

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290457 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.31(51) Int. Cl. G01N 21/33 (2006.01)
G01J 3/00 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.08.06

(54) СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕЛКА НЕИЗВЕСТНЫХ ОБРАЗЦОВ БЕЛКА НА ОСНОВЕ АВТОМАТИЧЕСКОЙ КАЛИБРОВКИ С НЕСКОЛЬКИМИ ДЛИНАМИ ВОЛН

(31) 62/883,320

(72) Изобретатель:
Цзэн Шан, Сюэ Ган (US)

(32) 2019.08.06

(33) US

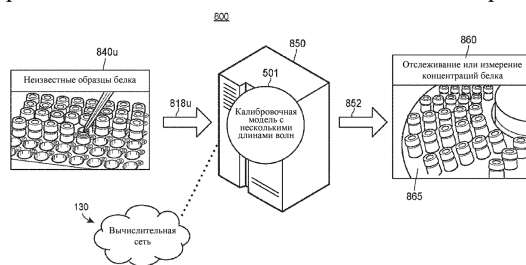
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2020/045088

(87) WO 2021/026284 2021.02.11

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(57) Способ визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. В различных вариантах осуществления процессор принимает каждый из стандартного набора данных о длине волны и неизвестного набора данных о длине волны, записанных детектором. Каждый стандартный набор данных о длине волны и неизвестный набор данных о длине волны определяет последовательность пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Процессор генерирует калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первой пары значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны. Процессор реализует калибровочную модель с несколькими длинами волн для определения для каждого неизвестного образца белка из заданных неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка.



A1

202290457

202290457

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572634EA/042

СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕЛКА НЕИЗВЕСТНЫХ ОБРАЗЦОВ БЕЛКА НА ОСНОВЕ АВТОМАТИЧЕСКОЙ КАЛИБРОВКИ С НЕСКОЛЬКИМИ ДЛИНАМИ ВОЛН

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет заявки США № 62/883320, поданной 6 августа 2019 г., озаглавленной «SYSTEMS AND METHODS FOR DETERMINING PROTEIN CONCENTRATIONS OF UNKNOWN PROTEIN SAMPLES BASED ON AUTOMATED MULTI-WAVELENGTH CALIBRATION», которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к системам и способам визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, связанным с автоматизацией и разработкой терапевтических фармацевтических средств, а более конкретно к системам и способам визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Отслеживание процесса и контроль показателей качества продукта обычно выполняют при приготовлении и разработке фармацевтических терапевтических продуктов. Например, методы, касающиеся отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта, как правило, используют для обеспечения эффективности таких фармацевтических терапевтических продуктов.

[0004] Современные инструменты, в том числе современные инструменты с фиксированной и переменной длиной пути (*например*, механические инструменты), разработаны с учетом применения формулы закона Бугера-Ламберта-Бера, которая по природе линейна, и ограничены зависимостью от нее. В частности, поскольку линейный диапазон поглощения ограничен, такие инструменты могут неправильно измерить концентрацию образца, когда поглощение находится за пределами линейного диапазона.

[0005] Приведенная ниже формула иллюстрирует закон Бугера-Ламберта-Бера:

$$A = \varepsilon * C * l$$

[0006] В приведенной выше формуле A представляет значение поглощения, ε представляет коэффициент экстинкции, C представляет значение концентрации, и l представляет длину пути луча света через образец. Значение поглощения (A), как правило, измеряют в качестве коэффициента отклика на луч света, проходящий через образец. Коэффициент экстинкции (ε) измеряет, насколько сильно вещество поглощает свет на заданной длине волны. Что касается измерений терапевтических средств, коэффициент экстинкции (ε), как правило, является свойством, присущим белку, и не изменяется.

[0007] Значение концентрации (C) относится к концентрации заданного образца

(например, образца терапевтического или другого продукта на основе белка). В более общем смысле, концентрация представляет собой показатель составляющей, деленный на общий объем смеси. Концентрация может относиться к нескольким различным типам, включая массовую концентрацию, молярную концентрацию, числовую концентрацию и/или объемную концентрацию. Концентрация может, как правило, представлять собой химическую смесь любого типа, но чаще всего представляет собой растворенное вещество или раствор с добавлением растворителя.

[0008] Как было проиллюстрировано выше, формула закона Бугера-Ламберта-Бера предполагает линейность, из-за которой современные инструменты и методы измерения белка ограничены линейными функциями значения концентрации образца, фиксированного коэффициента экстинкции и длины статического пути света. Применение формулы Бугера-Ламберта-Бера может привести к неправильному измерению концентрации для скоростей поглощения образца, которые являются нелинейными, что может привести к смещению, ложноположительным и/или ложноотрицательным результатам во время отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта.

[0009] Из-за ограничений Бугера-Ламберта-Бера подготовка образцов для измерения и контроля показателей качества продукта с помощью УФ-спектрометров с фиксированной длиной пути обычно является времязатратной и подвержена возникновению ошибок. Например, для измерения показателей качества продукта могут потребоваться последовательные разведения до тех пор, пока концентрация образца не попадет в динамический диапазон. Такое разбавление может легко приводить к ошибкам, особенно при измерении значений для нескольких образцов продукта, поскольку для него могут потребоваться разные коэффициенты разбавления для образцов на протяжении всего процесса, и использование коэффициента разбавления для вычисления концентрации может быть подвержено возникновению ошибок. Процесс разбавления, применяемый к нескольким образцам продукта, и ошибки, обычно возникающие из-за такого процесса, как правило, создают различия в измерениях связанных показателей качества продукта. Такие ошибочные измерения могут привести к недопустимому количеству ложноположительных и ложноотрицательных результатов во время отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта.

[0010] Инструменты с переменной длиной пути были разработаны для обеспечения возможности измерения поглощения УФ-излучения при переменной длине пути (в отличие от традиционного измерения поглощения УФ-излучения с фиксированной длиной пути). В таких инструментах длину пути определяют посредством расстояния между кончиком доставляющего свет световодного стержня (Fibrette) и внутренней нижней частью сосуда для образца. Длину пути динамически регулируют посредством перемещения световодного стержня вверх и вниз в образце с помощью встроенного аппаратного средства. Инструменты с переменной длиной пути решают проблемы диапазона концентраций прямого измерения. В инструментах с фиксированной длиной пути диапазон прямого измерения является узким, поэтому на практике всегда требуется

разбавление образца. Однако возможно напрямую измерять высокую концентрацию белка без необходимости в любом разбавлении в случае инструментов с переменной длиной пути, поскольку такие инструменты могут сканировать переменные длины пути. Однако такие инструменты обычно дороги в приобретении и техническом обслуживании и, по большому счету, также подвержены возникновению ошибок измерения из-за механического перемещения и манипуляций доставляющего свет световодного стержня. Например, отсутствие регулярной калибровки или технического обслуживания световодного стержня и/или небольшие отклонения в механических свойствах инструментов для переменного света, как правило, приводят к возникновению ошибок, когда результаты измерения смещаются из-за степени механической неисправности, неправильной калибровки или механических вариаций. Эти ошибки, как правило, приводят к расхождениям в измерении образца и препятствуют сходным результатам и достаточной калибровке в рамках допустимых пределов, в том числе, например, для целей измерения продукта и контроля качества.

[0011] Исходя из вышеупомянутых причин, существует потребность в системах и способах визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Настоящее изобретение в целом относится к автоматизации и тестированию терапевтических фармацевтических средств, включая разработку, обработку, отслеживание и/или контроль показателей качества продукта, связанных с такими терапевтическими фармацевтическими средствами. В различных вариантах осуществления раскрыты системы и способы визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Определенные концентрации белка могут представлять собой концентрации неизвестных образцов терапевтических фармацевтических средств или продуктов. Определение таких концентраций белка может быть использовано в отслеживании процесса и контроле показателей качества продукта, например, во время производства терапевтических средств или других продуктов на основе белка. Определение таких концентраций белка также может быть использовано в отслеживании процесса и контроле показателей качества продукта, связанных с контролем качества продукта, и/или для обеспечения соответствия регулярности или иной эффективности таких продуктов.

[0013] Соответственно, как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления система визуализации на основе УФ-излучения может быть выполнена с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Система визуализации на основе УФ-излучения может содержать источник света, выполненный с возможностью испускания луча света с несколькими длинами волн. Кроме того, система визуализации на

основе УФ-излучения может содержать монохроматор, выполненный с возможностью приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров.

[0014] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать держатель образца, предназначенный для приема образца белка. В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка. Как описано в данном документе, неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка. Держатель образца, как правило, расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка, независимо от того, относится ли образец белка к стандартному типу белка или к неизвестному типу белка.

[0015] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать детектор, предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка.

[0016] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать запоминающее устройство, хранящее программные команды, и процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством. Процессор может быть выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Кроме того, каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0017] Кроме того, процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0018] Процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости

поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0019] Кроме того, процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн и для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0020] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном документе, описан способ визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Способ визуализации на основе УФ-излучения включает прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0021] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0022] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0023] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора

неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0024] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном документе, описан материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Команды при исполнении одним или несколькими процессорами вычислительного устройства, причем вычислительное устройство содержит одно или несколько запоминающих устройств, предписывают вычислительному устройству принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0025] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут дополнительно предписывать вычислительному устройству сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0026] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут дополнительно предписывать вычислительному устройству принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Кроме того, неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0027] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут предписывать вычислительному устройству определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0028] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном документе, описан аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Аппарат визуализации содержит средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0029] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0030] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0031] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0032] Системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения известных в настоящее время инструментов. Например, как описано в данном документе, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению описывают автоматизированный рабочий цикл для отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта, используемых при приготовлении и разработке фармацевтических терапевтических продуктов. Кроме того, автоматизированный рабочий цикл расширяет и улучшает известные в настоящее время способы посредством предоставления полного сканирования УФ-спектров вместо ограничения одной или двумя длинами волн. Например, вместо того чтобы полагаться на единственную длину волны (*например*, 280 нм) УФ-излучения для измерения концентрации белка образца, что является типичным

для традиционных инструментальных средств, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению для измерения концентрации белка обеспечивают возможность сканирования в широком диапазоне, включая, например, УФ-диапазон 280-315 нм.

[0033] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения для УФ-спектрометров с фиксированной длиной пути и с длиной нескольких путей, включая традиционные проблемы, связанные с динамическим диапазоном измерения длин волн света, значениями поглощения и механическими трудностями, возникающими в более современных инструментах. Например, современные инструменты основаны на применении закона Бугера-Ламберта-Бера и ограничены им. Чтобы преодолеть ограничение линейности закона Бугера-Ламберта-Бера, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению выполнены с возможностью обнаружения значений поглощения для каждой длины волны, измеренной для заданного образца, а затем динамической калибровки коэффициента отклика поглощения в соответствии с изменением в связанном коэффициенте экстинкции. В результате УФ-спектрометр с фиксированной длиной пути и связанные с ним выходные данные могут быть улучшены с применением систем и способов визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению, что обеспечило бы точное измерение концентраций белка в широком диапазоне, в том числе, например, в диапазоне 0,1-126 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[0034] Кроме того, в разных вариантах осуществления системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению, как правило, создают перекрытие значений длины волны в широких диапазонах измерений концентрации белка. В таких вариантах осуществления улучшенное предсказание (*например*, улучшенная точность измерения концентрации) может быть сгенерировано посредством применения среднего, медианного, выводимого, производного или, в ином случае, компилированного диапазона длин волн для получения улучшенного измерения нескольких образцов. Например, в некоторых вариантах осуществления среднее значение сигнала может быть применено к измерению концентрации с перекрытием, что приводит к улучшенной точности. Например, «улучшенное» предсказание имеет более высокую точность (*например*, более узкий доверительный интервал или меньшую стандартную погрешность) относительно опорного предсказания на основе единственной длины волны.

[0035] Более того, в отличие от инструментов с переменной длиной пути УФ-излучения, которые используют механические световые волноводы для сканирования на разных длинах пути и тем самым расширяют линейный диапазон концентрации белка, настройка нативного коэффициента экстинкции настоящих систем и способов визуализации на основе УФ-излучения не содержит механических ошибок и является применимой с любым традиционным УФ-спектрометром.

[0036] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения

согласно настоящему изобретению предоставляют улучшения компьютерных функциональных возможностей и/или улучшения других технологий по меньшей мере потому, что системы и способы визуализации на основе УФ-излучения улучшают точность и достоверность вычислительных устройств, таких как спектрофотометры, которые измеряют информацию о белковых продуктах. То есть настоящее изобретение описывает улучшения в функционировании самого компьютерного устройства (*например*, спектрофотометра, или устройства, или системы, используемых для измерения или отслеживания белковых продуктов), поскольку применение методов визуализации на основе УФ-излучения, описанных в данном документе, увеличивает точность и достоверность таких инструментов, устройств или систем, что приводит к увеличенной надежности не только для основной системы, но и для конечного использования системы, *например*, отслеживания и/или измерения концентраций белка белкового продукта, такого как терапевтические средства, как описано в данном документе. Это улучшается по сравнению с предшествующим уровнем техники по меньшей мере потому, что существующие инструменты, такие как инструменты с фиксированной длиной пути и механические инструменты на переменной основе, ограничены, подвержены возникновению ошибок и/или дороги в использовании, как описано в данном документе. Напротив, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению совместимы с любым УФ-спектрометром с возможностью полного сканирования. Это обеспечивает возможность развертывания систем и способов визуализации на основе УФ-излучения по всей сети аналитического контроля и/или тестирования. По аналогичным причинам раскрытые системы и способы расширяют аналитические возможности существующих систем и инструментов без необходимости в капитальных вложениях или большой площади для оборудования.

[0037] Аналогично системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению относятся к улучшению других технологий или технических областей в области автоматизации и разработки терапевтических фармацевтических средства по меньшей мере потому, что системы и способы визуализации на основе УФ-излучения предоставляют полностью автоматизированный рабочий цикл, обеспечивающий измерение и отслеживание в режиме реального времени без автономной обработки образца и данных. Посредством такого автоматизированного рабочего цикла разбавление образца и ручная обработка данных могут быть исключены или уменьшены, что уменьшает человеческую ошибку и увеличивает надежность всего процесса.

[0038] Как описано в данном документе, по меньшей мере в некоторых вариантах осуществления системы и способы визуализации на основе УФ-излучения предусматривают использование и применение, или реализацию посредством использования, конкретной машины, *например*, спектрофотометра и/или связанных компонентов, используемых в спектрофотометрах или других таких устройствах УФ-визуализации.

[0039] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению предусматривают обеспечение преобразования или уменьшения конкретного изделия до другого состояния или вида, *например*, преобразования или уменьшения луча света с несколькими длинами волн до калибровочной модели с несколькими длинами волн для предсказания множества значений концентрации белка, которые могут быть использованы для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта. Такие отслеживание и измерение могут быть использованы во время производства белкового продукта и/или могут быть использованы для определения того, соответствует ли белковый продукт известным спецификациям или нормам, связанным с белковым продуктом, *например*, для терапевтических продуктов или их производства. В качестве примера, на основе измеренной концентрации белка концентрация белка белкового продукта может быть увеличена или уменьшена, чтобы попасть в указанный диапазон концентрации белка. В качестве примера, партия белкового продукта может быть принята или отклонена в зависимости от того, находится ли измеренная концентрация белка в пределах или вне (соответственно) указанного диапазона.

[0040] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению предусматривают конкретные признаки, отличные от хорошо понятной, обычной, традиционной деятельности в области техники, или добавление нестандартных этапов, которые ограничивают формулу изобретения до конкретного полезного применения, *например*, включая применение предсказаний, улучшений и измерений, которые отсутствуют в современных инструментах. Например, традиционные инструменты ограничены зависимостью от закона Бугера-Ламберта-Бера, механических инструментов (*например*, световых волноводов) или манипуляции и т. д., как описано в данном документе, что преодолевается системами и способами визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению.

[0041] Преимущества станут более понятными специалистам в данной области техники из следующего описания предпочтительных вариантов осуществления, которые были показаны и описаны посредством иллюстрации. Будет понятно, что представленные варианты осуществления могут допускать возможность других и отличающихся вариантов осуществления, а их подробности допускают возможность модификации в различных аспектах. Соответственно, графические материалы и описание необходимо рассматривать как иллюстративные по сути, а не как ограничительные.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0042] На фигурах, описанных ниже, представлены различные аспекты системы и способов, раскрытых в данном документе. Следует понимать, что на каждой фигуре представлен вариант осуществления конкретного аспекта раскрытых системы и способов и что каждая из фигур предназначена для согласования с его возможным вариантом осуществления. Кроме того, там, где это возможно, следующее описание относится к числовым обозначениям ссылок, имеющимся на следующих фигурах, на которых

признаки, представленные на нескольких фигурах, обозначены согласующимися числовыми обозначениями ссылок.

[0043] На графических материалах показаны устройства, которые обсуждаются в данном документе, однако следует понимать, что варианты осуществления по настоящему изобретению не ограничены точными устройствами и инструментальными средствами, которые показаны, при этом:

[0044] На фиг. 1 изображена примерная система визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0045] На фиг. 2А и 2В изображена блок-схема примерного способа визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0046] На фиг. 3А и 3В изображена примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод для реализации способа визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А и 2В в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0047] На фиг. 4А изображен график, представляющий набор стандартных образцов белка в рамках УФ-спектров лучей света с единственной длиной волны в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0048] На фиг. 4В изображен график, представляющий различные последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0049] На фиг. 5А изображен график, представляющий калибровочную модель с несколькими длинами волн, состоящую из калибровочных моделей с единственной длиной волны, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0050] На фиг. 5В изображен график, представляющий наклоны и пересечения на оси у различных калибровочных моделей с единственной длиной волны по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0051] На фиг. 6 изображен график, представляющий различные последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0052] На фиг. 7 изображен график, представляющий значения концентрации белка, определенные посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0053] На фиг. 8 изображена схема технологического процесса, показывающая применение калибровочной модели с несколькими длинами волн по фиг. 5А для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0054] Предпочтительные варианты осуществления на фигурах представлены только с иллюстративной целью. Альтернативные варианты осуществления систем и способов, представленных в данном документе, могут быть применены без отклонения от принципов настоящего изобретения, описанного в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0055] На фиг. 1 изображена примерная система 100 визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В различных вариантах осуществления система 100 может содержать устройство 101 УФ-визуализации, которое может представлять собой УФ-спектрофотометр или другой подобный аппарат визуализации. Устройство 101 УФ-визуализации содержит источник 102 света, выполненный с возможностью испускания луча 104 света с несколькими длинами волн на монохроматор 106. В различных вариантах осуществления монохроматор 106 может представлять собой призму, дифракционное устройство или любое другое устройство, реализующее дифракционную решетку для разделения луча света с несколькими длинами волн на лучи света с единственной длиной волны. В варианте осуществления по фиг. 1 монохроматор 106 выполнен с возможностью приема луча 104 света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания или иного предоставления с использованием луча 014 света с несколькими длинами волн в качестве источника диапазона лучей 108 света с единственной длиной волны УФ-спектров.

[0056] В различных вариантах осуществления диапазон лучей 108 света с единственной длиной волны может содержать лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм). Кроме того, лучи 108 света с единственной длиной волны могут включать большое количество длин волн (*например*, множество длин волн, распределенных по малым промежуткам УФ-спектров), где каждый интервал луча 108 света с единственной длиной волны представляет собой длину волны в УФ-спектрах. Например, в некоторых вариантах осуществления каждый луч 108 света с единственной длиной волны в УФ-спектрах может быть отделен интервалом в один нанометр. Однако в данном документе предусмотрены различные интервалы и размеры интервалов, так что интервал в один нанометр служит лишь одним примерным вариантом осуществления.

[0057] Устройство 101 УФ-визуализации может дополнительно содержать держатель 110 образца, предназначенный для приема, удержания или расположения образца белка относительно устройства 101 УФ-визуализации. Держатель 110 образца может быть выполнен с возможностью удержания по меньшей мере части, проточной

ячейки, кюветы или другого контейнера для инкапсулирования образца белка. Держатель 110 образца, как правило, расположен внутри устройства 101 УФ-визуализации или в качестве его части, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка, независимо от того, относится ли образец белка к стандартному типу белка или к неизвестному типу белка. Держатель образца может быть образован из пластика, стекла, плавленого кварца или другого подобного материала, который обеспечивает возможность передачи света для прохождения через материал и образец белка.

[0058] В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо стандартный образец белка (*например*, стандартные образцы 140s белка), либо неизвестный образец белка (*например*, неизвестные образцы 140u белка) в соответствии с различными вариантами изобретения в данном документе. Термин «неизвестный образец белка» в контексте данного документа относится к образцу белка, имеющему неизвестную концентрацию белка. Образцы белка могут находиться в жидком, полужидком, твердом или других состояниях для измерения. Белок заданного образца белка может представлять собой запатентованный белок терапевтического фармацевтического продукта.

[0059] Как описано в различных вариантах осуществления данного документа, неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, а стандартный образец белка имеет известную концентрацию белка. Следует отметить, что неизвестные образцы белка содержат по меньшей мере один белок с неизвестной концентрацией; конечно, может присутствовать более одного белка. Образец может содержать другие компоненты, которые не содержат белок, такие как буферы, соли и другие органические и неорганические молекулы. Стандартный образец белка может представлять собой опорный стандартный или другой известный, предварительно измеренный или предварительно определенный образец, имеющий известное, предварительно измеренное или предварительно определенное разбавление, концентрацию или другое известное процентное соотношение или пропорциональное разделение на основе белка.

[0060] В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка). В контексте данного документа набор образцов белка (*например*, стандартных или неизвестных) содержит один или множество образцов белка. Например, в одном варианте осуществления набор стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) может содержать множество стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), имеющих соответствующие известные концентрации, и набор неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) может содержать единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[0061] Устройство 101 УФ-визуализации может дополнительно содержать детектор 114, предназначенный для обнаружения диапазона лучей 112 света с единственной

длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка, поддерживаемого держателем 110 образца. Лучи 112 света с единственной длиной волны могут содержать такие же или другие количество, тип, интенсивность и/или величину света, что и у лучей 108 света с единственной длиной волны. Сходство или различия между лучами 108 света с единственной длиной волны и лучами 112 света с несколькими длинами волн, как правило, вызваны образцом белка (и связанной с ним концентрацией белка), расположенным внутри держателя 110 образца, где такие сходство или различия вызывают генерирование и/или вывод 116 данных 118 о длине волны (*например*, для стандартных или неизвестных образцов), специфичных для этого образца белка (на основе его концентрации белка), записанного детектором 114.

