

Bílá kniha

Revoluce v biovýrobě díky inline měření biozpracování v reálném čase

Jak zefektivnit vývoj léků od laboratoře až po zpracování, zvýšit provozní přehled a efektivitu a dosáhnout vysoce kvalitní výroby, aby si společnost udržela konkurenční výhodu

Autoři

Maryann Cuellar a Michael Weiß, Manažeři v oblasti Life Sciences – Endress+Hauser

Biofarmaceutický výrobní průmysl čelí stále rostoucím požadavkům na rychlý vývoj a efektivnější výrobu životně důležitých léků. Tento tlak vyplývá z mnoha faktorů, včetně nárůstu chronických onemocnění, rostoucí celosvětové populace a rostoucí snahy o personalizovanou medicínu.

Aby výrobci udrželi krok s těmito potřebami, musí do svých pracovních postupů zavádět inovativní technologie a metodiky, včetně digitálních senzorů a Ramanova měření ve výrobním prostředí. Toto úsilí umožní zrychlit časový plán vývoje léků, zlepšit provozní efektivitu a zvýšit kvalitu produktů.

Tato bílá kniha se zabývá tím, jak integrace inline měřících technologií do strategií řízení předcházejících i navazujících procesů poskytuje významnou konkurenční výhodu v tomto vyvíjejícím se biofarmaceutickém prostředí. Ať už se jedná o vývoj nových léčeb, rozšiřování výroby pro potřeby trhu nebo optimalizaci stávajících procesů, pochopení a zavedení monitorování biozpracování v reálném čase má zásadní význam pro účinnost léků a provozní úspěch.



Výzvy konvenčního měření

Výrobci biofarmak čelí v průběhu životního cyklu produktu mnoha výzvám, počínaje potřebou minimalizovat lhůty pro vývoj nových produktů. Závod o uvedení nových léčebných postupů na trh – často v tvrdé konkurenci a vždy s přísnými regulačními požadavky – vyžaduje rychlé vývojové cykly, efektivní optimalizaci procesů a spolehlivé údaje pro schválení regulačními orgány.

Úspěšný přechod od skromných počátků v laboratoři ke komerční výrobě ve velkém měřítku je nemalý úkol. Proces rozšiřování musí v každé fázi vývoje zachovávat zásadní kontroly kvality a rovnováhy, protože postupy se předávají z jednoho týmu do druhého a často překračují hranice zařízení. Každý krok představuje různé problémy s kvalitou a výtěžností produktu, včetně změn materiálu, různé velikosti zařízení a různých provozních parametrů.

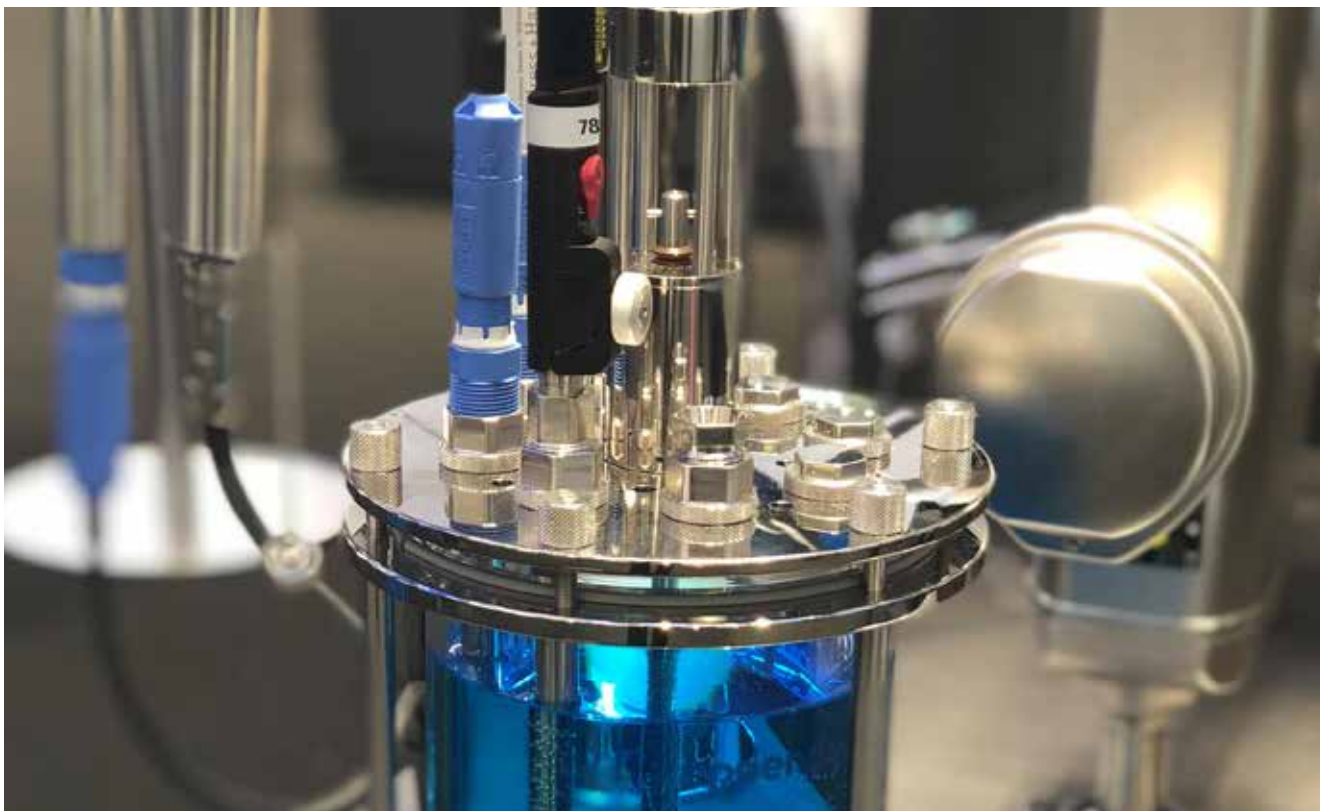
Jak výrobce biologických léčiv postupuje životním cyklem vývoje produktu, mohou tradiční metody odběru vzorků a analýzy výrobních parametrů offline v laboratoři vytvářet přehlcení na pracovišti, což zpožďuje kritická rozhodnutí a prodlužuje časové lhůty vývoje. Tato offline měření nezajišťují ani spolehlivost, ani pružnost pro zajištění požadovaného výkonu v měřítku, což může vést k nákladným úpravám metodou pokus-omyl a potenciálním selháním šarží. Navíc zřídka odběr vzorků pro offline analýzu často nezachycuje dynamickou povahu biozpracování, což omezuje možnosti optimalizace a zvyšuje riziko kontaminace procesu.

