng 113:2416–2424 . doi: 10.1002/bit.26018

Succès de l'application en aval

Optimisation rapide des conditions de cristallisation des protéines



La structure protéique du lysozyme (à gauche) est affectée par la température, le pH, l'agent précipitant et le temps de cristallisation.¹ Le spectre Raman du lysozyme est représenté en présence d'un tampon d'acétate à 90 mg/ml (à droite, en haut), 30 mg/ml (à droite, au milieu) et 0 mg/ml (à droite, en bas).

Succès des clients avec les applications Raman

Culture cellulaire et fermentation

- Prélèvement cellule de débit
- Quantification des protéines et des excipients
- Surveillance COA et agrégation
- Chromatographie continue
- Concentration de produit et échange de tampon - UF/DF, FFT

Contactez Endress+Hauser pour les références techniques

La spectroscopie Raman est une PAT établie pour la compréhension de la cristallisation dans les petits ingrédients pharmaceutiques actifs et les produits thérapeutiques à base de protéines. Comme les petites molécules, la cristallisation des protéines peut être affectée par la température, le pH, le solvant et la concentration d'espèces dans le système. La spectroscopie Raman a été utilisée pour surveiller la cristallisation de lysozyme par lots à l'échelle d'un laboratoire. La spectroscopie Raman *in situ* a été utilisée pour étudier l'effet de la température, de la concentration de l'agent précipitant, du temps de cristallisation et les interactions possibles entre ces facteurs.

Le spectre Raman d'une protéine contient des contributions spectrales de la structure des protéines et des chaînes latérales. L'enveloppe amide III à $\sim 1240 \text{ cm}^{-1}$ et l'enveloppe amide I à $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$ fournissent des informations de structure d'ordre plus élevées comme la présence d'une hélice α , d'un feuillet β ou d'une pelote statistique. Dans l'exemple de Mercado et al, les bandes de $750, 760$ et 2950 cm^{-1} ont donné des informations utiles sur la structure de la protéine, en se basant sur l'environnement chimique du tryptophane ($750, 760 \text{ cm}^{-1}$) et des groupes CH_3 dans les résidus aliphatiques (2940 cm^{-1}).² Les intensités de ces bandes et le rapport $760:750\text{-cm}^{-1}$ étaient sensibles aux effets de la teneur en NaCl, de la température et de la durée de cristallisation du lysozyme.

Les surfaces dérivées de Raman ont indiqué que des conditions optimales pour la cristallisation du lysozyme se situaient à $35\text{-}40^\circ\text{C}$ et $5\text{-}9\%$ (p/p) NaCl. Ces données peuvent constituer la base d'un espace de cristallisation pour l'intensification et les études de développement des process. La spectroscopie Raman *in situ* a été efficace dans la surveillance des effets de la température, du temps et de la concentration de NaCl sur la cristallisation d'une protéine modèle. Les spectres Raman ont fourni des informations sur la structure des protéines et les chaînes latérales, qui ont été utilisées pour générer des connaissances quantitatives du process et déterminer les conditions de cristallisation optimales. L'extension de la technique aux environnements de laboratoire ou de process biopharmaceutiques peut être obtenue grâce à la plateforme d'analyse Raman Rxn2 et aux environnements de fabrication cGMP utilisant la plateforme d'analyse Raman Rxn4.

Références :

1. Structure des protéines : 10.2210/pdb253L/pdb

2. Mercado, J. et al. « Design and In-Line Raman Spectroscopic Monitoring of a Protein Batch Crystallization Process. » *Journal of Pharmaceutical Innovation*, Décembre 2008, 271–279.

France

Endress+Hauser France
3 rue du Rhin
68330 Huningue
info.fr@endress.com
www.fr.endress.com

Agence Export
3 rue du Rhin
68330 Huningue
Tél. (33) 3 89 69 67 68
Fax (33) 3 89 69 55 27

Agence Paris-Nord
91300 Massy
Agence Ouest
33700 Mérignac

Agence Est
69800 Saint-Priest

Tél. **N°Cristal 09 69 32 24 24**

APPEL NON SURTAXE

Canada

Endress+Hauser Canada
6800 Côte de Liesse
St Laurent, Québec
Tél. (514) 733-0254
Fax (514) 733-2924

Endress+Hauser Canada Ltd
1075 Sutton Drive
Burlington, Ontario
Tél. (905) 681-9292
Fax (905) 681-9444
info.ca@endress.com
www.ca.endress.com

Belgique/Luxembourg

Endress+Hauser Belgium
17-19 Rue Carli
B-1140 Bruxelles
Tél. (02) 248 06 00
Fax (02) 248 05 53
info.be@endress.com
www.be.endress.com

Suisse

Endress+Hauser Suisse
Route de l'Industrie, 58
CH-1030 Bussigny
bussigny.ch@endress.com

Endress+Hauser
(Schweiz) AG
Kägenstrasse 2
CH-4153 Reinach
info.ch@endress.com
www.ch.endress.com

Tél. (41) 61 715 75 75