[0062] Детектор 114 может представлять собой или может содержать фотоэлектронный умножитель, фотодиод, матрицу фотодиодов, устройство с зарядовой связью (CCD) или другое светочувствительное устройство или матрицу, выполненную с возможностью сбора и/или записи соответствующих значений для света с различными длинами волн. Например, для детектора на основе CCD лучи 112 света с единственной длиной волны могут быть сфокусированы на матрицу пикселей детектора 114, где интенсивность каждой длины волны (*например*, каждого цвета при нахождении в видимой области) может быть измерена и записана в качестве значения (значений) посредством пикселя матрицы. Детектор на основе CCD может затем выводить 116 свои измеренные значения в виде данных 118 о длине волны, которые вместе могут представлять спектр или значение (значения) интенсивности каждой длины волны света. Более конкретно, данные 118 длины волны измеряют значение поглощения измеряемого образца белка (*например*, поглощение концентрации белка образца белка, находящегося в настоящее время в держателе 110 образца). То есть по меньшей мере некоторые из лучей 108 света с единственной длиной волны, проходящие через держатель 110 образца, по меньшей мере частично поглощаются или иным образом изменяются в соответствии с концентрацией образца белка, так что лучи 112 света с единственной длиной волны также изменяются аналогичным образом. Например, если образец белка, расположенный в держателе 110 образца, поглотил определенную длину волны света, то та длина волны света будет отсутствовать или частично отсутствовать в лучах 112 света с единственной длиной волны. Соответственно, как правило, детектор 114 измеряет отклонение между лучами 108 света с единственной длиной волны и лучами 112 света с единственной длиной волны для определения поглощения или значений поглощения в качестве коэффициента (коэффициентов) отклика.

[0063] По меньшей мере в некоторых вариантах осуществления каждый из источника 102 света, монохроматора 106, держателя 110 образца и детектора 118 устройства 101 УФ-визуализации может образовывать по меньшей мере часть спектрофотометрического устройства. Например, по меньшей мере в одном варианте осуществления спектрофотометр может представлять собой спектрофотометр THERMO FISHER SCIENTIFIC™ EVOLUTION™ или другой подобный аппарат визуализации.

[0064] Детектор 114 может быть соединен с возможностью связи посредством шины 123 (*т. е.* шины электронной связи) с различными компонентами 121-128 устройства 101 УФ-визуализации. Например, детектор 114 может быть соединен с возможностью связи с процессором 124. Процессор 124 может представлять собой микропроцессор или центральный процессор (CPU), например, на основе INTEL®, на основе AMD® или другой подобный микропроцессор. Процессор 124 может отвечать за управление различными компонентами, соединенными с возможностью связи посредством шины 123. Например, процессор 124 может управлять осуществляемым детектором 114 выводом 116 данных 118 о длине волны, которые в одном варианте осуществления хранятся в запоминающем устройстве 121. Кроме того, процессор 124 может принимать инструкции или другие команды от компонента 126 ввода/вывода. Компонент 126 ввода/вывода может быть состыкован или иным образом соединен с различными устройствами ввода/вывода, такими как клавиатура, мышь или аналогичные компоненты. Такие компоненты могут быть использованы для получения доступа или иного управления или извлечения данных 118 о длине волны (*например*, в запоминающем устройстве 121) в качестве осуществляемого детектором 116 вывода 116. Процессор 124 также может быть соединен с возможностью связи с дисплеем 128. Дисплей 128 может представлять собой экран дисплея, причем процессор 124 будет отображать представление, такое как двухмерное (2D), трехмерное (3D) или другое представление данных 118 о длине волны на экране дисплея, представляющего собой дисплей 128.

[0065] Процессор 124 дополнительно может быть соединен с возможностью связи с приемопередатчиком 122 посредством шины 123. Процессор 124 посредством приемопередатчика 122 может быть соединен с возможностью связи с вычислительным устройством 151 по вычислительной сети 130. В отображаемом варианте осуществления вычислительное устройство 151 может отправлять 134 и принимать 132 данные (*например*, такие как данные 118 о длине волны) посредством компьютерной сети 130, посредством удаленного процессора 154 и удаленного приемопередатчика 152 вычислительного устройства 151. Удаленный процессор 154 и удаленный приемопередатчик 152 могут быть соединены с возможностью связи друг с другом посредством шины 153 (*например*, шины электронной связи). Вычислительное устройство 151 может дополнительно содержать удаленное запоминающее устройство 159, соединенное с возможностью связи посредством шины 153, чтобы хранить данные (*например*, данные 118 о длине волны), полученные посредством удаленного приемопередатчика 152. Вычислительное устройство 151 может дополнительно содержать дисплей 158 и компонент 156 ввода/вывода, соединенные с возможностью связи посредством шины 153, чтобы способствовать операциям ввода/вывода, *например*, таким как прием инструкций посредством сенсорных экранов, клавиатур и т. д., и отображать данные, *например*, данные 118 о длине волны, на экране дисплея 158. Таким образом, вычислительное устройство 151 содержит удаленный процессор 154 и удаленное запоминающее устройство 159, которое может быть использовано для хранения и/или

обработки данных 110 о длине волны удаленно от устройства 101 УФ-визуализации.

[0066] В варианте осуществления по фиг. 1 запоминающее устройство 121 и/или удаленное запоминающее устройство 159 могут хранить программные команды для предписания одному или обоим из процессоров 124 и/или 154 исполнить программные команды для реализации способа 200 визуализации на основе УФ-излучения, как описано на фиг. 2А и 2В в данном документе. Программные команды могут представлять собой программный код на языке программирования, таком как Python, Java, C# или другой язык программирования. В некоторых вариантах осуществления программные команды могут быть основаны на архитектуре «клиент-сервер», где удаленный процессор 154 осуществляет связь в качестве клиента с процессором 124 в качестве сервера по вычислительной сети 130. В таких вариантах осуществления удаленный процессор 154 может запрашивать данные, такие как данные 118 о длине волны (*например*, хранящиеся в запоминающем устройстве 121 или в виде нового вывода 116, осуществляемого детектором 114), подлежащие передаче с устройства 101 УФ-визуализации на вычислительное устройство 151. Данные 118 о длине волны могут быть запрошены удаленным процессором 154 посредством сетевого программного интерфейса приложения (API), такого как API передачи репрезентативного состояния (RESTful), где процессор 124 реализует API для приема запросов от удаленного процессора 154 и отвечает путем предоставления данных 118 о длине волны посредством компьютерной сети 130. В других вариантах осуществления устройство 101 УФ-визуализации может реализовывать интерфейс на основе технологии «push», в котором вновь сгенерированные и/или выведенные 116 данные 118 о длине волны передают посредством компьютерной сети 130 на вычислительное устройство 151. В еще других вариантах осуществления пользователь любого из устройства 101 УФ-визуализации или вычислительного устройства 151 может посредством ввода/вывода 126 или 156 принимать или извлекать данные о длине волны на внешнем запоминающем устройстве (не показано), таком как диск или флеш-накопитель.

[0067] На фиг. 2А и 2В изображена блок-схема примерного способа 200 визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Способ 200 визуализации на основе УФ-излучения преодолевает ограничения предшествующего уровня техники, включая зависимость от закона Бугера-Ламберта-Бера и его допущений и ограничений касательно линейности. Фиг. 2А и 2В показаны вместе с фиг. 3А и 3В. На фиг. 3А и 3В изображена примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод для реализации способа 200 визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А и 2В в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как показано со ссылкой на фиг. 3А и 3В, для преодоления ограничений линейности закона Бугера-Ламберта-Бера программный код (как показано в псевдокоде на языке Python) может применять фильтры образцов для определения линейных диапазонов поглощения каждой

длины волны и динамически калибровать коэффициентов отклика поглощения в соответствии с изменением (изменениями) в коэффициенте (коэффициентах) экстинкции. В результате устройство 101 УФ-визуализации (*например*, включая варианты осуществления, в которых устройство 101 УФ-визуализации представляет собой УФ-спектрометр с фиксированной длиной пути) может точно измерять концентрацию (концентрации) белка в широком диапазоне, *например*, концентрации белка в пределах диапазона от 0,1 до 126 мг/мл.

[0068] Как показано на фиг. 2А, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения начинается (202) в блоке 204, где процессор (*например*, процессор 125 или удаленный процессор 154) принимает стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны), записанный детектором (*например*, детектором 114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка). В некоторых вариантах осуществления, *например*, стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может быть принят в качестве данных значения, разделенного запятой (CSV). В других вариантах осуществления стандартный набор данных о длине волны может быть принят в формате базы данных, на расширяемом языке разметки (XML), в виде нотации объектов JavaScript (JSON) или в другом формате данных или текстовом формате. В распечатке компьютерной программы, соответствующей варианту осуществления, по фиг. 3А и 3В, *например*, в секции 5 кода, данные о длине волны стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) считываются в запоминающее устройство (*например*, запоминающее устройство 121 или удаленное запоминающее устройство 159) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) в качестве данных CSV, где каждому стандартному образцу белка назначается его известная концентрация. Распечатка компьютерной программы по фиг. 3А и 3В подготовлена в псевдокоде на языке Python, где библиотека *pandas*, обозначенная «*pd*», используется для чтения данных о длине волны. Это показано в секциях 1 и 5 кода. Секция 1 кода также показывает импорт дополнительной библиотеки «*sklearn*», которая предоставляет алгоритм обучения линейной регрессии в качестве варианта осуществления, используемого для иллюстрации обучения моделей предсказания, как описано в данном документе.

[0069] Стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны. *Например*, на фиг. 4А изображен график 400, представляющий набор стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) 400a-400m в рамках УФ-спектров лучей 404 света с единственной длиной волны в соответствии

с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В частности, график 400 содержит ось 402 поглощения УФ-излучения (ось y) с диапазоном значений поглощения, которые используются в качестве измерения коэффициента отклика. Как правило, чем больше значение поглощения, тем меньше света было обнаружено (*например*, детектором 114) для заданной длины волны. Кроме того, график 400 содержит ось 404 длины волны (ось x) с диапазоном длин волн света в нанометровых интервалах, хотя в данном документе предусмотрены и другие интервалы.

[0070] В варианте осуществления по фиг. 4А стандартные образцы белка (*например*, стандартные образцы 140s белка), имеющие стандартные растворы белка в диапазоне 0,1-126 мг/мл, были просканированы посредством спектрофотометра в 200-400 нм УФ-спектрах (с интервалом в 1 нм). Стандартные образцы белка содержались в кварцевой кювете с длиной пути 1 см. Данные о длине волны УФ-спектров были сохранены в виде данных CSV. Соответственно, график 400 отображает необработанные данные УФ-спектров калибровочных стандартов белка (*например*, стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка)), сканированных в диапазоне длин волн от 200 нм до 400 нм.

[0071] Как показано на фиг. 4А, график 400 представляет 13 стандартных образцов 400a-400m белка (*например*, стандартных образцов 140s белка). Для каждого стандартного образца белка один и тот же белок (*например*, молекулу белка) измеряют по концентрации белка. Молекула белка может представлять собой молекулу, такую как запатентованный белок или другой белок, используемый для разработки терапевтических продуктов или других подобных фармацевтических продуктов.

[0072] Как показано на фиг. 4А, каждый стандартный образец белка (*например*, стандартный образец 400a белка и стандартный образец 400m белка) представлен соответствующей диаграммой множества пар значений зависимости поглощения от длины волны на графике 400. Относительно стандартного образца 400m белка, например, пара 400m305 значений зависимости поглощения от длины волны представляет собой измерение стандартного образца 400m белка при значении длины волны 305, имеющего значение поглощения приблизительно 2,5. Соответственно, пара 400m305 значений зависимости поглощения от длины волны расположена на графике 400 на соответствующей оси 402 поглощения УФ-излучения (оси y) и соответствующей оси 404 длины волны (оси x). В качестве дополнительного примера, относительно стандартного образца 400a белка, пара 400a230 значений зависимости поглощения от длины волны представляет собой измерение стандартного образца 400a белка при значении длины волны 230, имеющего значение поглощения приблизительно 1,0. Соответственно, пара 400a230 значений зависимости поглощения от длины волны расположена на графике 400 на соответствующей оси 402 поглощения УФ-излучения (оси y) и соответствующей оси 404 длины волны (оси x). Оставшиеся пары значений зависимости поглощения от длины волны соответствующих представлений 400a-400m стандартных образцов белка аналогичным образом нанесены на график 400, причем каждое из них представляет

значения поглощения УФ-излучения (вдоль оси 402 поглощения УФ-излучения), просканированные и измеренные для каждого значения длины волны (вдоль оси 404 длины волны) в спектрах длин волн от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[0073] Относительно способа 200 визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А, в блоке 206 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли отфильтровать стандартный набор данных о длине волны. Определение может быть выполнено на основе диапазона обнаруженных данных о длине волны (*например*, посредством детектора 114), причем некоторые наборы данных содержат широкие диапазоны длин волн. При неприменении фильтра способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит к блоку 210.

[0074] В блоке 208, однако, применяют фильтр стандартных данных о длине волны. Фильтр стандартных данных о длине волны может содержать набор программных команд, хранимых в запоминающем устройстве системы 100 УФ-визуализации, например, в запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 154. В распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В, например, команды псевдокода на языке Python иллюстрируют вариант осуществления фильтра стандартных данных о длине волны (секция 6 кода) для удаления точек данных из исходного светового диапазона с единственной длиной волны и исходного диапазона значений поглощения УФ-излучения по фиг. 4А, чтобы обеспечить оптимальное качество данных, используемых для обучения калибровочных моделей, как описано в данном документе. В примере по фиг. 3А секция 6 кода применяет критерии фильтрации, установленные как определяемые пользователем переменные (секция 4 кода), чтобы обеспечить гибкое управление отфильтрованными диапазонами. Например, как показано в секции 4 кода, критерии фильтрации стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) приспособлены для выбора точек данных со значениями поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 для диапазона длин волн от 280 до 315 нм.

[0075] В блоке 208 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) применяет фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора или ограничения первого диапазона длин волн. Кроме того, процессор может применять фильтр стандартных данных о длине волны для выбора или ограничения каждой первой последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения. Например, применение фильтра стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) дает график 450 по фиг. 4В, который представляет ограниченный или отфильтрованный набор диапазонов данных (в значениях как длины волны, так и поглощения, *т. е.* парах значений зависимости поглощения от длины волны) нанесенных на диаграмму пар значений зависимости поглощения от длины волны графика 400 по фиг. 4А.

[0076] В частности, на фиг. 4В изображен график 450, представляющий различные последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в

рамках первого диапазона длин волн (*например*, ось 454 длин волн), выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как показано на фиг. 4В, показаны пары значений зависимости поглощения от длины волны каждого из стандартных образцов 400a-400m белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), однако некоторые пары значений зависимости поглощения от длины волны были отфильтрованы фильтром стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208), как описано в данном документе. В частности, на фиг. 4В изображен вариант осуществления, в котором фильтр стандартных данных о длине волны был применен для пар значений зависимости поглощения от длины волны, нанесенных на диаграмму в рамках диапазона лучей света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А.

[0077] Как показано на фиг. 4В, фильтр стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) был применен к диапазону лучей света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А для выбора первого диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) по фиг. 4В. Первый диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) изображен на оси 454 длин волн по фиг. 4В. Таким образом, первый диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) по фиг. 4В был выбран из диапазона луча света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А.

[0078] Кроме того, в варианте осуществления по фиг. 4В фильтр стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) был применен для выбора каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения (*например* (*например*, ось 452 поглощения УФ-излучения)). Первый диапазон фильтра со значениями поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 изображен по оси 452 поглощения УФ-излучения по фиг. 4В. Таким образом, первый диапазон фильтра из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 по фиг. 4В был выбран из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0 до 7 по фиг. 4А. Соответственно, на фиг. 4В, как правило, изображены отфильтрованные УФ-спектры калибровочных стандартов, в частности, показывая отфильтрованные УФ-спектры калибровочных стандартов белка в пределах ограниченных диапазонов значений длин волн от 280 до 315 нм и значений поглощения от 0,1 до 1,5. По сравнению с фиг. 4А, отфильтрованные значения (значения длин волн от 280 до 315 нм и значения поглощения от 0,1 до 1,5), как правило, содержат эти пары значений зависимости поглощения от длины волны на каждом из стандартных образцов белка (*например*, 400a и стандартном образце 400m белка), которые не сколлапсированы относительно друг друга или находятся поверх друг друга, как показано на графике 400.

[0079] В примерах по фиг. 4А и 4В стандартные образцы белка (*например*, стандартные образцы 140s белка) представляют собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 126 мг/мл, что изображено на фиг. 4В. Это дополнительно изображено в примерной распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В в секции 2 кода, где

значения стандартного образца белка установлены в соответствующем диапазоне. Однако в данном документе рассматриваются более широкие диапазоны таких стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) / стандартных растворов белка, например, когда набор стандартных образцов белка может представлять собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[0080] Со ссылкой на фиг. 2А в блоке 210 способ 200 визуализации на основе УФ-излучения включает генерирование с помощью процессора (*например*, процессора 124 или удаленного процессора 154) калибровочной модели с несколькими длинами волн. Калибровочная модель с несколькими длинами волн основана на стандартном наборе данных о длине волны и его различных парах значений поглощения для каждого стандартного образца белка. В конкретных вариантах осуществления, в которых такие данные были отфильтрованы (*например*, в блоке 208), калибровочная модель с несколькими длинами волн основана на каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0081] На фиг. 5А изображен график 500, представляющий калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, состоящую из калибровочных моделей с единственной длиной волны (*т. е.* «калибровочных кривых»), в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 5А, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн состоит из калибровочных моделей с единственной длиной волны в рамках УФ-спектров по фиг. 4В. Это включает модель для каждой из длин волн от 280 нм до 315 нм. Например, график 500 указывает калибровочные модели с единственной длиной волны: 501s280 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 280 нм), 501s294 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 294 нм) и 501s300 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 300 нм). Каждая калибровочная модель с единственной длиной волны генерируется с целью предсказания для конкретной длины волны (*например*, 280 нм, 294 нм и 300 нм) значения концентрации белка (в рамках диапазона значений концентрации белка оси 504 концентрации белка) для заданного значения поглощения УФ-излучения (в рамках диапазона значений поглощения УФ-излучения оси 502 поглощения УФ-излучения). Ось 502 поглощения УФ-излучения по фиг. 5А соответствует оси поглощения УФ-излучения по фиг. 4В. Таким образом, предсказание концентрации белка для заданной длины волны УФ-спектров может быть выполнено посредством ввода значения поглощения УФ-излучения в соответствующую калибровочную модель с единственной длиной волны или калибровочной кривой для этой длины волны УФ-спектров. Предсказания могут быть использованы для определения неизвестных концентраций белка неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка), как описано в данном документе.

[0082] В варианте осуществления по фиг. 5А алгоритм линейной регрессии

использовался для определения каждой из калибровочных моделей с единственной длиной волны (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300). Каждая такая модель содержит значение пересечения на оси y и значение наклона, которые используются для предсказания концентраций белка. Значение пересечения на оси y и значения наклона, как правило, определяют в качестве постоянных значений, в которых значение наклона применяют к предоставленному значению поглощения УФ-излучения, результат которого добавляют к значению пересечения на оси y для получения соответствующего предсказания или значения концентрации белка. График 500 по фиг. 5А изображает различные предсказания или значения концентраций белка (по оси 504 концентрации белка) для каждой из калибровочных моделей с единственной длиной волны, поскольку для каждой из соответствующих калибровочных моделей (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны предоставляют разные значения поглощения УФ-излучения. Таким образом, все калибровочные модели с единственной длиной волны содержат калибровочную модель с несколькими длинами волн, которая может принимать значения поглощения для каждого значения длины волны и поглощения УФ-излучения, как определено и описано для фиг. 4А и 4В.

[0083] На фиг. 5В изображен график 550, представляющий наклоны 560s и пересечения 560y на оси y различных калибровочных моделей с единственной длиной волны (*например*, калибровочных моделей 501s280, 501s294 и 501s300 с единственной длиной волны) по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. На фиг. 5В показаны диаграммы пар значений 560s наклона и значений 560y пересечения на оси y для каждой длины волны между 280 нм и 315 нм по оси 554 длины волны. На фиг. 5В включены те же диапазоны значений поглощения УФ-излучения (*например*, ось 552 поглощения УФ-излучения) и те же диапазоны значений длин волн (*например*, ось 554 длины волны), что и на фиг. 5А. Пары значений 560s наклона и значений 560y пересечения на оси y соответствуют калибровочным моделям с единственной длиной волны (*например*, калибровочным моделям 501s280, 501s294 и 501s300 с единственной длиной волны) по фиг. 5А. Например, как показано на фиг. 5В, значение 562a наклона соответствует значению 562b пересечения на оси y для длины волны 280 нм, которая соответствует калибровочной модели 501s280 с единственной длиной волны. Аналогично, как показано на фиг. 5В, значение 564a наклона соответствует значению 564b пересечения на оси y для длины волны 290 нм, которая соответствует калибровочной модели 501s290 с единственной длиной волны. Ось y (ось 552 поглощения УФ-излучения) показывает величину поглощения УФ-излучения, которую заданное значение наклона или значение пересечения на оси y вносит в любое заданное предсказание калибровочной модели с единственной длиной волны.

[0084] Соответственно, по меньшей мере относительно варианта осуществления по фиг. 5В калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А может быть сгенерирована и может содержать последовательность калибровочных моделей с

единственной длиной волны для каждой длины волны первого диапазона длин волн (*например*, длины волн от 280 нм до 315 нм, как описано для фиг. 4В), выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны (*например*, длины волн от 200 нм до 400 нм, как описано для фиг. 4А), где каждая калибровочная модель (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны содержит значение 560s наклона и значение 560y пересечения на оси y, соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длиной волны (*например*, длины волны 280 нм, 294 нм и 300 нм соответственно). Путем ввода значения длины волны и значения поглощения УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 и/или удаленный процессор 154), реализующий калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, может выбирать соответствующую калибровочную модель с единственной длиной волны для правильного и точного предсказания значения концентрации белка.

[0085] Примерная распечатка компьютерной программы по фиг. 3А и 3В демонстрирует генерирование калибровочных моделей с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн (*например*, длин волн от 280 нм до 315 нм, как описано для фиг. 4В). Например, в секции 8 кода после фильтрации стандартных данных о длине волны алгоритм линейной регрессии (LinearRegression.fit) выполняется процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) для данных каждого стандартного образца белка, что приводит к генерированию значения коэффициента (*т. е.* значению наклона) и значения пересечения (*т. е.* значения пересечения на оси y) для калибровочной модели с единственной длиной волны на конкретной длине волны. Следовательно, каждая калибровочная модель (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны может быть сгенерирована таким образом. Калибровочные модели с единственной длиной волны могут храниться в запоминающем устройстве (*например*, запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 159), и к ним совместно можно получить доступ (*например*, посредством оберточного функционала API или в качестве структуры данных посредством базы данных) в качестве всеобъемлющей калибровочной модели с несколькими длинами волн, как описано в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 3А и 3В каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит показатель качества или соответствия для определенного порога. Например, в секции 3 кода только калибровочная модель с единственной длиной волны с минимальным значением качества или соответствия 0,99 может быть включена в калибровочную модель с несколькими длинами волн. Таким образом, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн поддерживает и использует набор моделей предсказания высокого качества с точными возможностями предсказания.