Podpora inovací pomocí inline měření

Inline měření řeší tyto a další problémy tím, že poskytuje nepřetržitá data v průběhu celého procesu rozšiřování a umožňuje získat informace o stavu procesu a zařízení téměř v reálném čase. Tato data umožňují výrobcům rychle přijímat informovaná rozhodnutí a optimalizovat procesy pro zvýšení efektivity a kvality, což jim umožňuje včas identifikovat a řešit potenciální problémy, díky čemuž je zajištěn hladší přechod od vývoje ke komercializaci.

Pro maximalizaci efektivity, nákladové efektivity a kvality produktů je nezbytné neustálé zlepšování procesů. I malé zlepšení výnosů nebo snížení množství odpadu může mít významný dopad na ziskovost. Datové toky poskytované inline měřeními vedou ke komplexnímu a dynamickému pochopení procesu, což výrobcům umožňuje identifikovat problematická místa, optimalizovat využití zdrojů a zavádět vylepšení založená na datech, která zvyšují ekonomickou i environmentální udržitelnost.

Dochází ke sjednocování klíčových trendů, které přinášejí revoluci ve výrobě biofarmak a další řešení výše zmíněných problémů. Intenzivní a kontinuální biozpracování poháněný procesní analytickou technologií (PAT), kvalitou od návrhu (Quality by Design, QbD) a zásadami Pharma 4.0 mění toto odvětví. Porozumění procesu a jeho řízení v reálném čase jsou nejdůležitější pro zajištění konzistentní kvality



Přední dodavatelé přístrojů, jako je společnost Endress+Hauser, využívají stejné měřicí technologie v laboratorních i inline zpracovacích přístrojích, což zajišťuje hladký průběh životního cyklu vývoje léčiv.

produktů v nepřetržitém provozu. Tyto přístupy se do značné míry opírají o sběr a analýzu dat v reálném čase, čímž se snižuje potřeba laboratorního testování konečných produktů a klade se větší důraz na zajištění kvality prostřednictvím proaktivních a preventivních metodik.

Stále častější zavádění bioreaktorů na jedno použití

Vysoce výkonný vývoj přináší výrobcům také vyšší efektivitu, která je dána potřebou prověřovat rozsáhlé databáze molekul a buněčných linií během výzkumu a vývoje, aby bylo možné identifikovat slibné kandidáty na léčiva. To vedlo k zavedení miniaturizovaných bioreaktorových systémů, od mikrobioreaktorů až po bioreaktory na jedno použití (SUB), které umožňují paralelní experimentování a zrychlení screeningových procesů.

Tyto miniaturizované systémy však vyžadují stejně přizpůsobivá analytická řešení. Inline měřicí technologie jsou díky svým malým rozměrům a přizpůsobivosti různým konstrukcím bioreaktorů ideální pro splnění těchto požadavků.