[0086] В вышеуказанных вариантах осуществления по фиг. 5А и 5В калибровки с единственной длиной волны генерируются посредством линейной регрессии и компилируются до сгенерированной калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн. Однако могут быть использованы и другие технологии или методы предсказания.

Например, модель машинного обучения может быть обучена с использованием программы или алгоритма машинного обучения с учителем или без учителя. Программа или алгоритм машинного обучения может применять нейронную сеть, которая может представлять собой сверточную нейронную сеть, нейронную сеть глубокого обучения или комбинированный модуль или программу обучения, которая обучается на двух или более параметрах или наборах данных параметров в конкретной области интереса. Программы или алгоритмы машинного обучения могут также включать обработку естественного языка, семантический анализ, автоматическое рассуждение, регрессионный анализ, анализ методом опорных векторов (SVM), анализ дерева решений, анализ алгоритма «случайного леса», анализ К ближайших соседей, анализ наивного Байеса, кластеризацию, обучение с подкреплением и/или другие алгоритмы и/или методы машинного обучения. Машинное обучение может включать идентификацию и распознавание паттернов в существующих данных (таких как значения поглощения УФ-излучения стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) в рамках УФ-спектров), чтобы облегчить осуществление предсказания последующих данных (для предсказания неизвестных концентраций неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка), как описано в данном документе).

[0087] Модель (модели) машинного обучения, такая как (такие как) модель машинного обучения, описанная выше в данном документе, может (могут) быть создана (созданы) и обучена (обучены) на иллюстративных входных значениях или данных (*например*, «учебных данных») (которые могут называться «признаками» и «метками») с целью выполнения правильных и надежных предсказаний для новых входных значений, таких как уровень проверки, или данные об уровне производства, или входные значения. В машинном обучении с учителем программа машинного обучения, работающая на сервере, вычислительном устройстве или процессоре (процессорах) иного рода, может быть обеспечена иллюстративными входными значениями (*например*, «признаками») и связанными с ними или наблюдаемыми выходными значениями (*например*, «метками») с целью определения или открытия программой или алгоритмом машинного обучения правил, отношений или других «моделей» машинного обучения, которые однозначно сопоставляют такие входные значения (*например*, «признаки») с выходными значениями (*например*, метками), например, путем определения и/или присвоения весов или других метрик модели в рамках ее разнообразных категорий признаков. Такие правила, отношения или другие модели могут быть затем обеспечены последующими входными значениями для модели, исполняемой на сервере, вычислительном устройстве или процессоре (процессорах) иного рода, для предсказания, исходя из открытых правил, отношений или модели, ожидаемых выходных значений.

[0088] В машинном обучении без учителя сервер, вычислительное устройство или процессор (процессоры) иного рода могут быть нужны для нахождения его собственной структуры в непомеченных иллюстративных входных значениях, где, например, сервер, вычислительное устройство или процессор (процессоры) иного рода выполняют

несколько итераций обучения для обучения нескольких поколений моделей, пока не будет сгенерирована удовлетворительная модель, *например*, модель, обеспечивающая достаточную точность предсказания при заданном уровне проверки, или данных об уровне производства, или входных значениях. Настоящие изобретения в данном документе могут использовать одну или обе из таких методик машинного обучения с учителем или без учителя.

[0089] Соответственно, калибровочные модели с единственной длиной волны из калибровочной модели с несколькими длинами волн или калибровочная модель с несколькими длинами волн как таковая могут быть обучены с помощью данных о длине волны стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), где значения длины волны и значения поглощения УФ-излучения (*например*, различных пар значений зависимости поглощения от длины волны, как описано в данном документе) вводятся как данные признаков, и причем значения концентрации белка стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) могут быть использованы как данные метки. Обученные калибровочные модели с единственной длиной волны из калибровочной модели с несколькими длинами волн или калибровочная модель с несколькими длинами волн могут затем быть использованы для предсказания концентраций белка образцов с неизвестными концентрациями, как описано в данном документе.

[0090] Как показано на фиг. 2А, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения предусматривает прием (в блоке 212) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) неизвестного набора данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны), записанного детектором (*например*, детектором 114), для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка).

[0091] В некоторых вариантах осуществления неизвестный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может быть принят в качестве данных значения, разделенного запятой (CSV). В других вариантах осуществления стандартный набор данных о длине волны может быть принят в формате базы данных, на расширяемом языке разметки (XML), в виде нотации объектов JavaScript (JSON) или в другом формате данных или текстовом формате, как описано в данном документе. В распечатке компьютерной программы, соответствующей варианту осуществления, по фиг. 3А и 3В, *например*, в секциях 8 и 10 кода, данные о длине волны неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) считываются в запоминающее устройство (*например*, запоминающее устройство 121 или удаленное запоминающее устройство 159) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) в виде данных CSV, куда пользователь вводит данные в виде файла, содержащего данные о длине волны неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка).

[0092] Неизвестный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую

последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны. Неизвестный набор данных о длине волны может быть записан и/или измерен таким же образом, как описано для стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) по фиг. 4А, как описано в данном документе.

[0093] Способ 200 визуализации на основе УФ-излучения продолжается (214), как показано на фиг. 2А и 2В, где в блоке 216 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли отфильтровать неизвестный набор данных о длине волны. Определение может быть выполнено на основе диапазона обнаруженных данных о длине волны (*например*, посредством детектора 114), причем некоторые наборы данных содержат широкие диапазоны длин волн. При неприменении фильтра способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит к блоку 220.

[0094] В блоке 218, однако, применяют фильтр неизвестных данных о длине волны. Фильтр неизвестных данных о длине волны может содержать набор программных команд, хранимых в запоминающем устройстве системы 100 УФ-визуализации, например, в запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 154. В распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В, например, команды псевдокода на языке Python иллюстрируют вариант осуществления фильтра неизвестных данных о длине волны (секция 7 кода) для удаления точек данных из исходного светового диапазона с единственной длиной волны и исходных диапазонов значений поглощения УФ-излучения, измеренных детектором 114, чтобы обеспечить оптимальное качество данных, используемых для обучения калибровочных моделей, как описано в данном документе. В примере по фиг. 3А секция 7 кода применяет набор критериев фильтрации как определяемые пользователем переменные (секция 4 кода), чтобы обеспечить гибкое управление отфильтрованными диапазонами. Например, как показано в секции 4 кода, критерии фильтрации для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) приспособлены для выбора точек данных со значениями поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 для диапазона длин волн от 280 до 315 нм.

[0095] В блоке 218 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) применяет фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора или ограничения второго диапазона длин волн. Кроме того, процессор может применять фильтр неизвестных данных о длине волны для выбора или ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения. Например, применение фильтра неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) дает график 600 по фиг. 6, который представляет ограниченный или отфильтрованный набор диапазонов данных (в значениях как длины волны, так и поглощения, *т. е.* парах значений

зависимости поглощения от длины волны), относящихся к данным неизвестного образца белка, выявленным и/или принятым в блоке 212.

[0096] В частности, на фиг. 6 изображен график 600, представляющий различные последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн (*например*, ось 604 длин волн), выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Фиг. 6 подобна фиг. 4В, но показывает отфильтрованные данные для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка). Как показано на фиг. 6, пары значений зависимости поглощения от длины волны 13 индивидуальных неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) представлены диаграммами для неизвестных образцов 600а-600т белка (в том числе для каждого из 600а, 600с, 600f и 600т). В варианте осуществления по фиг. 6 некоторые пары значений зависимости поглощения от длины волны были отфильтрованы фильтром неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218), как описано в данном документе, и не показаны на графике 600. В частности, на фиг. 6 изображен вариант осуществления, в котором фильтр неизвестных данных о длине волны был применен к парам значений зависимости поглощения от длины волны, нанесенным на диаграмму в рамках УФ-спектра, используемого для обнаружения неизвестных данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны).

[0097] Как показано на фиг. 6, был применен фильтр неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) для выбора второго диапазона длин волн от 280 нм до 315 нм по фиг. 6. Второй диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 нм до 315 нм изображен на оси 604 длин волн по фиг. 6. В различных вариантах осуществления второй диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 нм до 315 (нм) по фиг. 6 может быть выбран из диапазона лучей света с единственной длиной волны от 200 нм до 400 нм по фиг. 4А.

[0098] Кроме того, в варианте осуществления по фиг. 6 фильтр неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) был применен для выбора каждой второй последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения (*например*, ось 602 поглощения УФ-излучения). Второй диапазон фильтра со значениями поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 изображен по оси 602 поглощения УФ-излучения по фиг. 6. Таким образом, второй диапазон фильтра из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 по фиг. 6 был выбран из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0 до 7 по фиг. 4А. Соответственно, на фиг. 6 изображены отфильтрованные УФ-спектры неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка), в частности, показывающие отфильтрованные УФ-спектры неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) в пределах ограниченных диапазонов значений длины волны от 280 до 315 нм и значений поглощения от 0,2 до 1,2.

[0099] В примере по фиг. 6 неизвестные образцы белка (*например*, неизвестные образцы 140и белка) представляют собой растворы белка в диапазоне от 0,1 до 126 мг/мг. Растворы белка для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) по меньшей мере для варианта осуществления по фиг. 6 используют тот же диапазон для растворов белка, что и описанный выше в отношении фиг. 4А и 4В.

[00100] Как показано на фиг. 2В, в блоке 220 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн (*например*, диапазону от 280 нм до 315 нм по фиг. 6), выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны (*например*, диапазона от 200 нм до 400 нм по фиг. 4А).

[00101] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) может содержать белковое терапевтическое средство. В таких вариантах осуществления белковое терапевтическое средство может представлять собой любое одно из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (ViTE®), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.

[00102] В иллюстративной распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) множество значений концентрации белка. В частности, в секции 10 кода вызывается функция кода «calc_unk». Функция кода calc_unk (секция 9 кода) осуществляет считывание данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) в виде данных CSV. Функция кода «calc_unk» (секция 9 кода) затем определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн (*т. е.* сохраненной в запоминающем устройстве в переменной «df») множество значений концентрации белка, сохраняемых в переменной «conc». В варианте осуществления по фиг. 3А и 3В функция кода «calc_unk» (секция 9 кода) приспособлена для генерирования улучшенного предсказания путем суммирования значений (*например*, различных значений переменных «conc» для каждой индивидуальной предсказанной концентрации) и получения среднего предсказанного значения по всем предсказаниям концентрации белка второго диапазона длин волн (*например*, диапазона от 280 нм до 315 нм по фиг. 6).

[00103] На фиг. 7 изображен график 700, представляющий значения концентрации белка, определенные посредством калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 7 график 700 представляет применение калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн ко второму диапазону длин волн (*например*, диапазону от 280 до 315 (нм) по фиг. 6) в соответствии с тем, что было отфильтровано в отношении неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка). Значения концентрации белка изображены на графике 700 для каждой применяемой длины волны.

[00104] Как показано на фиг. 7, неизвестные образцы белка (*например*, неизвестные образцы 140и белка) представлены как неизвестные образцы 700а-700т белка и нанесены на диаграмму как значения концентрации белка по оси 702 концентрация белка (оси у) и как значения длины волны по оси 704 длины волны (оси х). Ось 704 длины волны (ось х) содержит те же значения длин волн (*т. е.* диапазон от 280 нм до 315 нм), что и ось 604 длины волны по фиг. 6. Каждый из неизвестных образцов 700а, 700с, 700f и 700т белка соответствует неизвестным образцам 600а, 600с, 600f и 600т белка по фиг. 6, как описано в данном документе.

[00105] Фиг. 7 содержит увеличенную часть 710, изображающую несколько неизвестных образцов белка, в том числе 700а и 700с, в увеличенном масштабе. То есть увеличенная часть 710 эквивалентна графику 700, имея лишь иной масштаб. В частности, на увеличенной части 710 показаны значения концентрации белка в увеличенном масштабе 0-5 мг/мл, где несколько неизвестных образцов белка, в том числе 700а, 700с и 700f, имеют значения концентрации белка в пределах этого диапазона. Каждый из неизвестных образцов 700а-700f белка, изображенных на увеличенной части 710, соответствует неизвестным образцам 700а-700f белка, изображенным на графике 700.

[00106] Каждая точка заданного неизвестного образца белка (*например*, 700а-700т) обеспечивает предсказание значения концентрации белка для заданного образца при заданной длине волны. Например, как изображено на увеличенной части 710, неизвестный образец 700с белка содержит две точки 700с1 и 700с2. Увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700с1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700с белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 0,5 при значении длины волны примерно 290 нм. Подобным образом, увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700с2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700с белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 0,5 при значении длины волны примерно 298 нм.

[00107] Как еще один пример, как изображено на увеличенной части 710, неизвестный образец 700f белка содержит две точки 700f1 и 700f2. Увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700f1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700f белка имеет предсказание значения

концентрации белка, которое составляет примерно 4,0 при значении длины волны примерно 300 нм. Подобным образом, увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700f2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700f белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 3,8 при значении длины волны примерно 303 нм.

[00108] Как дополнительный пример, как изображено на графике 700, неизвестный образец 700m белка содержит две точки 700m1 и 700m2. График 400 показывает, что для точки 700m1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700m белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 122 при значении длины волны примерно 312 нм. Подобным образом, график 700 показывает, что для точки 700m2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700m белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 121 при значении длины волны примерно 313 нм.

[00109] Таким образом, как представлено на фиг. 7, калибровочная модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн) может осуществлять ввод последовательности пар значений зависимости поглощения от длины волны (*например*, второй последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны, как описано для фиг. 6) для предсказания каждого множества значений концентрации белка. В некоторых вариантах осуществления должны быть предоставлены только значения длины волны или только значения поглощения каждой из пар значений зависимости поглощения от длины волны в качестве входных значений калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн для генерирования предсказаний. Соответственно, значение (значения) длины волны и/или значение (значения) поглощения для конкретной длины волны (соответствующие модели с единственной длиной волны) могут быть введены для предсказания значения концентрации белка для такого конкретного значения поглощения и/или для такой конкретной длины волны.

[00110] Со ссылкой на фиг. 2B, в блоке 222 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли генерировать улучшенное предсказание на основе множества значений концентрации белка, определенных калибровочной моделью 501 с несколькими длинами волн. Если не требуется выполнение улучшенного предсказания, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит на блок 226.

[00111] В блоке 224 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определил, что необходимо сгенерировать улучшенное предсказание. Такое определение может быть выполнено, например, путем задания порогового значения качества предсказания (например, в программных командах, исполняемых процессором) с требованием того, чтобы предсказание имело достаточное качество или соответствие. Это продемонстрировано,

например, секцией 3 кода по фиг. 3А. Это также продемонстрировано в секции 9 кода по фиг. 3В, где каждое значение концентрации белка усредняется автоматически, тем самым создавая улучшенное предсказание, с увеличенной точностью, в рамках диапазона значений длины волны (*например*, второго диапазона длин волн, как описано в отношении фиг. 6 и 7). В других вариантах осуществления может быть задан или предоставлен маркер для программных команд или кода для указания на необходимость генерирования улучшенного предсказания. Таким образом, в различных вариантах осуществления генерирование улучшенного предсказания может включать усреднение (или иную операцию) в отношении каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн. Улучшенное предсказание может включать получение среднего значения, медианного значения, производной или другую операцию со значениями концентрации белка, определенными калибровочной моделью с несколькими длинами волн (*например*, калибровочной моделью 501 с несколькими длинами волн).

[00112] Улучшенное предсказание имеет преимущество в виде перекрытия диапазонов длин волн и предсказанных значений концентрации каждого из образцов (*например*, неизвестных образцов 700а-700т белка), как изображено на фиг. 7, и обеспечивает измерение концентрации с перекрытием, что дает в результате улучшенную точность по сравнению с только лишь одиночными точками предсказания (*например*, точками 700с1 или 700с2). В различных вариантах осуществления калибровочная модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн) может быть обновлена или сконфигурирована для вычисления и/или вывода (как показано в секции 9 кода по фиг. 3В) улучшенного предсказания.

[00113] Со ссылкой на фиг. 2В, в блоке 226 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) использует калибровочную модель с несколькими длинами волн, либо сгенерированную в блоке 220, либо позднее обновленную или сконфигурированную улучшенным предсказанием (*например*, в соответствии с операциями в блоке 224), для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта. В различных вариантах осуществления белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

[00114] На фиг. 8 изображена схема 800 технологического процесса, показывающая применение калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860 в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как изображено на схеме 800, партия неизвестных образцов 840и белка сканируется устройством УФ-визуализации (*например*, устройством 101 УФ-визуализации, как описано в данном документе) для получения данных 818и о длине волны для каждого из неизвестных образцов 840и белка. Неизвестные образцы 840и белка могут представлять собой неизвестные образцы 140и белка или могут представлять собой новый набор образцов. Данные 818и о длине волны представляют собой те же данные или тот же тип

данных, что и описанные в данном документе для фиг. 1, 2А, 2В и т. д. применительно к данным 118 о длине волны. Данные 818и о длине волны могут быть введены в калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, которая была предварительно сгенерирована, исходя из данных стандартных образцов белка, как описано в данном документе относительно фиг. 2В, 2В, 3А, 3В, 4, и 5А, и т. д.

[00115] В варианте осуществления по фиг. 8 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн загружена в запоминающее устройство (не показано) устройства 850 управления процессом. Устройство 850 управления процессом содержит процессор (не показан) для реализации калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. В некоторых вариантах осуществления устройство 850 управления процессом принимает калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн от устройства 101 УФ-визуализации и/или вычислительного устройства 151 по компьютерной сети 130, например, посредством передачи пакетов данных посредством протокола управления передачей и интернет-протокола (TCP/IP) или посредством других таких подобных протоколов.

[00116] Устройство 850 управления процессом может применять калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн путем выведения предсказания 852 (либо улучшенного предсказания, либо предсказания на основе одного или нескольких из вычисленных значений концентрации белка каждого из стандартных образцов белка, как описано в данном документе). Предсказание 852 может затем быть использовано для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. Например, в некоторых вариантах осуществления предсказание 852, или сигналы, или передача данных, которые созданы на основе предсказания 852, могут быть переданы или иным образом поданы на подустройства (не показаны) системы управления процессом или производства, такие как периферийные устройства, соединенные с возможностью связи с устройством 850 управления процессом посредством сети управления процессом, для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. Соответственно, предсказание 852 может выводиться из устройства 850 управления процессом и применяться для отслеживания, проверки, измерения или развития концентраций белка в конечной продукции. В одном варианте осуществления, например, предсказание 852 может применяться для отслеживания или измерения концентрации 860 белка белковых продуктов 865 во время производства белковых продуктов 865. Белковые продукты 865 могут быть продуктами, созданными посредством узла или автоматизированной системы в установке управления процессом с помощью устройства 850 управления процессом. В качестве примера, на основе измеренной концентрации белка концентрация белка белкового продукта может быть увеличена или уменьшена, чтобы попасть в указанный диапазон концентрации белка. В качестве примера, партия белкового продукта может быть принята или отклонена в зависимости от того, находится ли измеренная концентрация белка в пределах или вне (соответственно) указанного

диапазона. Благодаря устойчивости калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн, реализованной на устройстве 850 управления процессом, концентрация белка белковых продуктов 865 может быть измерена или отслежена в широком диапазоне УФ-спектров, включая диапазоны УФ-спектров, описанные в данном документе.

[00117] В еще одном примере предсказание 852 калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн в том виде, как оно обеспечено устройством 850 управления процессом, может быть использовано для отслеживания или измерения концентрации 860 белка белковых продуктов 865 в сравнении или сравнительно с известными спецификациями для белкового продукта. Известные спецификации могут быть заданы, например, стандартными образцами 140s белка. В таких вариантах осуществления устройство 850 управления процессом может применять предсказание 852 к белковым продуктам 865 для сравнения известных спецификаций и измерения соответствия регуляторным требованиям, эффективности или качественным границам или другим регуляторным или качественным соображениям.

[00118] Соответственно, как предусмотрено в данном документе, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения известных в настоящее время инструментов и способов. Системы и способы визуализации на основе УФ-излучения, описанные в данном документе, преодолевают ограничения в отношении линейности закона Бугера-Ламберта-Бера благодаря генерированию и применению взамен уникальной калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн, калиброванной с помощью набора стандартов образцов белка. Кроме того, в отличие от других инструментов, таких как механические инструменты, измеряющие длину пути, которые выполняют сканирование в расширенном линейном диапазоне концентраций белка механическими средствами, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения по настоящему изобретению генерируют и используют калибровочную модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн), что позволяет избежать проблем в виде механической погрешности.

[00119] Терапевтические белки могут иметь разные формы и форматы; способ нечувствителен к типу терапевтического белка. В случае если терапевтическими белками являются антитела, например, архитектуру антител использовали для создания растущего диапазона альтернативных форматов, который охватывает диапазон молекулярных масс по меньшей мере приблизительно 12-150 кДа и характеризуется диапазоном валентности (n) от мономерных (n=1), до димерных (n=2), до тримерных (n=3), до тетрамерных (n=4) и потенциально более высокого порядка; такие альтернативные форматы в данном документе называются «белковыми продуктами на основе антител». Белковые продукты на основе антител включают белковые продукты на основе структуры полного антитела и белковые продукты, которые имитируют фрагменты антитела, сохраняющие полную антигенсвязывающую способность, *например*, scFv, Fab и VHH/VH (обсуждаемые ниже). Наименьшим антигенсвязывающим фрагментом антитела, который сохраняет свой

полный антигенсвязывающий участок, является Fv-фрагмент, который полностью состоит из переменных (V) областей. Растворимый гибкий аминокислотный пептидный линкер используют для соединения V-областей в scFv-фрагмент (одноцепочечный переменный фрагмент) для стабилизации молекулы, или к V-областям добавляют константные (C) домены с получением Fab-фрагмента [антигенсвязывающего фрагмента]. Как scFv-, так и Fab-фрагменты могут быть легко получены в клетках-хозяевах, *например*, прокариотических клетках-хозяевах. Другие белковые продукты на основе антител включают scFv, стабилизированный дисульфидными связями (ds-scFv), одноцепочечный Fab (scFab), а также ди- и мультимерные форматы антител, такие как диа-, три- и тетрамера, или миниантитела (мини-Ab), которые включают различные форматы, состоящие из scFv, связанных с олигомеризационными доменами. Наименьшие фрагменты представляют собой VHH/VH из тяжелой цепи Ab верблюдовых, а также однодоменные Ab (sdAb). Структурным элементом, который чаще всего используется для создания новых форматов антитела, является фрагмент антитела, представляющий собой одноцепочечный переменный (V) домен (scFv), который содержит V-домены из тяжелой и легкой цепей (VH- и VL-домен), связанные с помощью пептидного линкера из ~ 15 аминокислотных остатков. Пептитело или продукт слияния пептида и Fc представляет собой еще один белковый продукт на основе антитела. Структура пептитела состоит из биологически активного пептида, привитого на Fc-домен. Пептитела хорошо описаны в данной области техники. См., *например*, Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012).

[00120] Другие белковые продукты на основе антител включают одноцепочечное антитело (SCA); диатело; триатело; тетраатело; биспецифические или триспецифические антитела и т. п. Биспецифические антитела можно разделить на пять основных классов: BsIgG, дополненные IgG, фрагменты BsAb, биспецифические слитые белки и конъюгаты BsAb. См., *например*, Spiess et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015).

[00121] В иллюстративных аспектах терапевтический белок содержит любой из таких белковых продуктов на основе антител. В иллюстративных аспектах терапевтический белок содержит любое из scFv, Fab, VHH/VH, Fv-фрагмента, ds-scFv, scFab, димерного антитела, мультимерного антитела (*например*, диатела, триатела, тетраатела), мини-Ab, пептидного антитела, VHH/VH тяжелой цепи антитела верблюда, sdAb, диатела; триатела; тетраатела; биспецифического или триспецифического антитела, BsIgG, присоединенного IgG, фрагмента BsAb, биспецифического слитого белка и конъюгата BsAb.

[00122] В иллюстративных аспектах терапевтический белок представляет собой молекулу биспецифического активатора, привлекающего T-клетки (BiTE®). Молекула BiTE® представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела или биспецифический слитый белок, содержащий два связывающих домена антител (или участка нацеливания), сцепленных вместе. Молекулы BiTE® сконструированы из двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), соединенных в тандем гибким линкером (scFc-scFc, Huehls et al, 2015). Одно плечо молекулы приспособлено для

связывания с белком, найденным на поверхности цитотоксичных Т-клеток, а другое плечо приспособлено для связывания с конкретным белком, найденным главным образом на опухолевой клетке. Когда произошло взаимодействие с обеими целями, молекула ViTE® образует мостик между цитотоксичной Т-клеткой и опухолевой клеткой, что позволяет Т-клетке распознавать опухолевую клетку и бороться с ней путем введения токсичных молекул. Плечо, связывающееся с опухолью, молекулы может быть изменено для создания других конструкций антител ViTE®, нацеленных на другие типы рака. Термин «связывающий домен» применительно к молекуле ViTE® относится к домену, который (специфически) связывается с/взаимодействует с/распознает заданный эпитоп-мишень или заданный участок-мишень на молекулах-мишенях (антигенах). Структура и функция первого связывающего домена (распознавание антигена опухолевой клетки), и предпочтительно также структура и/или функция второго связывающего домена (антиген цитотоксичной Т-клетки) основана/основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекулы иммуноглобулина. Например, молекула ViTE® содержит первый связывающий домен, который характеризуется наличием трех CDR легкой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и трех CDR тяжелой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Второй связывающий домен предпочтительно также предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают связывание мишени. Более предпочтительно второй связывающий домен содержит по меньшей мере три CDR легкой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или три CDR тяжелой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Подразумевается, что первый и/или второй связывающий домен получены или их можно получать с помощью способов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не путем пересадки последовательностей CDR из уже существующего (моноклонального) антитела в каркас. Связывающий домен может обычно содержать переменный участок легкой цепи (VL) антитела и переменный участок тяжелой цепи (VH) антитела; однако оно не обязательно должно содержать оба участка. Fd-фрагменты, например, имеют два участка VH и часто сохраняют в некоторой мере антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Примеры (модифицированных) антигенсвязывающих фрагментов антител включают (1) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент с доменами VL, VH, CL и CH1; (2) F(ab')₂-фрагмент, бивалентный фрагмент с двумя Fab-фрагментами, связанными дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент с двумя доменами VH и CH1; (4) Fv-фрагмент с доменами VL и VH из одного плеча антитела, (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), который имеет домен VH; (6) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), и (7) одноцепочечный Fv (scFv), причем последний является предпочтительным (например, получен из библиотеки scFv).

[00123] В иллюстративных аспектах терапевтический белок представляет собой биспецифическое антитело, триспецифическое антитело, молекулу или Fc-слитый белок. В некоторых аспектах терапевтический белок содержит одноцепочечный переменный

фрагмент (scFv), который необязательно связывается с первой целью, при этом терапевтический белок содержит второй scFv, который связывается со второй целью (необязательно отличной от первой цели).

[00124] В некоторых аспектах терапевтический белок представляет собой рекомбинантный терапевтический белок или его активный фрагмент. В других аспектах терапевтический белок является эндогенным относительно клетки или организмов и изолируется от клетки или организма.

[00125] АСПЕКТЫ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00126] Следующие аспекты настоящего изобретения являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[00127] 1. Система визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, выполненная с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем система визуализации на основе УФ-излучения содержит: источник света, выполненный с возможностью испускания луча света с несколькими длинами волн; монохроматор, выполненный с возможностью приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров; держатель образца, предназначенный для приема образца белка, причем образец белка представляет собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка, причем неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, при этом держатель образца расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка; детектор, предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка; запоминающее устройство, хранящее программные команды; и процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством, при этом процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору следующего: принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны, принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого

неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, и определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00128] 2. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 1, в которой источник света, монохроматор, держатель образца и детектор составляют часть спектрофотометрического устройства.

[00129] 3. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой процессор соединен с возможностью связи с детектором.

[00130] 4. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой запоминающее устройство или процессор находится на удалении от детектора.

[00131] 5. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[00132] 6. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[00133] 7. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[00134] 8. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 7, в которой каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделен интервалом в один нанометр.

[00135] 9. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая

калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

[00136] 10. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн обучена как модель машинного обучения.

[00137] 11. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, дополнительно содержащая фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

[00138] 12. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 12, в которой процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00139] 13. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, дополнительно содержащая фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

[00140] 14. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 13, в которой процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00141] 15. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

[00142] 16. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 15, в которой генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

[00143] 17. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн

используется для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

[00144] 18. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 17, в которой концентрация белка отслеживается или измеряется во время производства белкового продукта во время производства белкового продукта.

[00145] 19. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17 или 18, в которой концентрация белка белкового продукта сравнивается с известными спецификациями для белкового продукта.

[00146] 20. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17-19, в которой белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

[00147] 21. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17-20, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

[00148] 22. Способ визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем способ визуализации на основе УФ-излучения включает: прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует

второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00149] 23. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 22, в котором детектор составляет часть спектрофотометрического устройства.

[00150] 24. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-23, в котором процессор соединен с возможностью связи с детектором.

[00151] 25. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-24, в котором процессор находится на удалении от детектора.

[00152] 26. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-25, в котором набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[00153] 27. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-26, в котором набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[00154] 28. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-27, в котором диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[00155] 29. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 28, в котором каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделяют интервалом в один нанометр.

[00156] 30. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-28, в котором генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

[00157] 31. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-30, в котором калибровочную модель с несколькими длинами волн обучают как модель машинного обучения.

[00158] 32. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-31, дополнительно предусматривающий фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с

возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

[00159] 33. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 32, в котором процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00160] 34. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-33, дополнительно включающий фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

[00161] 35. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 34, в котором процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00162] 36. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-35, в котором процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

[00163] 37. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 36, в котором генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

[00164] 38. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-37, в котором калибровочную модель с несколькими длинами волн применяют для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

[00165] 39. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 38, в котором концентрацию белка отслеживают или измеряют во время производства белкового продукта.

[00166] 40. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 38 или 39, в котором концентрацию белка белкового продукта сравнивают с известными спецификациями для белкового продукта.

[00167] 41. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому

одному или нескольким из аспектов 38-40, в которой белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

[00168] 42. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-41, в котором калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

[00169] 43. Материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, которые при исполнении одним или несколькими процессорами вычислительного устройства предписывают вычислительному устройству следующее: принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00170] 44. Аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем аппарат визуализации содержит: средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны

содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00171] 45. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-41, в котором по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка содержит белковое терапевтическое средство.

[00172] 46. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 45, в котором белковое терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE®), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.

[00173] ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

[00174] Хотя в раскрытии данного документа излагается подробное описание многих разных вариантов осуществления, следует понимать, что правовые рамки описания определяются терминами формулы изобретения, изложенной в конце данного патента, и эквивалентами. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и оно не описывает каждый возможный вариант осуществления, поскольку описание каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием современной технологии или технологии, разработанной после даты подачи этого патента, которая все равно попадает в объем

формулы изобретения.

[00175] Следующие дополнительные рассуждения применимы к представленному ранее обсуждению. По всему данному описанию во множественных экземплярах могут быть реализованы компоненты, технологические операции или структуры, описанные в единственном экземпляре. Хотя отдельные операции в одном или нескольких способах проиллюстрированы и описаны как отдельные операции, одна или несколько индивидуальных операций могут быть выполнены одновременно, и отсутствует требование о том, чтобы операции выполнялись в представленном порядке. Структуры и функциональные возможности, представленные как отдельные компоненты в иллюстративных конфигурациях, могут быть реализованы как комбинированная структура или компонент. Аналогично структуры и функциональные возможности, представленные как единый компонент, могут быть реализованы как отдельные компоненты. Эти и другие варианты, модификации, добавления и усовершенствования попадают в объем изложенного в данном документе объекта изобретения.

[00176] Дополнительно определенные варианты осуществления описаны в данном документе как содержащие логические элементы или ряд процедур, подпроцедур, приложений или команд. Они могут составлять либо программное обеспечение (*например*, код, реализованный на машиночитаемом носителе или в сигнале передачи), либо аппаратное обеспечение. В аппаратном обеспечении процедуры и т. п. представляют собой материальные блоки, которые способны выполнять определенные операции и могут быть приспособлены или расположены в определенном порядке. В иллюстративных вариантах осуществления одна или несколько компьютерных систем (*например*, автономная, клиентская или серверная компьютерная система) или один или несколько аппаратных модулей компьютерной системы (*например*, процессор или группа процессоров) могут быть приспособлены посредством программного обеспечения (*например*, приложения или части приложения) как модуль аппаратного обеспечения, который работает для выполнения определенных операций, как описано в данном документе.

[00177] В различных вариантах осуществления аппаратный модуль может быть реализован механическим или электронным образом. Например, аппаратный модуль может содержать специальную схему или логику, сконфигурированную на постоянной основе (*например*, в виде процессора специального назначения, такого как логическая матрица, программируемая пользователем (FPGA), или специализированная интегральная микросхема (ASIC)) для выполнения определенных операций. Аппаратный модуль может также содержать программируемую логику или схему (в охват которой, *например*, попадает процессор общего назначения или иной программируемый процессор), временно сконфигурированную программным обеспечением для выполнения определенных операций. Следует понимать, что решение о реализации аппаратного модуля механически, в специальной и сконфигурированной на постоянной основе схеме или во временно сконфигурированной схеме (*например*, сконфигурированной программным обеспечением)

может быть принято, исходя из соображений стоимости и времени.

[00178] Соответственно, термин «аппаратный модуль» следует понимать как охватывающий материальную единицу, будь то единица, физически сконструированная, сконфигурированная на постоянной основе (*например*, с неперестраиваемой программой) или временно сконфигурированная (*например*, запрограммированная) для работы определенным образом или для выполнения определенных операций, описанных в данном документе. Если рассматривать те варианты осуществления, в которых аппаратные модули временно сконфигурированы (*например*, запрограммированы), каждый из аппаратных модулей не должен быть сконфигурирован или реализован одномоментно. Например, в случае если аппаратные модули содержат процессор общего назначения, приспособленный для использования программного обеспечения, процессор общего назначения может быть сконфигурирован в виде соответствующих разных аппаратных модулей в разное время. Программное обеспечение может соответствующим образом конфигурировать процессор, например, для составления конкретного аппаратного модуля в один момент времени и для составления другого аппаратного модуля в другой момент времени.

[00179] Аппаратные модули могут предоставлять информацию другим аппаратным модулям и принимать информацию от них. Соответственно, описанные аппаратные модули могут считаться соединенными с возможностью связи. В случае одновременного существования нескольких таких аппаратных модулей связи могут быть достигнуты посредством передачи сигналов (*например*, через подходящие схемы и шины), благодаря которой соединены аппаратные модули. В тех вариантах осуществления, где несколько аппаратных модулей сконфигурированы или реализованы в разные моменты времени, связи между такими аппаратными модулями могут быть достигнуты, например, посредством сохранения и извлечения информации в структурных элементах запоминающего устройства, к которым имеют доступ несколько аппаратных модулей. Например, один аппаратный модуль может выполнять некоторую операцию и сохранять выходное значение такой операции в запоминающем устройстве, с которым он соединен с возможностью связи. Дополнительный аппаратный модуль может затем позже осуществить доступ к запоминающему устройству для извлечения и обработки сохраненного выходного значения. Аппаратные модули также могут инициировать обмен информацией с устройствами ввода или вывода и могут выполнять операции в отношении некоторого ресурса (*например*, совокупности информации).

[00180] Различные операции иллюстративных способов, описанных в данном документе, могут быть выполнены по меньшей мере частично одним или несколькими процессорами, которые временно приспособлены (*например*, посредством программного обеспечения) или постоянно приспособлены для выполнения соответствующих операций. Будучи приспособленными временно или постоянно, такие процессоры могут составлять реализованные процессорами модули, которые функционируют для выполнения одной или нескольких операций или функций. Модули, на которые ссылаются в данном

документе, могут в некоторых иллюстративных вариантах осуществления предусматривать реализованные процессорами модули.

[00181] Аналогично способы или процедуры, описанные в данном документе, могут быть по меньшей мере частично реализованы процессорами. Например, по меньшей мере некоторые из операций способа могут быть выполнены одним или несколькими процессорами или реализованными процессорами аппаратными модулями. Выполнение определенных операций может быть распределено среди одного или нескольких процессоров, находящихся не только в одной машине, но размещенных в целом ряде машин. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления процессор или процессоры могут быть расположены в одном местоположении, тогда как в других вариантах осуществления процессоры могут быть распределены в целом ряде местоположений.

[00182] Выполнение определенных операций может быть распределено среди одного или нескольких процессоров, находящихся не только в одной машине, но размещенных в целом ряде машин. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления один или несколько процессоров или реализованных процессорами модулей могут быть расположены в одном географическом местоположении (*например*, в домашней среде, офисной среде или серверном парке). В других вариантах осуществления один или несколько процессоров или реализованных процессорами модулей могут быть распределены в целом ряде географических местоположений.

[00183] Данное подробное описание необходимо интерпретировать только как приведенное в качестве примера, и оно не описывает каждый возможный вариант осуществления, поскольку описание каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным, если не невозможным. Специалист в данной области техники может применить множество альтернативных вариантов осуществления с использованием либо современной технологии, либо технологии, разработанной после даты подачи настоящей заявки.

[00184] Специалисты в данной области техники поймут, что многочисленный ряд модификаций, изменений и комбинаций может быть выполнен применительно к описанным выше вариантам осуществления без отхода от объема настоящего изобретения и что такие модификации, изменения и комбинации необходимо рассматривать как попадающие в объем идеи настоящего изобретения.

Формула изобретения в конце данной патентной заявки не предназначена для ограничения согласно § 112(f) 35 свода законов США, если только традиционный язык описания средств и функций не процитирован явно, например выражения «средство для» или «этап для» отчетливо процитированы в пункте (пунктах) формулы изобретения. Системы и способы, описанные в данном документе, направлены на усовершенствование компьютерных функциональных возможностей и усовершенствуют функционирование стандартных компьютеров.

ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ БЕЛКА
НЕИЗВЕСТНЫХ ОБРАЗЦОВ БЕЛКА НА ОСНОВЕ АВТОМАТИЧЕСКОЙ
КАЛИБРОВКИ С НЕСКОЛЬКИМИ ДЛИНАМИ ВОЛН

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет заявки США № 62/883320, поданной 6 августа 2019 г., озаглавленной «SYSTEMS AND METHODS FOR DETERMINING PROTEIN CONCENTRATIONS OF UNKNOWN PROTEIN SAMPLES BASED ON AUTOMATED MULTI-WAVELENGTH CALIBRATION», которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к системам и способам визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, связанным с автоматизацией и разработкой терапевтических фармацевтических средств, а более конкретно к системам и способам визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Отслеживание процесса и контроль показателей качества продукта обычно выполняют при приготовлении и разработке фармацевтических терапевтических продуктов. Например, методы, касающиеся отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта, как правило, используют для обеспечения эффективности таких фармацевтических терапевтических продуктов.

[0004] Современные инструменты, в том числе современные инструменты с фиксированной и переменной длиной пути (*например*, механические инструменты), разработаны с учетом применения формулы закона Бугера-Ламберта-Бера, которая по природе линейна, и ограничены зависимостью от нее. В частности, поскольку линейный диапазон поглощения ограничен, такие инструменты могут неправильно измерить концентрацию образца, когда поглощение находится за пределами линейного диапазона.

[0005] Приведенная ниже формула иллюстрирует закон Бугера-Ламберта-Бера:

$$A = \varepsilon * C * l$$

[0006] В приведенной выше формуле A представляет значение поглощения, ε представляет коэффициент экстинкции, C представляет значение концентрации, и l представляет длину пути луча света через образец. Значение поглощения (A), как правило, измеряют в качестве коэффициента отклика на луч света, проходящий через образец. Коэффициент экстинкции (ε) измеряет, насколько сильно вещество поглощает свет на заданной длине волны. Что касается измерений терапевтических средств, коэффициент экстинкции (ε), как правило, является свойством, присущим белку, и не изменяется.

[0007] Значение концентрации (C) относится к концентрации заданного образца (*например*, образца терапевтического или другого продукта на основе белка). В более

общем смысле, концентрация представляет собой показатель составляющей, деленный на общий объем смеси. Концентрация может относиться к нескольким различным типам, включая массовую концентрацию, молярную концентрацию, числовую концентрацию и/или объемную концентрацию. Концентрация может, как правило, представлять собой химическую смесь любого типа, но чаще всего представляет собой растворенное вещество или раствор с добавлением растворителя.

[0008] Как было проиллюстрировано выше, формула закона Бугера-Ламберта-Бера предполагает линейность, из-за которой современные инструменты и методы измерения белка ограничены линейными функциями значения концентрации образца, фиксированного коэффициента экстинкции и длины статического пути света. Применение формулы Бугера-Ламберта-Бера может привести к неправильному измерению концентрации для скоростей поглощения образца, которые являются нелинейными, что может привести к смещению, ложноположительным и/или ложноотрицательным результатам во время отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта.

[0009] Из-за ограничений Бугера-Ламберта-Бера подготовка образцов для измерения и контроля показателей качества продукта с помощью УФ-спектрометров с фиксированной длиной пути обычно является времязатратной и подвержена возникновению ошибок. Например, для измерения показателей качества продукта могут потребоваться последовательные разведения до тех пор, пока концентрация образца не попадет в динамический диапазон. Такое разбавление может легко приводить к ошибкам, особенно при измерении значений для нескольких образцов продукта, поскольку для него могут потребоваться разные коэффициенты разбавления для образцов на протяжении всего процесса, и использование коэффициента разбавления для вычисления концентрации может быть подвержено возникновению ошибок. Процесс разбавления, применяемый к нескольким образцам продукта, и ошибки, обычно возникающие из-за такого процесса, как правило, создают различия в измерениях связанных показателей качества продукта. Такие ошибочные измерения могут привести к недопустимому количеству ложноположительных и ложноотрицательных результатов во время отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта.

[0010] Инструменты с переменной длиной пути были разработаны для обеспечения возможности измерения поглощения УФ-излучения при переменной длине пути (в отличие от традиционного измерения поглощения УФ-излучения с фиксированной длиной пути). В таких инструментах длину пути определяют посредством расстояния между кончиком доставляющего свет световодного стержня (Fibrette) и внутренней нижней частью сосуда для образца. Длину пути динамически регулируют посредством перемещения световодного стержня вверх и вниз в образце с помощью встроенного аппаратного средства. Инструменты с переменной длиной пути решают проблемы диапазона концентраций прямого измерения. В инструментах с фиксированной длиной пути диапазон прямого измерения является узким, поэтому на практике всегда требуется разбавление образца. Однако возможно напрямую измерять высокую концентрацию белка

без необходимости в любом разбавлении в случае инструментов с переменной длиной пути, поскольку такие инструменты могут сканировать переменные длины пути. Однако такие инструменты обычно дороги в приобретении и техническом обслуживании и, по большому счету, также подвержены возникновению ошибок измерения из-за механического перемещения и манипуляций доставляющего свет световодного стержня. Например, отсутствие регулярной калибровки или технического обслуживания световодного стержня и/или небольшие отклонения в механических свойствах инструментов для переменного света, как правило, приводят к возникновению ошибок, когда результаты измерения смещаются из-за степени механической неисправности, неправильной калибровки или механических вариаций. Эти ошибки, как правило, приводят к расхождениям в измерении образца и препятствуют сходным результатам и достаточной калибровке в рамках допустимых пределов, в том числе, например, для целей измерения продукта и контроля качества.

[0011] Исходя из вышеупомянутых причин, существует потребность в системах и способах визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] Настоящее изобретение в целом относится к автоматизации и тестированию терапевтических фармацевтических средств, включая разработку, обработку, отслеживание и/или контроль показателей качества продукта, связанных с такими терапевтическими фармацевтическими средствами. В различных вариантах осуществления раскрыты системы и способы визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Определенные концентрации белка могут представлять собой концентрации неизвестных образцов терапевтических фармацевтических средств или продуктов. Определение таких концентраций белка может быть использовано в отслеживании процесса и контроле показателей качества продукта, например, во время производства терапевтических средств или других продуктов на основе белка. Определение таких концентраций белка также может быть использовано в отслеживании процесса и контроле показателей качества продукта, связанных с контролем качества продукта, и/или для обеспечения соответствия регулярности или иной эффективности таких продуктов.