Stále častější zavádění SUBs, díky jejich flexibilitě, menšímu riziku kontaminace a rychlejšímu průběhu, představuje pro monitorování biozpracování jak příležitosti, tak i výzvy. Tradiční senzory, které jsou často určeny pro trvalou instalaci do bioreaktorů z nerezové oceli, nejsou kompatibilní s jednorázovým charakterem SUB.



Některé Ramanovy sondy nabízejí ideální rozhraní pro vysoce výkonný vývoj prostřednictvím komerční výroby na jedno použití díky integraci se systémem Biostat STR® od společnosti Sartorius, jakož i se systémy Ambr®15 a Ambr 250®.

To podnítilo inovace v konstrukci senzorů, což vedlo k vývoji sterilizovatelných senzorů na jedno použití, které lze bezproblémově integrovat do systémů SUB a které poskytují údaje v reálném čase bez ohrožení sterility.

Při předcházejícím zpracování, kdy jsou živé buňky kultivovány za účelem výroby požadovaného biofarmaceutického produktu, je sledování parametrů, jako je pH, rozpuštěný kyslík (DO), růst buněk, hladina glukózy a hustota životaschopných buněk v reálném čase, klíčové. Tyto parametry přímo ovlivňují růst buněk, produktivitu a kvalitu produktů v průběhu celého životního cyklu produktu. Inline senzory mohou poskytovat nepřetržitou zpětnou vazbu v každé fázi vývoje, což umožňuje přesnou kontrolu těchto parametrů, která podporuje vyšší hustotu buněk, lepší výtěžnost produktů a snížení počtu selhání šarží.

Stejně důležité je i následné zpracování, které zahrnuje purifikaci a formulaci požadovaného produktu ze složitých buněčných kulturních bujónů, kde inline měření přináší významné výhody. Tradiční navazující procesy se často spoléhají na několik offline analytických technik, což může způsobit zpoždění a potenciální ztrátu produktu. Inline měření navazujících parametrů, jako je pH, vodivost, UV absorpce, agregace a koncentrace, však usnadňuje účinnou a včasnou separaci a purifikaci a zajišťuje optimální kvalitu a výtěžnost produktu. Tato data v reálném čase umožňují přesnou kontrolu purifikačních kroků, včetně chromatografie, filtrace a výměny pufrů, čímž se minimalizují ztráty produktu a maximalizuje účinnost procesu.

Výhody Ramanovy spektroskopie

Mezi moderními měřicími technologiemi, které mají výrobci biomateriálů k dispozici, přináší [Ramanova spektroskopie](#) jedny z nejzřetelnějších výhod. Na rozdíl od mnoha tradičních analytických technik, které vyžadují přípravu nebo separaci vzorku, se nedestruktivní Ramanovo měření provádí přímo v procesu a umožňuje analýzu chemického složení a koncentrace přímo v bioreaktoru. Tím se eliminuje potřeba časově náročné offline analýzy, protože se poskytují včasná data, která umožňují nahlédnout do procesů téměř v reálném čase.

Ramanova spektroskopie je obzvláště vhodná pro sledování kritických procesních parametrů, jako je spotřeba glukózy, produkce laktátu a analýza médií buněčných kultur. Sledováním těchto a dalších parametrů mohou výrobci optimalizovat strategie živení buněčných kultur, předcházet hromadění inhibičních vedlejších produktů a udržovat optimální hladiny živin – což přispívá ke zlepšení růstu buněk a výtěžnosti produktů.

Kromě monitorování procesu hraje Ramanova spektroskopie klíčovou roli při zajišťování kvality produktů, a to identifikací a kvantifikací kritických atributů kvality (CQA) souvisejících s produktem. Dokonce i drobné strukturální změny mohou snížit bezpečnost a účinnost

produktu, takže včasné odhalení a náprava jsou nanejvýš důležité. Schopnost Ramanova měření poskytovat podrobné informace o chemickém složení a struktuře z něj činí ideální nástroj pro identifikaci a kvantifikaci kvalitativních ukazatelů, který zajišťuje, že konečné produkty splňují nejvyšší standardy kvality.

Ramanova spektroskopie navíc usnadňuje hluboké pochopení procesu tím, že poskytuje vhled do reakční kinetiky a dynamiky procesu. Analýzou vzorců ve spektrálních datech získávají vědci cenné informace o rychlosti reakcí, tvorbě meziproduktů a celkovém průběhu biozpracování. Tato hloubka porozumění umožňuje sofistikované strategie řízení procesů, které vedou ke zvýšení efektivity a kvality produktů.