[0013] Соответственно, как описано в данном документе, в различных вариантах осуществления система визуализации на основе УФ-излучения может быть выполнена с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Система визуализации на основе УФ-излучения может содержать источник света, выполненный с возможностью испускания луча света с несколькими длинами волн. Кроме того, система визуализации на основе УФ-излучения может содержать монохроматор, выполненный с возможностью

приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров.

[0014] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать держатель образца, предназначенный для приема образца белка. В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка. Как описано в данном документе, неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка. Держатель образца, как правило, расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка, независимо от того, относится ли образец белка к стандартному типу белка или к неизвестному типу белка.

[0015] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать детектор, предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка.

[0016] Система визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно содержать запоминающее устройство, хранящее программные команды, и процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством. Процессор может быть выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Кроме того, каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0017] Кроме того, процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0018] Процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из

диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0019] Кроме того, процессор системы визуализации на основе УФ-излучения может быть дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн и для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0020] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном документе, описан способ визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Способ визуализации на основе УФ-излучения включает прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0021] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0022] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0023] Способ визуализации на основе УФ-излучения может дополнительно включать определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка. Каждое значение

концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0024] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном документе, описан материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Команды при исполнении одним или несколькими процессорами вычислительного устройства, причем вычислительное устройство содержит одно или несколько запоминающих устройств, предписывают вычислительному устройству принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0025] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут дополнительно предписывать вычислительному устройству сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0026] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут дополнительно предписывать вычислительному устройству принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Кроме того, неизвестный набор данных о длине волны может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0027] Кроме того, команды при исполнении одним или несколькими процессорами могут предписывать вычислительному устройству определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0028] В дополнительных вариантах осуществления, описанных в данном

документе, описан аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн. Аппарат визуализации содержит средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка. Стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0029] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0030] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка. Неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны.

[0031] Аппарат визуализации дополнительно содержит средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[0032] Системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения известных в настоящее время инструментов. Например, как описано в данном документе, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению описывают автоматизированный рабочий цикл для отслеживания процесса и контроля показателей качества продукта, используемых при приготовлении и разработке фармацевтических терапевтических продуктов. Кроме того, автоматизированный рабочий цикл расширяет и улучшает известные в настоящее время способы посредством предоставления полного сканирования УФ-спектров вместо ограничения одной или двумя длинами волн. Например, вместо того чтобы полагаться на единственную длину волны (*например*, 280 нм) УФ-излучения для измерения концентрации белка образца, что является типичным для традиционных инструментальных средств, системы и способы визуализации на

основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению для измерения концентрации белка обеспечивают возможность сканирования в широком диапазоне, включая, например, УФ-диапазон 280-315 нм.

[0033] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения для УФ-спектрометров с фиксированной длиной пути и с длиной нескольких путей, включая традиционные проблемы, связанные с динамическим диапазоном измерения длин волн света, значениями поглощения и механическими трудностями, возникающими в более современных инструментах. Например, современные инструменты основаны на применении закона Бугера-Ламберта-Бера и ограничены им. Чтобы преодолеть ограничение линейности закона Бугера-Ламберта-Бера, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению выполнены с возможностью обнаружения значений поглощения для каждой длины волны, измеренной для заданного образца, а затем динамической калибровки коэффициента отклика поглощения в соответствии с изменением в связанном коэффициенте экстинкции. В результате УФ-спектрометр с фиксированной длиной пути и связанные с ним выходные данные могут быть улучшены с применением систем и способов визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению, что обеспечило бы точное измерение концентраций белка в широком диапазоне, в том числе, например, в диапазоне 0,1-126 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[0034] Кроме того, в разных вариантах осуществления системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению, как правило, создают перекрытие значений длины волны в широких диапазонах измерений концентрации белка. В таких вариантах осуществления улучшенное предсказание (*например*, улучшенная точность измерения концентрации) может быть сгенерировано посредством применения среднего, медианного, выводимого, производного или, в ином случае, компилированного диапазона длин волн для получения улучшенного измерения нескольких образцов. Например, в некоторых вариантах осуществления среднее значение сигнала может быть применено к измерению концентрации с перекрытием, что приводит к улучшенной точности. Например, «улучшенное» предсказание имеет более высокую точность (*например*, более узкий доверительный интервал или меньшую стандартную погрешность) относительно опорного предсказания на основе единственной длины волны.

[0035] Более того, в отличие от инструментов с переменной длиной пути УФ-излучения, которые используют механические световые волноводы для сканирования на разных длинах пути и тем самым расширяют линейный диапазон концентрации белка, настройка нативного коэффициента экстинкции настоящих систем и способов визуализации на основе УФ-излучения не содержит механических ошибок и является применимой с любым традиционным УФ-спектрометром.

[0036] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению предоставляют улучшения компьютерных

функциональных возможностей и/или улучшения других технологий по меньшей мере потому, что системы и способы визуализации на основе УФ-излучения улучшают точность и достоверность вычислительных устройств, таких как спектрофотометры, которые измеряют информацию о белковых продуктах. То есть настоящее изобретение описывает улучшения в функционировании самого компьютерного устройства (*например*, спектрофотометра, или устройства, или системы, используемых для измерения или отслеживания белковых продуктов), поскольку применение методов визуализации на основе УФ-излучения, описанных в данном документе, увеличивает точность и достоверность таких инструментов, устройств или систем, что приводит к увеличенной надежности не только для основной системы, но и для конечного использования системы, *например*, отслеживания и/или измерения концентраций белка белкового продукта, такого как терапевтические средства, как описано в данном документе. Это улучшается по сравнению с предшествующим уровнем техники по меньшей мере потому, что существующие инструменты, такие как инструменты с фиксированной длиной пути и механические инструменты на переменной основе, ограничены, подвержены возникновению ошибок и/или дороги в использовании, как описано в данном документе. Напротив, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению совместимы с любым УФ-спектрометром с возможностью полного сканирования. Это обеспечивает возможность развертывания систем и способов визуализации на основе УФ-излучения по всей сети аналитического контроля и/или тестирования. По аналогичным причинам раскрытые системы и способы расширяют аналитические возможности существующих систем и инструментов без необходимости в капитальных вложениях или большой площади для оборудования.

[0037] Аналогично системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению относятся к улучшению других технологий или технических областей в области автоматизации и разработки терапевтических фармацевтических средства по меньшей мере потому, что системы и способы визуализации на основе УФ-излучения предоставляют полностью автоматизированный рабочий цикл, обеспечивающий измерение и отслеживание в режиме реального времени без автономной обработки образца и данных. Посредством такого автоматизированного рабочего цикла разбавление образца и ручная обработка данных могут быть исключены или уменьшены, что уменьшает человеческую ошибку и увеличивает надежность всего процесса.

[0038] Как описано в данном документе, по меньшей мере в некоторых вариантах осуществления системы и способы визуализации на основе УФ-излучения предусматривают использование и применение, или реализацию посредством использования, конкретной машины, *например*, спектрофотометра и/или связанных компонентов, используемых в спектрофотометрах или других таких устройствах УФ-визуализации.

[0039] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения

согласно настоящему изобретению предусматривают обеспечение преобразования или уменьшения конкретного изделия до другого состояния или вида, *например*, преобразования или уменьшения луча света с несколькими длинами волн до калибровочной модели с несколькими длинами волн для предсказания множества значений концентрации белка, которые могут быть использованы для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта. Такие отслеживание и измерение могут быть использованы во время производства белкового продукта и/или могут быть использованы для определения того, соответствует ли белковый продукт известным спецификациям или нормам, связанным с белковым продуктом, *например*, для терапевтических продуктов или их производства. В качестве примера, на основе измеренной концентрации белка концентрация белка белкового продукта может быть увеличена или уменьшена, чтобы попасть в указанный диапазон концентрации белка. В качестве примера, партия белкового продукта может быть принята или отклонена в зависимости от того, находится ли измеренная концентрация белка в пределах или вне (соответственно) указанного диапазона.

[0040] Кроме того, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению предусматривают конкретные признаки, отличные от хорошо понятной, обычной, традиционной деятельности в области техники, или добавление нестандартных этапов, которые ограничивают формулу изобретения до конкретного полезного применения, *например*, включая применение предсказаний, улучшений и измерений, которые отсутствуют в современных инструментах. Например, традиционные инструменты ограничены зависимостью от закона Бугера-Ламберта-Бера, механических инструментов (*например*, световых волноводов) или манипуляции и т. д., как описано в данном документе, что преодолевается системами и способами визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению.

[0041] Преимущества станут более понятными специалистам в данной области техники из следующего описания предпочтительных вариантов осуществления, которые были показаны и описаны посредством иллюстрации. Будет понятно, что представленные варианты осуществления могут допускать возможность других и отличающихся вариантов осуществления, а их подробности допускают возможность модификации в различных аспектах. Соответственно, графические материалы и описание необходимо рассматривать как иллюстративные по сути, а не как ограничительные.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0042] На фигурах, описанных ниже, представлены различные аспекты системы и способов, раскрытых в данном документе. Следует понимать, что на каждой фигуре представлен вариант осуществления конкретного аспекта раскрытых системы и способов и что каждая из фигур предназначена для согласования с его возможным вариантом осуществления. Кроме того, там, где это возможно, следующее описание относится к числовым обозначениям ссылок, имеющимся на следующих фигурах, на которых признаки, представленные на нескольких фигурах, обозначены согласующимися

числовыми обозначениями ссылок.

[0043] На графических материалах показаны устройства, которые обсуждаются в данном документе, однако следует понимать, что варианты осуществления по настоящему изобретению не ограничены точными устройствами и инструментальными средствами, которые показаны, при этом:

[0044] На фиг. 1 изображена примерная система визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0045] На фиг. 2А и 2В изображена блок-схема примерного способа визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0046] На фиг. 3А и 3В изображена примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод для реализации способа визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А и 2В в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0047] На фиг. 4А изображен график, представляющий набор стандартных образцов белка в рамках УФ-спектров лучей света с единственной длиной волны в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0048] На фиг. 4В изображен график, представляющий различные последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0049] На фиг. 5А изображен график, представляющий калибровочную модель с несколькими длинами волн, состоящую из калибровочных моделей с единственной длиной волны, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0050] На фиг. 5В изображен график, представляющий наклоны и пересечения на оси у различных калибровочных моделей с единственной длиной волны по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0051] На фиг. 6 изображен график, представляющий различные последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0052] На фиг. 7 изображен график, представляющий значения концентрации белка, определенные посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0053] На фиг. 8 изображена схема технологического процесса, показывающая

применение калибровочной модели с несколькими длинами волн по фиг. 5А для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе.

[0054] Предпочтительные варианты осуществления на фигурах представлены только с иллюстративной целью. Альтернативные варианты осуществления систем и способов, представленных в данном документе, могут быть применены без отклонения от принципов настоящего изобретения, описанного в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0055] На фиг. 1 изображена примерная система 100 визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В различных вариантах осуществления система 100 может содержать устройство 101 УФ-визуализации, которое может представлять собой УФ-спектрофотометр или другой подобный аппарат визуализации. Устройство 101 УФ-визуализации содержит источник 102 света, выполненный с возможностью испускания луча 104 света с несколькими длинами волн на монохроматор 106. В различных вариантах осуществления монохроматор 106 может представлять собой призму, дифракционное устройство или любое другое устройство, реализующее дифракционную решетку для разделения луча света с несколькими длинами волн на лучи света с единственной длиной волны. В варианте осуществления по фиг. 1 монохроматор 106 выполнен с возможностью приема луча 104 света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания или иного предоставления с использованием луча 014 света с несколькими длинами волн в качестве источника диапазона лучей 108 света с единственной длиной волны УФ-спектров.

[0056] В различных вариантах осуществления диапазон лучей 108 света с единственной длиной волны может содержать лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм). Кроме того, лучи 108 света с единственной длиной волны могут включать большое количество длин волн (*например*, множество длин волн, распределенных по малым промежуткам УФ-спектров), где каждый интервал луча 108 света с единственной длиной волны представляет собой длину волны в УФ-спектрах. Например, в некоторых вариантах осуществления каждый луч 108 света с единственной длиной волны в УФ-спектрах может быть отделен интервалом в один нанометр. Однако в данном документе предусмотрены различные интервалы и размеры интервалов, так что интервал в один нанометр служит лишь одним примерным вариантом осуществления.

[0057] Устройство 101 УФ-визуализации может дополнительно содержать держатель 110 образца, предназначенный для приема, удержания или расположения образца белка относительно устройства 101 УФ-визуализации. Держатель 110 образца может быть выполнен с возможностью удержания по меньшей мере части, проточной ячейки, кюветы или другого контейнера для инкапсулирования образца белка. Держатель

110 образца, как правило, расположен внутри устройства 101 УФ-визуализации или в качестве его части, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка, независимо от того, относится ли образец белка к стандартному типу белка или к неизвестному типу белка. Держатель образца может быть образован из пластика, стекла, плавленого кварца или другого подобного материала, который обеспечивает возможность передачи света для прохождения через материал и образец белка.

[0058] В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо стандартный образец белка (*например*, стандартные образцы 140s белка), либо неизвестный образец белка (*например*, неизвестные образцы 140u белка) в соответствии с различными вариантами изобретения в данном документе. Термин «неизвестный образец белка» в контексте данного документа относится к образцу белка, имеющему неизвестную концентрацию белка. Образцы белка могут находиться в жидком, полужидком, твердом или других состояниях для измерения. Белок заданного образца белка может представлять собой запатентованный белок терапевтического фармацевтического продукта.

[0059] Как описано в различных вариантах осуществления данного документа, неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, а стандартный образец белка имеет известную концентрацию белка. Следует отметить, что неизвестные образцы белка содержат по меньшей мере один белок с неизвестной концентрацией; конечно, может присутствовать более одного белка. Образец может содержать другие компоненты, которые не содержат белок, такие как буферы, соли и другие органические и неорганические молекулы. Стандартный образец белка может представлять собой опорный стандартный или другой известный, предварительно измеренный или предварительно определенный образец, имеющий известное, предварительно измеренное или предварительно определенное разбавление, концентрацию или другое известное процентное соотношение или пропорциональное разделение на основе белка.

[0060] В различных вариантах осуществления образец белка может представлять собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка). В контексте данного документа набор образцов белка (*например*, стандартных или неизвестных) содержит один или множество образцов белка. Например, в одном варианте осуществления набор стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) может содержать множество стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), имеющих соответствующие известные концентрации, и набор неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) может содержать единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[0061] Устройство 101 УФ-визуализации может дополнительно содержать детектор 114, предназначенный для обнаружения диапазона лучей 112 света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка, поддерживаемого

держателем 110 образца. Лучи 112 света с единственной длиной волны могут содержать такие же или другие количество, тип, интенсивность и/или величину света, что и у лучей 108 света с единственной длиной волны. Сходство или различия между лучами 108 света с единственной длиной волны и лучами 112 света с несколькими длинами волн, как правило, вызваны образцом белка (и связанной с ним концентрацией белка), расположенным внутри держателя 110 образца, где такие сходство или различия вызывают генерирование и/или вывод 116 данных 118 о длине волны (*например*, для стандартных или неизвестных образцов), специфичных для этого образца белка (на основе его концентрации белка), записанного детектором 114.

[0062] Детектор 114 может представлять собой или может содержать фотоэлектронный умножитель, фотодиод, матрицу фотодиодов, устройство с зарядовой связью (CCD) или другое светочувствительное устройство или матрицу, выполненную с возможностью сбора и/или записи соответствующих значений для света с различными длинами волн. Например, для детектора на основе CCD лучи 112 света с единственной длиной волны могут быть сфокусированы на матрицу пикселей детектора 114, где интенсивность каждой длины волны (*например*, каждого цвета при нахождении в видимой области) может быть измерена и записана в качестве значения (значений) посредством пикселя матрицы. Детектор на основе CCD может затем выводить 116 свои измеренные значения в виде данных 118 о длине волны, которые вместе могут представлять спектр или значение (значения) интенсивности каждой длины волны света. Более конкретно, данные 118 длины волны измеряют значение поглощения измеряемого образца белка (*например*, поглощение концентрации белка образца белка, находящегося в настоящее время в держателе 110 образца). То есть по меньшей мере некоторые из лучей 108 света с единственной длиной волны, проходящие через держатель 110 образца, по меньшей мере частично поглощаются или иным образом изменяются в соответствии с концентрацией образца белка, так что лучи 112 света с единственной длиной волны также изменяются аналогичным образом. Например, если образец белка, расположенный в держателе 110 образца, поглотил определенную длину волны света, то та длина волны света будет отсутствовать или частично отсутствовать в лучах 112 света с единственной длиной волны. Соответственно, как правило, детектор 114 измеряет отклонение между лучами 108 света с единственной длиной волны и лучами 112 света с единственной длиной волны для определения поглощения или значений поглощения в качестве коэффициента (коэффициентов) отклика.

[0063] По меньшей мере в некоторых вариантах осуществления каждый из источника 102 света, монохроматора 106, держателя 110 образца и детектора 118 устройства 101 УФ-визуализации может образовывать по меньшей мере часть спектрофотометрического устройства. Например, по меньшей мере в одном варианте осуществления спектрофотометр может представлять собой спектрофотометр THERMO FISHER SCIENTIFIC™ EVOLUTION™ или другой подобный аппарат визуализации.

[0064] Детектор 114 может быть соединен с возможностью связи посредством

шины 123 (*т. е.* шины электронной связи) с различными компонентами 121-128 устройства 101 УФ-визуализации. Например, детектор 114 может быть соединен с возможностью связи с процессором 124. Процессор 124 может представлять собой микропроцессор или центральный процессор (CPU), например, на основе INTEL®, на основе AMD® или другой подобный микропроцессор. Процессор 124 может отвечать за управление различными компонентами, соединенными с возможностью связи посредством шины 123. Например, процессор 124 может управлять осуществляемым детектором 114 выводом 116 данных 118 о длине волны, которые в одном варианте осуществления хранятся в запоминающем устройстве 121. Кроме того, процессор 124 может принимать инструкции или другие команды от компонента 126 ввода/вывода. Компонент 126 ввода/вывода может быть состыкован или иным образом соединен с различными устройствами ввода/вывода, такими как клавиатура, мышь или аналогичные компоненты. Такие компоненты могут быть использованы для получения доступа или иного управления или извлечения данных 118 о длине волны (*например*, в запоминающем устройстве 121) в качестве осуществляемого детектором 116 вывода 116. Процессор 124 также может быть соединен с возможностью связи с дисплеем 128. Дисплей 128 может представлять собой экран дисплея, причем процессор 124 будет отображать представление, такое как двухмерное (2D), трехмерное (3D) или другое представление данных 118 о длине волны на экране дисплея, представляющего собой дисплей 128.

[0065] Процессор 124 дополнительно может быть соединен с возможностью связи с приемопередатчиком 122 посредством шины 123. Процессор 124 посредством приемопередатчика 122 может быть соединен с возможностью связи с вычислительным устройством 151 по вычислительной сети 130. В отображаемом варианте осуществления вычислительное устройство 151 может отправлять 134 и принимать 132 данные (*например*, такие как данные 118 о длине волны) посредством компьютерной сети 130, посредством удаленного процессора 154 и удаленного приемопередатчика 152 вычислительного устройства 151. Удаленный процессор 154 и удаленный приемопередатчик 152 могут быть соединены с возможностью связи друг с другом посредством шины 153 (*например*, шины электронной связи). Вычислительное устройство 151 может дополнительно содержать удаленное запоминающее устройство 159, соединенное с возможностью связи посредством шины 153, чтобы хранить данные (*например*, данные 118 о длине волны), полученные посредством удаленного приемопередатчика 152. Вычислительное устройство 151 может дополнительно содержать дисплей 158 и компонент 156 ввода/вывода, соединенные с возможностью связи посредством шины 153, чтобы способствовать операциям ввода/вывода, *например*, таким как прием инструкций посредством сенсорных экранов, клавиатур и т. д., и отображать данные, *например*, данные 118 о длине волны, на экране дисплея 158. Таким образом, вычислительное устройство 151 содержит удаленный процессор 154 и удаленное запоминающее устройство 159, которое может быть использовано для хранения и/или обработки данных 110 о длине волны удаленно от устройства 101 УФ-визуализации.

[0066] В варианте осуществления по фиг. 1 запоминающее устройство 121 и/или удаленное запоминающее устройство 159 могут хранить программные команды для предписания одному или обоим из процессоров 124 и/или 154 исполнить программные команды для реализации способа 200 визуализации на основе УФ-излучения, как описано на фиг. 2А и 2В в данном документе. Программные команды могут представлять собой программный код на языке программирования, таком как Python, Java, С# или другой язык программирования. В некоторых вариантах осуществления программные команды могут быть основаны на архитектуре «клиент-сервер», где удаленный процессор 154 осуществляет связь в качестве клиента с процессором 124 в качестве сервера по вычислительной сети 130. В таких вариантах осуществления удаленный процессор 154 может запрашивать данные, такие как данные 118 о длине волны (*например*, хранящиеся в запоминающем устройстве 121 или в виде нового вывода 116, осуществляемого детектором 114), подлежащие передаче с устройства 101 УФ-визуализации на вычислительное устройство 151. Данные 118 о длине волны могут быть запрошены удаленным процессором 154 посредством сетевого программного интерфейса приложения (API), такого как API передачи репрезентативного состояния (RESTful), где процессор 124 реализует API для приема запросов от удаленного процессора 154 и отвечает путем предоставления данных 118 о длине волны посредством компьютерной сети 130. В других вариантах осуществления устройство 101 УФ-визуализации может реализовывать интерфейс на основе технологии «push», в котором вновь сгенерированные и/или выведенные 116 данные 118 о длине волны передают посредством компьютерной сети 130 на вычислительное устройство 151. В еще других вариантах осуществления пользователь любого из устройства 101 УФ-визуализации или вычислительного устройства 151 может посредством ввода/вывода 126 или 156 принимать или извлекать данные о длине волны на внешнем запоминающем устройстве (не показано), таком как диск или флеш-накопитель.

[0067] На фиг. 2А и 2В изображена блок-схема примерного способа 200 визуализации на основе УФ-излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Способ 200 визуализации на основе УФ-излучения преодолевает ограничения предшествующего уровня техники, включая зависимость от закона Бугера-Ламберта-Бера и его допущений и ограничений касательно линейности. Фиг. 2А и 2В показаны вместе с фиг. 3А и 3В. На фиг. 3А и 3В изображена примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод для реализации способа 200 визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А и 2В в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как показано со ссылкой на фиг. 3А и 3В, для преодоления ограничений линейности закона Бугера-Ламберта-Бера программный код (как показано в псевдокоде на языке Python) может применять фильтры образцов для определения линейных диапазонов поглощения каждой длины волны и динамически калибровать коэффициенты отклика поглощения в

соответствии с изменением (изменениями) в коэффициенте (коэффициентах) экстинкции. В результате устройство 101 УФ-визуализации (*например*, включая варианты осуществления, в которых устройство 101 УФ-визуализации представляет собой УФ-спектрометр с фиксированной длиной пути) может точно измерять концентрацию (концентрации) белка в широком диапазоне, *например*, концентрации белка в пределах диапазона от 0,1 до 126 мг/мл.

[0068] Как показано на фиг. 2А, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения начинается (202) в блоке 204, где процессор (*например*, процессор 125 или удаленный процессор 154) принимает стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны), записанный детектором (*например*, детектором 114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка). В некоторых вариантах осуществления, *например*, стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может быть принят в качестве данных значения, разделенного запятой (CSV). В других вариантах осуществления стандартный набор данных о длине волны может быть принят в формате базы данных, на расширяемом языке разметки (XML), в виде нотации объектов JavaScript (JSON) или в другом формате данных или текстовом формате. В распечатке компьютерной программы, соответствующей варианту осуществления, по фиг. 3А и 3В, *например*, в секции 5 кода, данные о длине волны стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) считываются в запоминающее устройство (*например*, запоминающее устройство 121 или удаленное запоминающее устройство 159) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) в качестве данных CSV, где каждому стандартному образцу белка назначается его известная концентрация. Распечатка компьютерной программы по фиг. 3А и 3В подготовлена в псевдокоде на языке Python, где библиотека pandas, обозначенная «pd», используется для чтения данных о длине волны. Это показано в секциях 1 и 5 кода. Секция 1 кода также показывает импорт дополнительной библиотеки «sklearn», которая предоставляет алгоритм обучения линейной регрессии в качестве варианта осуществления, используемого для иллюстрации обучения моделей предсказания, как описано в данном документе.

[0069] Стандартный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может содержать для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров. Каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны. *Например*, на фиг. 4А изображен график 400, представляющий набор стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) 400a-400m в рамках УФ-спектров лучей 404 света с единственной длиной волны в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В частности,

график 400 содержит ось 402 поглощения УФ-излучения (ось y) с диапазоном значений поглощения, которые используются в качестве измерения коэффициента отклика. Как правило, чем больше значение поглощения, тем меньше света было обнаружено (*например*, детектором 114) для заданной длины волны. Кроме того, график 400 содержит ось 404 длины волны (ось x) с диапазоном длин волн света в нанометровых интервалах, хотя в данном документе предусмотрены и другие интервалы.

[0070] В варианте осуществления по фиг. 4А стандартные образцы белка (*например*, стандартные образцы 140s белка), имеющие стандартные растворы белка в диапазоне 0,1-126 мг/мл, были просканированы посредством спектрофотометра в 200-400 нм УФ-спектрах (с интервалом в 1 нм). Стандартные образцы белка содержались в кварцевой кювете с длиной пути 1 см. Данные о длине волны УФ-спектров были сохранены в виде данных CSV. Соответственно, график 400 отображает необработанные данные УФ-спектров калибровочных стандартов белка (*например*, стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка)), сканированных в диапазоне длин волн от 200 нм до 400 нм.

[0071] Как показано на фиг. 4А, график 400 представляет 13 стандартных образцов 400a-400m белка (*например*, стандартных образцов 140s белка). Для каждого стандартного образца белка один и тот же белок (*например*, молекулу белка) измеряют по концентрации белка. Молекула белка может представлять собой молекулу, такую как запатентованный белок или другой белок, используемый для разработки терапевтических продуктов или других подобных фармацевтических продуктов.

[0072] Как показано на фиг. 4А, каждый стандартный образец белка (*например*, стандартный образец 400a белка и стандартный образец 400m белка) представлен соответствующей диаграммой множества пар значений зависимости поглощения от длины волны на графике 400. Относительно стандартного образца 400m белка, например, пара 400m305 значений зависимости поглощения от длины волны представляет собой измерение стандартного образца 400m белка при значении длины волны 305, имеющего значение поглощения приблизительно 2,5. Соответственно, пара 400m305 значений зависимости поглощения от длины волны расположена на графике 400 на соответствующей оси 402 поглощения УФ-излучения (оси y) и соответствующей оси 404 длины волны (оси x). В качестве дополнительного примера, относительно стандартного образца 400a белка, пара 400a230 значений зависимости поглощения от длины волны представляет собой измерение стандартного образца 400a белка при значении длины волны 230, имеющего значение поглощения приблизительно 1,0. Соответственно, пара 400a230 значений зависимости поглощения от длины волны расположена на графике 400 на соответствующей оси 402 поглощения УФ-излучения (оси y) и соответствующей оси 404 длины волны (оси x). Оставшиеся пары значений зависимости поглощения от длины волны соответствующих представлений 400a-400m стандартных образцов белка аналогичным образом нанесены на график 400, причем каждое из них представляет значения поглощения УФ-излучения (вдоль оси 402 поглощения УФ-излучения),

просканированные и измеренные для каждого значения длины волны (вдоль оси 404 длины волны) в спектрах длин волн от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[0073] Относительно способа 200 визуализации на основе УФ-излучения по фиг. 2А, в блоке 206 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли отфильтровать стандартный набор данных о длине волны. Определение может быть выполнено на основе диапазона обнаруженных данных о длине волны (*например*, посредством детектора 114), причем некоторые наборы данных содержат широкие диапазоны длин волн. При неприменении фильтра способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит к блоку 210.

[0074] В блоке 208, однако, применяют фильтр стандартных данных о длине волны. Фильтр стандартных данных о длине волны может содержать набор программных команд, хранимых в запоминающем устройстве системы 100 УФ-визуализации, например, в запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 154. В распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В, например, команды псевдокода на языке Python иллюстрируют вариант осуществления фильтра стандартных данных о длине волны (секция 6 кода) для удаления точек данных из исходного светового диапазона с единственной длиной волны и исходного диапазона значений поглощения УФ-излучения по фиг. 4А, чтобы обеспечить оптимальное качество данных, используемых для обучения калибровочных моделей, как описано в данном документе. В примере по фиг. 3А секция 6 кода применяет критерии фильтрации, установленные как определяемые пользователем переменные (секция 4 кода), чтобы обеспечить гибкое управление отфильтрованными диапазонами. Например, как показано в секции 4 кода, критерии фильтрации стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) приспособлены для выбора точек данных со значениями поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 для диапазона длин волн от 280 до 315 нм.

[0075] В блоке 208 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) применяет фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора или ограничения первого диапазона длин волн. Кроме того, процессор может применять фильтр стандартных данных о длине волны для выбора или ограничения каждой первой последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения. Например, применение фильтра стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) дает график 450 по фиг. 4В, который представляет ограниченный или отфильтрованный набор диапазонов данных (в значениях как длины волны, так и поглощения, *т. е.* парах значений зависимости поглощения от длины волны) нанесенных на диаграмму пар значений зависимости поглощения от длины волны графика 400 по фиг. 4А.

[0076] В частности, на фиг. 4В изображен график 450, представляющий различные последовательности первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн (*например*, ось 454 длин волн), выбранных из УФ-

спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как показано на фиг. 4В, показаны пары значений зависимости поглощения от длины волны каждого из стандартных образцов 400a-400m белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), однако некоторые пары значений зависимости поглощения от длины волны были отфильтрованы фильтром стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208), как описано в данном документе. В частности, на фиг. 4В изображен вариант осуществления, в котором фильтр стандартных данных о длине волны был применен для пар значений зависимости поглощения от длины волны, нанесенных на диаграмму в рамках диапазона лучей света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А.

[0077] Как показано на фиг. 4В, фильтр стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) был применен к диапазону лучей света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А для выбора первого диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) по фиг. 4В. Первый диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) изображен на оси 454 длин волн по фиг. 4В. Таким образом, первый диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 до 315 (нм) по фиг. 4В был выбран из диапазона луча света с единственной длиной волны от 200 до 400 (нм) по фиг. 4А.

[0078] Кроме того, в варианте осуществления по фиг. 4В фильтр стандартных данных о длине волны (*например*, в блоке 208) был применен для выбора каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения (*например* (*например*, ось 452 поглощения УФ-излучения)). Первый диапазон фильтра со значениями поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 изображен по оси 452 поглощения УФ-излучения по фиг. 4В. Таким образом, первый диапазон фильтра из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0,1 до 1,5 по фиг. 4В был выбран из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0 до 7 по фиг. 4А. Соответственно, на фиг. 4В, как правило, изображены отфильтрованные УФ-спектры калибровочных стандартов, в частности, показывая отфильтрованные УФ-спектры калибровочных стандартов белка в пределах ограниченных диапазонов значений длин волн от 280 до 315 нм и значений поглощения от 0,1 до 1,5. По сравнению с фиг. 4А, отфильтрованные значения (значения длин волн от 280 до 315 нм и значения поглощения от 0,1 до 1,5), как правило, содержат эти пары значений зависимости поглощения от длины волны на каждом из стандартных образцов белка (*например*, 400a и стандартном образце 400m белка), которые не сколлапсированы относительно друг друга или находятся поверх друг друга, как показано на графике 400.

[0079] В примерах по фиг. 4А и 4В стандартные образцы белка (*например*, стандартные образцы 140s белка) представляют собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 126 мг/мг, что изображено на фиг. 4В. Это дополнительно изображено в примерной распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В в секции 2 кода, где значения стандартного образца белка установлены в соответствующем диапазоне. Однако

в данном документе рассматриваются более широкие диапазоны таких стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) / стандартных растворов белка, например, когда набор стандартных образцов белка может представлять собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[0080] Со ссылкой на фиг. 2А в блоке 210 способ 200 визуализации на основе УФ-излучения включает генерирование с помощью процессора (*например*, процессора 124 или удаленного процессора 154) калибровочной модели с несколькими длинами волн. Калибровочная модель с несколькими длинами волн основана на стандартном наборе данных о длине волны и его различных парах значений поглощения для каждого стандартного образца белка. В конкретных вариантах осуществления, в которых такие данные были отфильтрованы (*например*, в блоке 208), калибровочная модель с несколькими длинами волн основана на каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны.

[0081] На фиг. 5А изображен график 500, представляющий калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, состоящую из калибровочных моделей с единственной длиной волны (*т. е.* «калибровочных кривых»), в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 5А, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн состоит из калибровочных моделей с единственной длиной волны в рамках УФ-спектров по фиг. 4В. Это включает модель для каждой из длин волн от 280 нм до 315 нм. Например, график 500 указывает калибровочные модели с единственной длиной волны: 501s280 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 280 нм), 501s294 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 294 нм) и 501s300 (которая представляет собой модель с единственной длиной волны для длины волны 300 нм). Каждая калибровочная модель с единственной длиной волны генерируется с целью предсказания для конкретной длины волны (*например*, 280 нм, 294 нм и 300 нм) значения концентрации белка (в рамках диапазона значений концентрации белка оси 504 концентрации белка) для заданного значения поглощения УФ-излучения (в рамках диапазона значений поглощения УФ-излучения оси 502 поглощения УФ-излучения). Ось 502 поглощения УФ-излучения по фиг. 5А соответствует оси поглощения УФ-излучения по фиг. 4В. Таким образом, предсказание концентрации белка для заданной длины волны УФ-спектров может быть выполнено посредством ввода значения поглощения УФ-излучения в соответствующую калибровочную модель с единственной длиной волны или калибровочной кривой для этой длины волны УФ-спектров. Предсказания могут быть использованы для определения неизвестных концентраций белка неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка), как описано в данном документе.

[0082] В варианте осуществления по фиг. 5А алгоритм линейной регрессии использовался для определения каждой из калибровочных моделей с единственной

длиной волны (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300). Каждая такая модель содержит значение пересечения на оси y и значение наклона, которые используются для предсказания концентраций белка. Значение пересечения на оси y и значения наклона, как правило, определяют в качестве постоянных значений, в которых значение наклона применяют к предоставленному значению поглощения УФ-излучения, результат которого добавляют к значению пересечения на оси y для получения соответствующего предсказания или значения концентрации белка. График 500 по фиг. 5А изображает различные предсказания или значения концентраций белка (по оси 504 концентрации белка) для каждой из калибровочных моделей с единственной длиной волны, поскольку для каждой из соответствующих калибровочных моделей (*например*, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны предоставляют разные значения поглощения УФ-излучения. Таким образом, все калибровочные модели с единственной длиной волны содержат калибровочную модель с несколькими длинами волн, которая может принимать значения поглощения для каждого значения длины волны и поглощения УФ-излучения, как определено и описано для фиг. 4А и 4В.

[0083] На фиг. 5В изображен график 550, представляющий наклоны 560s и пересечения 560y на оси y различных калибровочных моделей с единственной длиной волны (*например*, калибровочных моделей 501s280, 501s294 и 501s300 с единственной длиной волны) по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. На фиг. 5В показаны диаграммы пар значений 560s наклона и значений 560y пересечения на оси y для каждой длины волны между 280 нм и 315 нм по оси 554 длины волны. На фиг. 5В включены те же диапазоны значений поглощения УФ-излучения (*например*, ось 552 поглощения УФ-излучения) и те же диапазоны значений длин волн (*например*, ось 554 длины волны), что и на фиг. 5А. Пары значений 560s наклона и значений 560y пересечения на оси y соответствуют калибровочным моделям с единственной длиной волны (*например*, калибровочным моделям 501s280, 501s294 и 501s300 с единственной длиной волны) по фиг. 5А. Например, как показано на фиг. 5В, значение 562a наклона соответствует значению 562b пересечения на оси y для длины волны 280 нм, которая соответствует калибровочной модели 501s280 с единственной длиной волны. Аналогично, как показано на фиг. 5В, значение 564a наклона соответствует значению 564b пересечения на оси y для длины волны 290 нм, которая соответствует калибровочной модели 501s290 с единственной длиной волны. Ось y (ось 552 поглощения УФ-излучения) показывает величину поглощения УФ-излучения, которую заданное значение наклона или значение пересечения на оси y вносит в любое заданное предсказание калибровочной модели с единственной длиной волны.

[0084] Соответственно, по меньшей мере относительно варианта осуществления по фиг. 5В калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А может быть сгенерирована и может содержать последовательность калибровочных моделей с единственной длиной волны для каждой длины волны первого диапазона длин волн

(например, длины волн от 280 нм до 315 нм, как описано для фиг. 4В), выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны (например, длины волн от 200 нм до 400 нм, как описано для фиг. 4А), где каждая калибровочная модель (например, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны содержит значение $560s$ наклона и значение $560y$ пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длиной волны (например, длины волны 280 нм, 294 нм и 300 нм соответственно). Путем ввода значения длины волны и значения поглощения УФ-излучения процессор (например, процессор 124 и/или удаленный процессор 154), реализующий калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, может выбирать соответствующую калибровочную модель с единственной длиной волны для правильного и точного предсказания значения концентрации белка.

[0085] Примерная распечатка компьютерной программы по фиг. 3А и 3В демонстрирует генерирование калибровочных моделей с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн (например, длин волн от 280 нм до 315 нм, как описано для фиг. 4В). Например, в секции 8 кода после фильтрации стандартных данных о длине волны алгоритм линейной регрессии (LinearRegression.fit) выполняется процессором (например, процессором 124 или удаленным процессором 154) для данных каждого стандартного образца белка, что приводит к генерированию значения коэффициента (*т. е.* значению наклона) и значения пересечения (*т. е.* значения пересечения на оси y) для калибровочной модели с единственной длиной волны на конкретной длине волны. Следовательно, каждая калибровочная модель (например, 501s280, 501s294 и 501s300) с единственной длиной волны может быть сгенерирована таким образом. Калибровочные модели с единственной длиной волны могут храниться в запоминающем устройстве (например, запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 159), и к ним совместно можно получить доступ (например, посредством оберточного функционала API или в качестве структуры данных посредством базы данных) в качестве всеобъемлющей калибровочной модели с несколькими длинами волн, как описано в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 3А и 3В каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит показатель качества или соответствия для определенного порога. Например, в секции 3 кода только калибровочная модель с единственной длиной волны с минимальным значением качества или соответствия 0,99 может быть включена в калибровочную модель с несколькими длинами волн. Таким образом, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн поддерживает и использует набор моделей предсказания высокого качества с точными возможностями предсказания.

[0086] В вышеуказанных вариантах осуществления по фиг. 5А и 5В калибровки с единственной длиной волны генерируются посредством линейной регрессии и компилируются до сгенерированной калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн. Однако могут быть использованы и другие технологии или методы предсказания. Например, модель машинного обучения может быть обучена с использованием

программы или алгоритма машинного обучения с учителем или без учителя. Программа или алгоритм машинного обучения может применять нейронную сеть, которая может представлять собой сверточную нейронную сеть, нейронную сеть глубокого обучения или комбинированный модуль или программу обучения, которая обучается на двух или более параметрах или наборах данных параметров в конкретной области интереса. Программы или алгоритмы машинного обучения могут также включать обработку естественного языка, семантический анализ, автоматическое рассуждение, регрессионный анализ, анализ методом опорных векторов (SVM), анализ дерева решений, анализ алгоритма «случайного леса», анализ K ближайших соседей, анализ наивного Байеса, кластеризацию, обучение с подкреплением и/или другие алгоритмы и/или методы машинного обучения. Машинное обучение может включать идентификацию и распознавание паттернов в существующих данных (таких как значения поглощения УФ-излучения стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) в рамках УФ-спектров), чтобы облегчить осуществление предсказания последующих данных (для предсказания неизвестных концентраций неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка), как описано в данном документе).

[0087] Модель (модели) машинного обучения, такая как (такие как) модель машинного обучения, описанная выше в данном документе, может (могут) быть создана (созданы) и обучена (обучены) на иллюстративных входных значениях или данных (*например*, «учебных данных») (которые могут называться «признаками» и «метками») с целью выполнения правильных и надежных предсказаний для новых входных значений, таких как уровень проверки, или данные об уровне производства, или входные значения. В машинном обучении с учителем программа машинного обучения, работающая на сервере, вычислительном устройстве или процессоре (процессорах) иного рода, может быть обеспечена иллюстративными входными значениями (*например*, «признаками») и связанными с ними или наблюдаемыми выходными значениями (*например*, «метками») с целью определения или открытия программой или алгоритмом машинного обучения правил, отношений или других «моделей» машинного обучения, которые однозначно сопоставляют такие входные значения (*например*, «признаки») с выходными значениями (*например*, метками), например, путем определения и/или присвоения весов или других метрик модели в рамках ее разнообразных категорий признаков. Такие правила, отношения или другие модели могут быть затем обеспечены последующими входными значениями для модели, исполняемой на сервере, вычислительном устройстве или процессоре (процессорах) иного рода, для предсказания, исходя из открытых правил, отношений или модели, ожидаемых выходных значений.

[0088] В машинном обучении без учителя сервер, вычислительное устройство или процессор (процессоры) иного рода могут быть нужны для нахождения его собственной структуры в непомеченных иллюстративных входных значениях, где, например, сервер, вычислительное устройство или процессор (процессоры) иного рода выполняют несколько итераций обучения для обучения нескольких поколений моделей, пока не будет

сгенерирована удовлетворительная модель, *например*, модель, обеспечивающая достаточную точность предсказания при заданном уровне проверки, или данных об уровне производства, или входных значениях. Настоящие изобретения в данном документе могут использовать одну или обе из таких методик машинного обучения с учителем или без учителя.

[0089] Соответственно, калибровочные модели с единственной длиной волны из калибровочной модели с несколькими длинами волн или калибровочная модель с несколькими длинами волн как таковая могут быть обучены с помощью данных о длине волны стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка), где значения длины волны и значения поглощения УФ-излучения (*например*, различных пар значений зависимости поглощения от длины волны, как описано в данном документе) вводятся как данные признаков, и причем значения концентрации белка стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) могут быть использованы как данные метки. Обученные калибровочные модели с единственной длиной волны из калибровочной модели с несколькими длинами волн или калибровочная модель с несколькими длинами волн могут затем быть использованы для предсказания концентраций белка образцов с неизвестными концентрациями, как описано в данном документе.

[0090] Как показано на фиг. 2А, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения предусматривает прием (в блоке 212) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) неизвестного набора данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны), записанного детектором (*например*, детектором 114), для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка).

[0091] В некоторых вариантах осуществления неизвестный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может быть принят в качестве данных значения, разделенного запятой (CSV). В других вариантах осуществления стандартный набор данных о длине волны может быть принят в формате базы данных, на расширяемом языке разметки (XML), в виде нотации объектов JavaScript (JSON) или в другом формате данных или текстовом формате, как описано в данном документе. В распечатке компьютерной программы, соответствующей варианту осуществления, по фиг. 3А и 3В, *например*, в секциях 8 и 10 кода, данные о длине волны неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) считываются в запоминающее устройство (*например*, запоминающее устройство 121 или удаленное запоминающее устройство 159) процессором (*например*, процессором 124 или удаленным процессором 154) в виде данных CSV, куда пользователь вводит данные в виде файла, содержащего данные о длине волны неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка).

[0092] Неизвестный набор данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) может содержать для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в

рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны. Каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны может содержать значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны. Неизвестный набор данных о длине волны может быть записан и/или измерен таким же образом, как описано для стандартных образцов белка (*например*, стандартных образцов 140s белка) по фиг. 4А, как описано в данном документе.

[0093] Способ 200 визуализации на основе УФ-излучения продолжается (214), как показано на фиг. 2А и 2В, где в блоке 216 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли отфильтровать неизвестный набор данных о длине волны. Определение может быть выполнено на основе диапазона обнаруженных данных о длине волны (*например*, посредством детектора 114), причем некоторые наборы данных содержат широкие диапазоны длин волн. При неприменении фильтра способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит к блоку 220.

[0094] В блоке 218, однако, применяют фильтр неизвестных данных о длине волны. Фильтр неизвестных данных о длине волны может содержать набор программных команд, хранимых в запоминающем устройстве системы 100 УФ-визуализации, например, в запоминающем устройстве 121 или удаленном запоминающем устройстве 154. В распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В, например, команды псевдокода на языке Python иллюстрируют вариант осуществления фильтра неизвестных данных о длине волны (секция 7 кода) для удаления точек данных из исходного светового диапазона с единственной длиной волны и исходных диапазонов значений поглощения УФ-излучения, измеренных детектором 114, чтобы обеспечить оптимальное качество данных, используемых для обучения калибровочных моделей, как описано в данном документе. В примере по фиг. 3А секция 7 кода применяет набор критериев фильтрации как определяемые пользователем переменные (секция 4 кода), чтобы обеспечить гибкое управление отфильтрованными диапазонами. Например, как показано в секции 4 кода, критерии фильтрации для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140u белка) приспособлены для выбора точек данных со значениями поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 для диапазона длин волн от 280 до 315 нм.