Výhody technologie digitálních senzorů

Zatímco Ramanova spektroskopie je ideální pro poskytování chemických informací, technologie digitálních senzorů, jako je [Memosens](#), ji doplňuje tím, že poskytuje průběžné údaje o kritických parametrech procesu.

Tyto senzory, často založené na elektrochemických nebo optických principech, poskytují měření parametrů, jako je pH, DO a vodivost, v reálném čase. V předcházejícím zpracování tyto senzory odhalují důležité informace o prostředí buněčné kultury a zajišťují optimální podmínky pro růst buněk a jejich produktivitu. Při následném zpracování sledují účinnost purifikačních kroků a zajišťují, aby konečné složení produktu splňovalo požadované specifikace.



Digitální senzory poskytují bezkonkurenční přesnost měření a minimální nároky na údržbu díky spolehlivé technologii bezkontaktního přenosu signálu. Snadno se zachycují parametry předcházejícího a následujícího procesu.

Nepřetržité datové toky z těchto senzorů v kombinaci s chemickými informacemi poskytovanými Ramanovou spektroskopií umožňují komplexní a dynamické porozumění biozpracování. Toto množství dat usnadňuje včasné odhalení odchylek od požadovaných provozních podmínek, což umožňuje včasný zásah, který zabrání nákladným selháním šarží a udrží stálou kvalitu produktů. Data generovaná těmito senzory lze navíc integrovat do pokročilých systémů řízení procesů, což umožňuje automatické úpravy parametrů procesu v reálném čase, které dále optimalizují efektivitu a snižují závislost na manuálních zásazích.

Výběr správného přístrojového vybavení a správného partnera

Inline měřicí technologie v biofarmaceutickém prostředí také zefektivňují rozšiřování výroby léčiv, což je podpořeno konzistentními měřicími metodami v každé fázi vývoje produktu. Využíváním stejných analytických technik od laboratoře až po výrobní halu mohou výrobci minimalizovat riziko nesrovnalostí mezi jednotlivými fázemi životního cyklu a zajistit hladký přechod od výzkumu a vývoje ke komercializaci.

Tyto vnitřní konzistence měření zjednodušují proces přenosu technologií a snižují potřebu rozsáhlých revalidačních a rekvalifikačních prací v mnoha fázích. Kromě toho lze data získaná pomocí inline měřicích technologií využít k vývoji sofistikovaných procesních modelů, které lze použít k simulaci různých provozních scénářů a identifikaci dalších možností optimalizace.

Výběr správného přístrojového vybavení je klíčem k realizaci těchto a dalších výhod a k úspěchu v dnešním konkurenčním prostředí biozpracování. Při hodnocení potenciálních partnerů by měli výzkumní pracovníci a výrobci biofarmak zvážit následující faktory dodavatele:

- **Instalovaná základna:** existuje rozsáhlá uživatelská základna zkoumaného přístrojového vybavení s doloženými úspěchy?
- **Šíře a hloubka portfolia:** nabízí dodavatel širokou škálu senzorů a systémů pokrývajících jak předcházející, tak navazující procesy s přirozenou vzájemnou kompatibilitou?
- **Škálovatelnost a univerzálnost:** lze přístroje snadno přizpůsobit různým uspořádáním a měřítkům bioreaktorů, od malých laboratorních systémů až po velké výrobní závody?
- **Síť podpory:** poskytuje dodavatel robustní globální síť podpory s přístupem k technickým znalostem, podpoře v oblasti aplikací a službám údržby po celou dobu životnosti produktu?

Spolehlivý partner v oblasti přístrojového vybavení poskytuje nejen potřebný hardware a software, ale také úzce spolupracuje s koncovými uživateli, aby zajistil úspěšnou implementaci, integraci a průběžnou podporu.

Zavedení inline monitorování pro zefektivnění životních cyklů produktů

Schopnost monitorovat a upravovat parametry procesu v reálném čase podporuje rychlejší vytváření optimálních podmínek biozpracování, což vede ke zkrácení cyklů vývoje léčiv a rychlejšímu uvedení na trh. Využitím inline přístrojových technologií mohou výrobci urychlit vývoj, optimalizovat provoz, zajistit kvalitu produktů a rychleji a efektivněji dodávat pacientům životně důležité léčby.

Vzhledem k tomu, že vývoj a výroba biofarmak pokračuje rychlým tempem, bude monitorování v reálném čase hrát stále důležitější roli při utváření budoucnosti tohoto odvětví, což povede k bezpečnějším, účinnějším a dostupnějším léčbám pro pacienty po celém světě. Tento rozšířený přístup k inline datům a datům v reálném čase vede k optimalizaci procesů, rozšiřuje poznatky a pomáhá výrobcům udržovat soulad s předpisy.



www.addresses.endress.com

WP01220C/32/05/01.24-00