[0095] В блоке 218 процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) применяет фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора или ограничения второго диапазона длин волн. Кроме того, процессор может применять фильтр неизвестных данных о длине волны для выбора или ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения. Например, применение фильтра неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) дает график 600 по фиг. 6, который представляет ограниченный или отфильтрованный набор диапазонов данных (в значениях как длины волны, так и поглощения, *т. е.* парах значений зависимости поглощения от длины волны), относящихся к данным неизвестного образца

белка, выявленным и/или принятым в блоке 212.

[0096] В частности, на фиг. 6 изображен график 600, представляющий различные последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн (*например*, ось 604 длин волн), выбранных из УФ-спектров, в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Фиг. 6 подобна фиг. 4В, но показывает отфильтрованные данные для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка). Как показано на фиг. 6, пары значений зависимости поглощения от длины волны 13 индивидуальных неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) представлены диаграммами для неизвестных образцов 600а-600т белка (в том числе для каждого из 600а, 600с, 600f и 600т). В варианте осуществления по фиг. 6 некоторые пары значений зависимости поглощения от длины волны были отфильтрованы фильтром неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218), как описано в данном документе, и не показаны на графике 600. В частности, на фиг. 6 изображен вариант осуществления, в котором фильтр неизвестных данных о длине волны был применен к парам значений зависимости поглощения от длины волны, нанесенным на диаграмму в рамках УФ-спектра, используемого для обнаружения неизвестных данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны).

[0097] Как показано на фиг. 6, был применен фильтр неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) для выбора второго диапазона длин волн от 280 нм до 315 нм по фиг. 6. Второй диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 нм до 315 нм изображен на оси 604 длин волн по фиг. 6. В различных вариантах осуществления второй диапазон длин волн диапазона длин волн от 280 нм до 315 (нм) по фиг. 6 может быть выбран из диапазона лучей света с единственной длиной волны от 200 нм до 400 нм по фиг. 4А.

[0098] Кроме того, в варианте осуществления по фиг. 6 фильтр неизвестных данных о длине волны (*например*, в блоке 218) был применен для выбора каждой второй последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения (*например*, ось 602 поглощения УФ-излучения). Второй диапазон фильтра со значениями поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 изображен по оси 602 поглощения УФ-излучения по фиг. 6. Таким образом, второй диапазон фильтра из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0,2 до 1,2 по фиг. 6 был выбран из диапазона значений поглощения УФ-излучения от 0 до 7 по фиг. 4А. Соответственно, на фиг. 6 изображены отфильтрованные УФ-спектры неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка), в частности, показывающие отфильтрованные УФ-спектры неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) в пределах ограниченных диапазонов значений длины волны от 280 до 315 нм и значений поглощения от 0,2 до 1,2.

[0099] В примере по фиг. 6 неизвестные образцы белка (*например*, неизвестные

образцы 140и белка) представляют собой растворы белка в диапазоне от 0,1 до 126 мг/мл. Растворы белка для неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) по меньшей мере для варианта осуществления по фиг. 6 используют тот же диапазон для растворов белка, что и описанный выше в отношении фиг. 4А и 4В.

[00100] Как показано на фиг. 2В, в блоке 220 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) множество значений концентрации белка. Каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка может соответствовать второму диапазону длин волн (*например*, диапазону от 280 нм до 315 нм по фиг. 6), выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны (*например*, диапазона от 200 нм до 400 нм по фиг. 4А).

[00101] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) может содержать белковое терапевтическое средство. В таких вариантах осуществления белковое терапевтическое средство может представлять собой любое одно из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE®), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.

[00102] В иллюстративной распечатке компьютерной программы по фиг. 3А и 3В процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) множество значений концентрации белка. В частности, в секции 10 кода вызывается функция кода «calc_unk». Функция кода calc_unk (секция 9 кода) осуществляет считывание данных о длине волны (*например*, данных 118 о длине волны) для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка) в виде данных CSV. Функция кода «calc_unk» (секция 9 кода) затем определяет посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн (*т. е.* сохраненной в запоминающем устройстве в переменной «df») множество значений концентрации белка, сохраняемых в переменной «conc». В варианте осуществления по фиг. 3А и 3В функция кода «calc_unk» (секция 9 кода) приспособлена для генерирования улучшенного предсказания путем суммирования значений (*например*, различных значений переменных «conc» для каждой индивидуальной предсказанной концентрации) и получения среднего предсказанного значения по всем предсказаниям концентрации белка второго диапазона длин волн (*например*, диапазона от 280 нм до 315 нм по фиг. 6).

[00103] На фиг. 7 изображен график 700, представляющий значения концентрации

белка, определенные посредством калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. В варианте осуществления по фиг. 7 график 700 представляет применение калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн ко второму диапазону длин волн (*например*, диапазону от 280 до 315 (нм) по фиг. 6) в соответствии с тем, что было отфильтровано в отношении неизвестных образцов белка (*например*, неизвестных образцов 140и белка). Значения концентрации белка изображены на графике 700 для каждой применяемой длины волны.

[00104] Как показано на фиг. 7, неизвестные образцы белка (*например*, неизвестные образцы 140и белка) представлены как неизвестные образцы 700а-700т белка и нанесены на диаграмму как значения концентрации белка по оси 702 концентрация белка (оси у) и как значения длины волны по оси 704 длины волны (оси х). Ось 704 длины волны (ось х) содержит те же значения длин волн (*т. е.* диапазон от 280 нм до 315 нм), что и ось 604 длины волны по фиг. 6. Каждый из неизвестных образцов 700а, 700с, 700f и 700т белка соответствует неизвестным образцам 600а, 600с, 600f и 600т белка по фиг. 6, как описано в данном документе.

[00105] Фиг. 7 содержит увеличенную часть 710, изображающую несколько неизвестных образцов белка, в том числе 700а и 700с, в увеличенном масштабе. То есть увеличенная часть 710 эквивалентна графику 700, имея лишь иной масштаб. В частности, на увеличенной части 710 показаны значения концентрации белка в увеличенном масштабе 0-5 мг/мл, где несколько неизвестных образцов белка, в том числе 700а, 700с и 700f, имеют значения концентрации белка в пределах этого диапазона. Каждый из неизвестных образцов 700а-700f белка, изображенных на увеличенной части 710, соответствует неизвестным образцам 700а-700f белка, изображенным на графике 700.

[00106] Каждая точка заданного неизвестного образца белка (*например*, 700а-700т) обеспечивает предсказание значения концентрации белка для заданного образца при заданной длине волны. Например, как изображено на увеличенной части 710, неизвестный образец 700с белка содержит две точки 700с1 и 700с2. Увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700с1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700с белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 0,5 при значении длины волны примерно 290 нм. Подобным образом, увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700с2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700с белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 0,5 при значении длины волны примерно 298 нм.

[00107] Как еще один пример, как изображено на увеличенной части 710, неизвестный образец 700f белка содержит две точки 700f1 и 700f2. Увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700f1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700f белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 4,0 при значении длины волны

примерно 300 нм. Подобным образом, увеличенная часть 710 показывает, что для точки 700f2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700f белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 3,8 при значении длины волны примерно 303 нм.

[00108] Как дополнительный пример, как изображено на графике 700, неизвестный образец 700m белка содержит две точки 700m1 и 700m2. График 400 показывает, что для точки 700m1 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700m белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 122 при значении длины волны примерно 312 нм. Подобным образом, график 700 показывает, что для точки 700m2 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн предсказала, что неизвестный образец 700m белка имеет предсказание значения концентрации белка, которое составляет примерно 121 при значении длины волны примерно 313 нм.

[00109] Таким образом, как представлено на фиг. 7, калибровочная модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн) может осуществлять ввод последовательности пар значений зависимости поглощения от длины волны (*например*, второй последовательности вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны, как описано для фиг. 6) для предсказания каждого множества значений концентрации белка. В некоторых вариантах осуществления должны быть предоставлены только значения длины волны или только значения поглощения каждой из пар значений зависимости поглощения от длины волны в качестве входных значений калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн для генерирования предсказаний. Соответственно, значение (значения) длины волны и/или значение (значения) поглощения для конкретной длины волны (соответствующие модели с единственной длиной волны) могут быть введены для предсказания значения концентрации белка для такого конкретного значения поглощения и/или для такой конкретной длины волны.

[00110] Со ссылкой на фиг. 2B, в блоке 222 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определяет, нужно ли генерировать улучшенное предсказание на основе множества значений концентрации белка, определенных калибровочной моделью 501 с несколькими длинами волн. Если не требуется выполнение улучшенного предсказания, способ 200 визуализации на основе УФ-излучения переходит на блок 226.

[00111] В блоке 224 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) определил, что необходимо сгенерировать улучшенное предсказание. Такое определение может быть выполнено, например, путем задания порогового значения качества предсказания (например, в программных командах, исполняемых процессором) с требованием того, чтобы предсказание имело достаточное качество или соответствие. Это продемонстрировано, например, секцией 3 кода по фиг. 3A. Это также продемонстрировано в секции 9 кода по

фиг. 3В, где каждое значение концентрации белка усредняется автоматически, тем самым создавая улучшенное предсказание, с увеличенной точностью, в рамках диапазона значений длины волны (*например*, второго диапазона длин волн, как описано в отношении фиг. 6 и 7). В других вариантах осуществления может быть задан или предоставлен маркер для программных команд или кода для указания на необходимость генерирования улучшенного предсказания. Таким образом, в различных вариантах осуществления генерирование улучшенного предсказания может включать усреднение (или иную операцию) в отношении каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн. Улучшенное предсказание может включать получение среднего значения, медианного значения, производной или другую операцию со значениями концентрации белка, определенными калибровочной моделью с несколькими длинами волн (*например*, калибровочной моделью 501 с несколькими длинами волн).

[00112] Улучшенное предсказание имеет преимущество в виде перекрытия диапазонов длин волн и предсказанных значений концентрации каждого из образцов (*например*, неизвестных образцов 700a-700m белка), как изображено на фиг. 7, и обеспечивает измерение концентрации с перекрытием, что дает в результате улучшенную точность по сравнению с только лишь одиночными точками предсказания (*например*, точками 700c1 или 700c2). В различных вариантах осуществления калибровочная модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн) может быть обновлена или сконфигурирована для вычисления и/или вывода (как показано в секции 9 кода по фиг. 3В) улучшенного предсказания.

[00113] Со ссылкой на фиг. 2В, в блоке 226 способа 200 визуализации на основе УФ-излучения процессор (*например*, процессор 124 или удаленный процессор 154) использует калибровочную модель с несколькими длинами волн, либо сгенерированную в блоке 220, либо позднее обновленную или сконфигурированную улучшенным предсказанием (*например*, в соответствии с операциями в блоке 224), для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта. В различных вариантах осуществления белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

[00114] На фиг. 8 изображена схема 800 технологического процесса, показывающая применение калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн по фиг. 5А для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860 в соответствии с различными вариантами осуществления, раскрытыми в данном документе. Как изображено на схеме 800, партия неизвестных образцов 840u белка сканируется устройством УФ-визуализации (*например*, устройством 101 УФ-визуализации, как описано в данном документе) для получения данных 818u о длине волны для каждого из неизвестных образцов 840u белка. Неизвестные образцы 840u белка могут представлять собой неизвестные образцы 140u белка или могут представлять собой новый набор образцов. Данные 818u о длине волны представляют собой те же данные или тот же тип данных, что и описанные в данном документе для фиг. 1, 2А, 2В и т. д. применительно к

данным 118 о длине волны. Данные 818и о длине волны могут быть введены в калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн, которая была предварительно сгенерирована, исходя из данных стандартных образцов белка, как описано в данном документе относительно фиг. 2В, 2В, 3А, 3В, 4, и 5А, и т. д.

[00115] В варианте осуществления по фиг. 8 калибровочная модель 501 с несколькими длинами волн загружена в запоминающее устройство (не показано) устройства 850 управления процессом. Устройство 850 управления процессом содержит процессор (не показан) для реализации калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. В некоторых вариантах осуществления устройство 850 управления процессом принимает калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн от устройства 101 УФ-визуализации и/или вычислительного устройства 151 по компьютерной сети 130, например, посредством передачи пакетов данных посредством протокола управления передачей и интернет-протокола (TCP/IP) или посредством других таких подобных протоколов.

[00116] Устройство 850 управления процессом может применять калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн путем выведения предсказания 852 (либо улучшенного предсказания, либо предсказания на основе одного или нескольких из вычисленных значений концентрации белка каждого из стандартных образцов белка, как описано в данном документе). Предсказание 852 может затем быть использовано для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. Например, в некоторых вариантах осуществления предсказание 852, или сигналы, или передача данных, которые созданы на основе предсказания 852, могут быть переданы или иным образом поданы на подустройства (не показаны) системы управления процессом или производства, такие как периферийные устройства, соединенные с возможностью связи с устройством 850 управления процессом посредством сети управления процессом, для отслеживания или измерения концентрации белка белковых продуктов 860. Соответственно, предсказание 852 может выводиться из устройства 850 управления процессом и применяться для отслеживания, проверки, измерения или развития концентраций белка в конечной продукции. В одном варианте осуществления, например, предсказание 852 может применяться для отслеживания или измерения концентрации 860 белка белковых продуктов 865 во время производства белковых продуктов 865. Белковые продукты 865 могут быть продуктами, созданными посредством узла или автоматизированной системы в установке управления процессом с помощью устройства 850 управления процессом. В качестве примера, на основе измеренной концентрации белка концентрация белка белкового продукта может быть увеличена или уменьшена, чтобы попасть в указанный диапазон концентрации белка. В качестве примера, партия белкового продукта может быть принята или отклонена в зависимости от того, находится ли измеренная концентрация белка в пределах или вне (соответственно) указанного диапазона. Благодаря устойчивости калибровочной модели 501 с несколькими длинами

волн, реализованной на устройстве 850 управления процессом, концентрация белка белковых продуктов 865 может быть измерена или отслежена в широком диапазоне УФ-спектров, включая диапазоны УФ-спектров, описанные в данном документе.

[00117] В еще одном примере предсказание 852 калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн в том виде, как оно обеспечено устройством 850 управления процессом, может быть использовано для отслеживания или измерения концентрации 860 белка белковых продуктов 865 в сравнении или сравнительно с известными спецификациями для белкового продукта. Известные спецификации могут быть заданы, например, стандартными образцами 140s белка. В таких вариантах осуществления устройство 850 управления процессом может применять предсказание 852 к белковым продуктам 865 для сравнения известных спецификаций и измерения соответствия регуляторным требованиям, эффективности или качественным границам или другим регуляторным или качественным соображениям.

[00118] Соответственно, как предусмотрено в данном документе, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения согласно настоящему изобретению преодолевают ограничения известных в настоящее время инструментов и способов. Системы и способы визуализации на основе УФ-излучения, описанные в данном документе, преодолевают ограничения в отношении линейности закона Бугера-Ламберта-Бера благодаря генерированию и применению взамен уникальной калибровочной модели 501 с несколькими длинами волн, калиброванной с помощью набора стандартов образцов белка. Кроме того, в отличие от других инструментов, таких как механические инструменты, измеряющие длину пути, которые выполняют сканирование в расширенном линейном диапазоне концентраций белка механическими средствами, системы и способы визуализации на основе УФ-излучения по настоящему изобретению генерируют и используют калибровочную модель с несколькими длинами волн (*например*, калибровочную модель 501 с несколькими длинами волн), что позволяет избежать проблем в виде механической погрешности.

[00119] Терапевтические белки могут иметь разные формы и форматы; способ нечувствителен к типу терапевтического белка. В случае если терапевтическими белками являются антитела, например, архитектуру антител использовали для создания растущего диапазона альтернативных форматов, который охватывает диапазон молекулярных масс по меньшей мере приблизительно 12-150 кДа и характеризуется диапазоном валентности (n) от мономерных ($n=1$), до димерных ($n=2$), до тримерных ($n=3$), до тетрамерных ($n=4$) и потенциально более высокого порядка; такие альтернативные форматы в данном документе называются «белковыми продуктами на основе антител». Белковые продукты на основе антител включают белковые продукты на основе структуры полного антитела и белковые продукты, которые имитируют фрагменты антитела, сохраняющие полную антигенсвязывающую способность, *например*, scFv, Fab и VHH/VN (обсуждаемые ниже). Наименьшим антигенсвязывающим фрагментом антитела, который сохраняет свой полный антигенсвязывающий участок, является Fv-фрагмент, который полностью состоит

из переменных (V) областей. Растворимый гибкий аминокислотный пептидный линкер используют для соединения V-областей в scFv-фрагмент (одноцепочечный переменный фрагмент) для стабилизации молекулы, или к V-областям добавляют константные (C) домены с получением Fab-фрагмента [антигенсвязывающего фрагмента]. Как scFv-, так и Fab-фрагменты могут быть легко получены в клетках-хозяевах, *например*, прокариотических клетках-хозяевах. Другие белковые продукты на основе антител включают scFv, стабилизированный дисульфидными связями (ds-scFv), одноцепочечный Fab (scFab), а также ди- и мультимерные форматы антител, такие как диа-, триа- и тетрамера, или миниантитела (мини-Ab), которые включают различные форматы, состоящие из scFv, связанных с олигомеризационными доменами. Наименьшие фрагменты представляют собой VHH/VH из тяжелой цепи Ab верблюдовых, а также однодоменные Ab (sdAb). Структурным элементом, который чаще всего используется для создания новых форматов антитела, является фрагмент антитела, представляющий собой одноцепочечный переменный (V) домен (scFv), который содержит V-домены из тяжелой и легкой цепей (VH- и VL-домен), связанные с помощью пептидного линкера из ~ 15 аминокислотных остатков. Пептитело или продукт слияния пептида и Fc представляет собой еще один белковый продукт на основе антитела. Структура пептитела состоит из биологически активного пептида, привитого на Fc-домен. Пептитела хорошо описаны в данной области техники. См., *например*, Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012).

[00120] Другие белковые продукты на основе антител включают одноцепочечное антитело (SCA); диатело; триатело; тетраатело; биспецифические или триспецифические антитела и т. п. Биспецифические антитела можно разделить на пять основных классов: BsIgG, дополненные IgG, фрагменты BsAb, биспецифические слитые белки и конъюгаты BsAb. См., *например*, Spiess et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015).

[00121] В иллюстративных аспектах терапевтический белок содержит любой из таких белковых продуктов на основе антител. В иллюстративных аспектах терапевтический белок содержит любое из scFv, Fab, VHH/VH, Fv-фрагмента, ds-scFv, scFab, димерного антитела, мультимерного антитела (*например*, диатела, триатела, тетраатела), мини-Ab, пептидного антитела, VHH/VH тяжелой цепи антитела верблюда, sdAb, диатела; триатела; тетраатела; биспецифического или триспецифического антитела, BsIgG, присоединенного IgG, фрагмента BsAb, биспецифического слитого белка и конъюгата BsAb.

[00122] В иллюстративных аспектах терапевтический белок представляет собой молекулу биспецифического активатора, привлекающего T-клетки (BiTE®). Молекула BiTE® представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела или биспецифический слитый белок, содержащий два связывающих домена антител (или участка нацеливания), сцепленных вместе. Молекулы BiTE® сконструированы из двух одноцепочечных переменных фрагментов (scFv), соединенных в тандем гибким линкером (scFc-scFc, Huehls et al, 2015). Одно плечо молекулы приспособлено для связывания с белком, найденным на поверхности цитотоксичных T-клеток, а другое плечо

приспособлено для связывания с конкретным белком, найденным главным образом на опухолевой клетке. Когда произошло взаимодействие с обеими целями, молекула ViTE® образует мостик между цитотоксичной Т-клеткой и опухолевой клеткой, что позволяет Т-клетке распознавать опухолевую клетку и бороться с ней путем введения токсичных молекул. Плечо, связывающееся с опухолью, молекулы может быть изменено для создания других конструкций антител ViTE®, нацеленных на другие типы рака. Термин «связывающий домен» применительно к молекуле ViTE® относится к домену, который (специфически) связывается с/взаимодействует с/распознает заданный эпитоп-мишень или заданный участок-мишень на молекулах-мишенях (антигенах). Структура и функция первого связывающего домена (распознавание антигена опухолевой клетки), и предпочтительно также структура и/или функция второго связывающего домена (антиген цитотоксичной Т-клетки) основана/основаны на структуре и/или функции антитела, например, полноразмерной или целой молекулы иммуноглобулина. Например, молекула ViTE® содержит первый связывающий домен, который характеризуется наличием трех CDR легкой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и трех CDR тяжелой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Второй связывающий домен предпочтительно также предусматривает минимальные структурные требования к антителу, которые обеспечивают связывание мишени. Более предпочтительно второй связывающий домен содержит по меньшей мере три CDR легкой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VL) и/или три CDR тяжелой цепи (*т. е.* CDR1, CDR2 и CDR3 участка VH). Подразумевается, что первый и/или второй связывающий домен получены или их можно получать с помощью способов фагового дисплея или скрининга библиотек, а не путем пересадки последовательностей CDR из уже существующего (моноклонального) антитела в каркас. Связывающий домен может обычно содержать переменный участок легкой цепи (VL) антитела и переменный участок тяжелой цепи (VH) антитела; однако оно не обязательно должно содержать оба участка. Fd-фрагменты, например, имеют два участка VH и часто сохраняют в некоторой мере антигенсвязывающую функцию интактного антигенсвязывающего домена. Примеры (модифицированных) антигенсвязывающих фрагментов антител включают (1) Fab-фрагмент, моновалентный фрагмент с доменами VL, VH, CL и CH1; (2) F(ab')₂-фрагмент, бивалентный фрагмент с двумя Fab-фрагментами, связанными дисульфидным мостиком в шарнирной области; (3) Fd-фрагмент с двумя доменами VH и CH1; (4) Fv-фрагмент с доменами VL и VH из одного плеча антитела, (5) dAb-фрагмент (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), который имеет домен VH; (6) выделенную область, определяющую комплементарность (CDR), и (7) одноцепочечный Fv (scFv), причем последний является предпочтительным (например, получен из библиотеки scFv).

[00123] В иллюстративных аспектах терапевтический белок представляет собой биспецифическое антитело, триспецифическое антитело, молекулу или Fc-слитый белок. В некоторых аспектах терапевтический белок содержит одноцепочечный переменный фрагмент (scFv), который необязательно связывается с первой целью, при этом

терапевтический белок содержит второй scFV, который связывается со второй целью (необязательно отличной от первой цели).

[00124] В некоторых аспектах терапевтический белок представляет собой рекомбинантный терапевтический белок или его активный фрагмент. В других аспектах терапевтический белок является эндогенным относительно клетки или организмов и изолируется от клетки или организма.

[00125] АСПЕКТЫ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00126] Следующие аспекты настоящего изобретения являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

[00127] 1. Система визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, выполненная с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем система визуализации на основе УФ-излучения содержит: источник света, выполненный с возможностью испускания луча света с несколькими длинами волн; монохроматор, выполненный с возможностью приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров; держатель образца, предназначенный для приема образца белка, причем образец белка представляет собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов белка, причем неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, при этом держатель образца расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка; детектор, предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка; запоминающее устройство, хранящее программные команды; и процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством, при этом процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору следующего: принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны, принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный

набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, и определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00128] 2. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 1, в которой источник света, монохроматор, держатель образца и детектор составляют часть спектрофотометрического устройства.

[00129] 3. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой процессор соединен с возможностью связи с детектором.

[00130] 4. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой запоминающее устройство или процессор находится на удалении от детектора.

[00131] 5. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[00132] 6. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[00133] 7. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[00134] 8. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 7, в которой каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделен интервалом в один нанометр.

[00135] 9. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и

значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

[00136] 10. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн обучена как модель машинного обучения.

[00137] 11. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, дополнительно содержащая фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

[00138] 12. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 12, в которой процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00139] 13. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, дополнительно содержащая фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

[00140] 14. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 13, в которой процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00141] 15. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

[00142] 16. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 15, в которой генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

[00143] 17. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому из вышеупомянутых аспектов, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн используется для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

[00144] 18. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 17, в которой концентрация белка отслеживается или измеряется во время производства белкового продукта во время производства белкового продукта.

[00145] 19. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17 или 18, в которой концентрация белка белкового продукта сравнивается с известными спецификациями для белкового продукта.

[00146] 20. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17-19, в которой белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

[00147] 21. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 17-20, в которой калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

[00148] 22. Способ визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем способ визуализации на основе УФ-излучения включает: прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной

длиной волны.

[00149] 23. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 22, в котором детектор составляет часть спектрофотометрического устройства.

[00150] 24. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-23, в котором процессор соединен с возможностью связи с детектором.

[00151] 25. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-24, в котором процессор находится на удалении от детектора.

[00152] 26. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-25, в котором набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

[00153] 27. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-26, в котором набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

[00154] 28. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-27, в котором диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

[00155] 29. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 28, в котором каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделяют интервалом в один нанометр.

[00156] 30. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-28, в котором генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

[00157] 31. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-30, в котором калибровочную модель с несколькими длинами волн обучают как модель машинного обучения.

[00158] 32. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-31, дополнительно предусматривающий фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить

фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

[00159] 33. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 32, в котором процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00160] 34. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-33, дополнительно включающий фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

[00161] 35. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 34, в котором процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

[00162] 36. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-35, в котором процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

[00163] 37. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 36, в котором генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

[00164] 38. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-37, в котором калибровочную модель с несколькими длинами волн применяют для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

[00165] 39. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 38, в котором концентрацию белка отслеживают или измеряют во время производства белкового продукта.

[00166] 40. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 38 или 39, в котором концентрацию белка белкового продукта сравнивают с известными спецификациями для белкового продукта.

[00167] 41. Система визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 38-40, в которой белковый продукт представляет

собой терапевтический продукт.

[00168] 42. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-41, в котором калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

[00169] 43. Материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, которые при исполнении одним или несколькими процессорами вычислительного устройства предписывают вычислительному устройству следующее: принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00170] 44. Аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем аппарат визуализации содержит: средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых

пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны; средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

[00171] 45. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно любому одному или нескольким из аспектов 22-41, в котором по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка содержит белковое терапевтическое средство.

[00172] 46. Способ визуализации на основе УФ-излучения согласно аспекту 45, в котором белковое терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE®), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.

[00173] ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

[00174] Хотя в раскрытии данного документа излагается подробное описание многих разных вариантов осуществления, следует понимать, что правовые рамки описания определяются терминами формулы изобретения, изложенной в конце данного патента, и эквивалентами. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и оно не описывает каждый возможный вариант осуществления, поскольку описание каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием современной технологии или технологии, разработанной после даты подачи этого патента, которая все равно попадает в объем формулы изобретения.

[00175] Следующие дополнительные рассуждения применимы к представленному ранее обсуждению. По всему данному описанию во множественных экземплярах могут быть реализованы компоненты, технологические операции или структуры, описанные в единственном экземпляре. Хотя отдельные операции в одном или нескольких способах проиллюстрированы и описаны как отдельные операции, одна или несколько индивидуальных операций могут быть выполнены одновременно, и отсутствует требование о том, чтобы операции выполнялись в представленном порядке. Структуры и функциональные возможности, представленные как отдельные компоненты в иллюстративных конфигурациях, могут быть реализованы как комбинированная структура или компонент. Аналогично структуры и функциональные возможности, представленные как единый компонент, могут быть реализованы как отдельные компоненты. Эти и другие варианты, модификации, добавления и усовершенствования попадают в объем изложенного в данном документе объекта изобретения.

[00176] Дополнительно определенные варианты осуществления описаны в данном документе как содержащие логические элементы или ряд процедур, подпроцедур, приложений или команд. Они могут составлять либо программное обеспечение (*например*, код, реализованный на машиночитаемом носителе или в сигнале передачи), либо аппаратное обеспечение. В аппаратном обеспечении процедуры и т. п. представляют собой материальные блоки, которые способны выполнять определенные операции и могут быть приспособлены или расположены в определенном порядке. В иллюстративных вариантах осуществления одна или несколько компьютерных систем (*например*, автономная, клиентская или серверная компьютерная система) или один или несколько аппаратных модулей компьютерной системы (*например*, процессор или группа процессоров) могут быть приспособлены посредством программного обеспечения (*например*, приложения или части приложения) как модуль аппаратного обеспечения, который работает для выполнения определенных операций, как описано в данном документе.

[00177] В различных вариантах осуществления аппаратный модуль может быть реализован механическим или электронным образом. Например, аппаратный модуль может содержать специальную схему или логику, сконфигурированную на постоянной основе (*например*, в виде процессора специального назначения, такого как логическая матрица, программируемая пользователем (FPGA), или специализированная интегральная микросхема (ASIC)) для выполнения определенных операций. Аппаратный модуль может также содержать программируемую логику или схему (в охват которой, *например*, попадает процессор общего назначения или иной программируемый процессор), временно сконфигурированную программным обеспечением для выполнения определенных операций. Следует понимать, что решение о реализации аппаратного модуля механически, в специальной и сконфигурированной на постоянной основе схеме или во временно сконфигурированной схеме (*например*, сконфигурированной программным обеспечением) может быть принято, исходя из соображений стоимости и времени.

[00178] Соответственно, термин «аппаратный модуль» следует понимать как охватывающий материальную единицу, будь то единица, физически сконструированная, сконфигурированная на постоянной основе (*например*, с неперестраиваемой программой) или временно сконфигурированная (*например*, запрограммированная) для работы определенным образом или для выполнения определенных операций, описанных в данном документе. Если рассматривать те варианты осуществления, в которых аппаратные модули временно сконфигурированы (*например*, запрограммированы), каждый из аппаратных модулей не должен быть сконфигурирован или реализован одновременно. Например, в случае если аппаратные модули содержат процессор общего назначения, приспособленный для использования программного обеспечения, процессор общего назначения может быть сконфигурирован в виде соответствующих разных аппаратных модулей в разное время. Программное обеспечение может соответствующим образом конфигурировать процессор, например, для составления конкретного аппаратного модуля в один момент времени и для составления другого аппаратного модуля в другой момент времени.

[00179] Аппаратные модули могут предоставлять информацию другим аппаратным модулям и принимать информацию от них. Соответственно, описанные аппаратные модули могут считаться соединенными с возможностью связи. В случае одновременного существования нескольких таких аппаратных модулей связи могут быть достигнуты посредством передачи сигналов (*например*, через подходящие схемы и шины), благодаря которой соединены аппаратные модули. В тех вариантах осуществления, где несколько аппаратных модулей сконфигурированы или реализованы в разные моменты времени, связи между такими аппаратными модулями могут быть достигнуты, например, посредством сохранения и извлечения информации в структурных элементах запоминающего устройства, к которым имеют доступ несколько аппаратных модулей. Например, один аппаратный модуль может выполнять некоторую операцию и сохранять выходное значение такой операции в запоминающем устройстве, с которым он соединен с возможностью связи. Дополнительный аппаратный модуль может затем позже осуществить доступ к запоминающему устройству для извлечения и обработки сохраненного выходного значения. Аппаратные модули также могут инициировать обмен информацией с устройствами ввода или вывода и могут выполнять операции в отношении некоторого ресурса (*например*, совокупности информации).

[00180] Различные операции иллюстративных способов, описанных в данном документе, могут быть выполнены по меньшей мере частично одним или несколькими процессорами, которые временно приспособлены (*например*, посредством программного обеспечения) или постоянно приспособлены для выполнения соответствующих операций. Будучи приспособленными временно или постоянно, такие процессоры могут составлять реализованные процессорами модули, которые функционируют для выполнения одной или нескольких операций или функций. Модули, на которые ссылаются в данном документе, могут в некоторых иллюстративных вариантах осуществления

предусматривать реализованные процессорами модули.

[00181] Аналогично способы или процедуры, описанные в данном документе, могут быть по меньшей мере частично реализованы процессорами. Например, по меньшей мере некоторые из операций способа могут быть выполнены одним или несколькими процессорами или реализованными процессорами аппаратными модулями. Выполнение определенных операций может быть распределено среди одного или нескольких процессоров, находящихся не только в одной машине, но размещенных в целом ряде машин. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления процессор или процессоры могут быть расположены в одном местоположении, тогда как в других вариантах осуществления процессоры могут быть распределены в целом ряде местоположений.

[00182] Выполнение определенных операций может быть распределено среди одного или нескольких процессоров, находящихся не только в одной машине, но размещенных в целом ряде машин. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления один или несколько процессоров или реализованных процессорами модулей могут быть расположены в одном географическом местоположении (*например*, в домашней среде, офисной среде или серверном парке). В других вариантах осуществления один или несколько процессоров или реализованных процессорами модулей могут быть распределены в целом ряде географических местоположений.

[00183] Данное подробное описание необходимо интерпретировать только как приведенное в качестве примера, и оно не описывает каждый возможный вариант осуществления, поскольку описание каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным, если не невозможным. Специалист в данной области техники может применить множество альтернативных вариантов осуществления с использованием либо современной технологии, либо технологии, разработанной после даты подачи настоящей заявки.

[00184] Специалисты в данной области техники поймут, что многочисленный ряд модификаций, изменений и комбинаций может быть выполнен применительно к описанным выше вариантам осуществления без отхода от объема настоящего изобретения и что такие модификации, изменения и комбинации необходимо рассматривать как попадающие в объем идеи настоящего изобретения.

Формула изобретения в конце данной патентной заявки не предназначена для ограничения согласно § 112(f) 35 свода законов США, если только традиционный язык описания средств и функций не процитирован явно, например выражения «средство для» или «этап для» отчетливо процитированы в пункте (пунктах) формулы изобретения. Системы и способы, описанные в данном документе, направлены на усовершенствование компьютерных функциональных возможностей и усовершенствуют функционирование стандартных компьютеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, выполненная с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем система визуализации на основе УФ-излучения содержит:

источник (102) света, выполненный с возможностью испускания луча (104) света с несколькими длинами волн;

монохроматор (106), выполненный с возможностью приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров;

держатель (110) образца, предназначенный для приема образца белка, причем образец белка представляет собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов (140s) белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов (140u) белка, причем неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, при этом держатель образца расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка;

детектор (114), предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка;

запоминающее устройство, хранящее программные команды; и

процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством, при этом

процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору следующего:

принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны,

сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны,

принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от

длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, и

определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

2. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 1, отличающаяся тем, что источник света, монохроматор, держатель образца и детектор составляют часть спектрофотометрического устройства.

3. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что процессор соединен с возможностью связи с детектором.

4. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что запоминающее устройство или процессор находится на удалении от детектора.

5. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

6. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

7. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

8. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 7, отличающаяся тем, что каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделен интервалом в один нанометр.

9. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси у, соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длиной волны.

10. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-9,

отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн обучена как модель машинного обучения.

11. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

12. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 11, отличающаяся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

13. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

14. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 13, отличающаяся тем, что процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

15. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

16. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 15, отличающаяся тем, что генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

17. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн используется для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

18. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что концентрация белка отслеживается или измеряется во время производства белкового продукта во время производства белкового продукта.

19. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что концентрация белка белкового продукта сравнивается с известными спецификациями для белкового продукта.

20. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

21. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

22. Способ визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем способ визуализации на основе УФ-излучения включает:

прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором (114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

23. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 22, отличающийся тем, что детектор составляет часть спектрофотометрического устройства.

24. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что процессор соединен с возможностью связи с детектором.

25. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-24, отличающийся тем, что процессор находится на удалении от детектора.

26. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

27. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

28. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

29. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 28, отличающийся тем, что каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделяют интервалом в один нанометр.

30. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-29, отличающийся тем, что генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

31. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-30, отличающийся тем, что калибровочную модель с несколькими длинами волн обучают как модель машинного обучения.

32. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-31, отличающийся тем, что дополнительно предусматривает фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

33. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 32, отличающийся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах

первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

34. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-33, отличающийся тем, что дополнительно предусматривает фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

35. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 34, отличающийся тем, что процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

36. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-35, отличающийся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

37. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 36, отличающийся тем, что генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

38. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-37, отличающийся тем, что калибровочную модель с несколькими длинами волн применяют для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

39. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающийся тем, что концентрацию белка отслеживают или измеряют во время производства белкового продукта.

40. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающийся тем, что концентрацию белка белкового продукта сравнивают с известными спецификациями для белкового продукта.

41. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающаяся тем, что белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

42. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-41, отличающийся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

43. Материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, которые при исполнении одним или несколькими процессорами вычислительного устройства предписывают

вычислительному устройству следующее:

принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором (114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

44. Аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем аппарат визуализации содержит:

средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

45. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 22, отличающийся тем, что по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка содержит белковое терапевтическое средство.

46. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 45, отличающийся тем, что белковое терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Система визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения, выполненная с возможностью определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем система визуализации на основе УФ-излучения содержит:

источник (102) света, выполненный с возможностью испускания луча (104) света с несколькими длинами волн;

монохроматор (106), выполненный с возможностью приема луча света с несколькими длинами волн и с возможностью испускания на основе луча света с несколькими длинами волн диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров;

держатель (110) образца, предназначенный для приема образца белка, причем образец белка представляет собой либо (1) стандартный образец белка, выбранный из набора стандартных образцов (140s) белка, либо (2) неизвестный образец белка, выбранный из набора неизвестных образцов (140u) белка, причем неизвестный образец белка имеет неизвестную концентрацию белка, при этом держатель образца расположен так, чтобы обеспечивать возможность прохождения диапазона лучей света с единственной длиной волны через по меньшей мере часть образца белка;

детектор (114), предназначенный для обнаружения диапазона лучей света с единственной длиной волны, проходящих через по меньшей мере часть образца белка;

запоминающее устройство, хранящее программные команды; и

процессор, соединенный с возможностью связи с запоминающим устройством, при этом

процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору следующего:

принять стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны,

сгенерировать калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны,

принять неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца

белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны, и

определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

2. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 1, отличающаяся тем, что источник света, монохроматор, держатель образца и детектор составляют часть спектрофотометрического устройства.

3. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что процессор соединен с возможностью связи с детектором.

4. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что запоминающее устройство или процессор находится на удалении от детектора.

5. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

6. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

7. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

8. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 7, отличающаяся тем, что каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделен интервалом в один нанометр.

9. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

10. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн обучена как модель машинного обучения.

11. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

12. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 11, отличающаяся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

13. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

14. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 13, отличающаяся тем, что процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

15. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-14, отличающаяся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

16. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 15, отличающаяся тем, что генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

17. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн используется для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

18. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что концентрация белка отслеживается или измеряется во время производства белкового

продукта во время производства белкового продукта.

19. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что концентрация белка белкового продукта сравнивается с известными спецификациями для белкового продукта.

20. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 17, отличающаяся тем, что белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

21. Система визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 1-20, отличающаяся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

22. Способ визуализации на основе ультрафиолетового (УФ) излучения для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем способ визуализации на основе УФ-излучения включает:

прием на процессоре стандартного набора данных о длине волны, записанного детектором (114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

генерирование посредством процессора калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

прием на процессоре неизвестного набора данных о длине волны, записанного детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

определение посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

23. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 22, отличающийся тем, что

детектор составляет часть спектрофотометрического устройства.

24. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из п. 22 или п. 23, отличающийся тем, что процессор соединен с возможностью связи с детектором.

25. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-24, отличающийся тем, что процессор находится на удалении от детектора.

26. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что набор стандартных образцов белка содержит множество стандартных образцов белка, и при этом набор неизвестных образцов белка содержит единственный образец белка, имеющий неизвестную концентрацию белка.

27. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-26, отличающийся тем, что набор стандартных образцов белка представляет собой стандартные растворы белка в диапазоне от 0,1 до 220 миллиграмм (мг) на миллилитр (мл).

28. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-27, отличающийся тем, что диапазон лучей света с единственной длиной волны содержит лучи света с единственной длиной волны в УФ-спектрах от 200 нанометров (нм) до 400 нанометров (нм).

29. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 28, отличающийся тем, что каждый луч света с единственной длиной волны в УФ-спектрах отделяют интервалом в один нанометр.

30. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-29, отличающийся тем, что генерирование калибровочной модели с несколькими длинами волн включает генерирование калибровочной модели с единственной длиной волны для каждой длины волны из первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая калибровочная модель с единственной длиной волны содержит значение наклона и значение пересечения на оси y , соответствующие поглощению УФ-излучения конкретной единственной длины волны.

31. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-30, отличающийся тем, что калибровочную модель с несколькими длинами волн обучают как модель машинного обучения.

32. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-31, отличающийся тем, что дополнительно предусматривает фильтр стандартных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора первого диапазона длин волн.

33. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 32, отличающийся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр стандартных данных о длине волны для ограничения каждой первой последовательности первой пары значений зависимости

поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах первого диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

34. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-33, отличающийся тем, что дополнительно предусматривает фильтр неизвестных данных о длине волны, причем процессор дополнительно выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны в отношении диапазона лучей света с единственной длиной волны для выбора второго диапазона длин волн.

35. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 34, отличающийся тем, что процессор выполнен с возможностью исполнения программных команд для предписания процессору применить фильтр неизвестных данных о длине волны для ограничения каждой второй последовательности второй пары значений зависимости поглощения от длины волны на основе значений поглощения УФ-излучения в пределах второго диапазона фильтра значений поглощения УФ-излучения.

36. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-35, отличающийся тем, что процессор дополнительно выполнен с возможностью генерирования улучшенного предсказания на основе множества значений концентрации белка.

37. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 36, отличающийся тем, что генерирование улучшенного предсказания включает усреднение каждого значения концентрации белка из множества значений концентрации белка, соответствующих второму диапазону длин волн.

38. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-37, отличающийся тем, что калибровочную модель с несколькими длинами волн применяют для отслеживания или измерения концентрации белка белкового продукта.

39. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающийся тем, что концентрацию белка отслеживают или измеряют во время производства белкового продукта.

40. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающийся тем, что концентрацию белка белкового продукта сравнивают с известными спецификациями для белкового продукта.

41. Система визуализации на основе УФ-излучения по п. 38, отличающаяся тем, что белковый продукт представляет собой терапевтический продукт.

42. Способ визуализации на основе УФ-излучения по любому из пп. 22-41, отличающийся тем, что калибровочная модель с несколькими длинами волн вводит вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны для предсказания каждого множества значений концентрации белка.

43. Материальный энергонезависимый машиночитаемый носитель, хранящий команды для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, которые при исполнении одним

или несколькими процессорами вычислительного устройства предписывают вычислительному устройству следующее:

принять на процессоре стандартный набор данных о длине волны, записанный детектором (114), для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

сгенерировать посредством процессора калибровочную модель с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

принять на процессоре неизвестный набор данных о длине волны, записанный детектором, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

определить посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн, реализованной на процессоре, для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множество значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

44. Аппарат визуализации для определения концентраций белка неизвестных образцов белка на основе автоматической калибровки с несколькими длинами волн, причем аппарат визуализации содержит:

средство для приема стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца белка из набора стандартных образцов (140s) белка, при этом стандартный набор данных о длине волны содержит для каждого стандартного образца белка первую последовательность первых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках первого диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны УФ-спектров, причем каждая первая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны;

средство для генерирования калибровочной модели с несколькими длинами волн на основе каждой из первых последовательностей первых пар значений зависимости

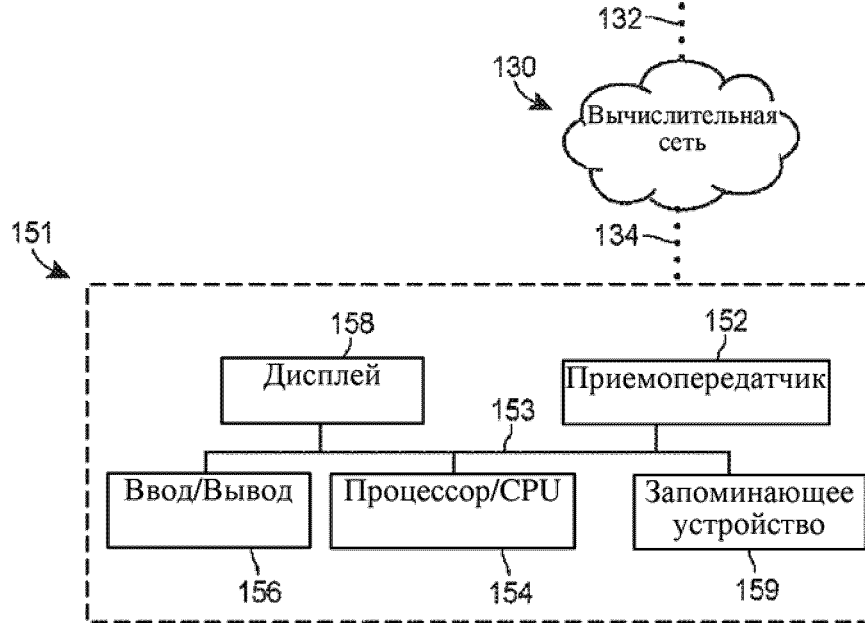
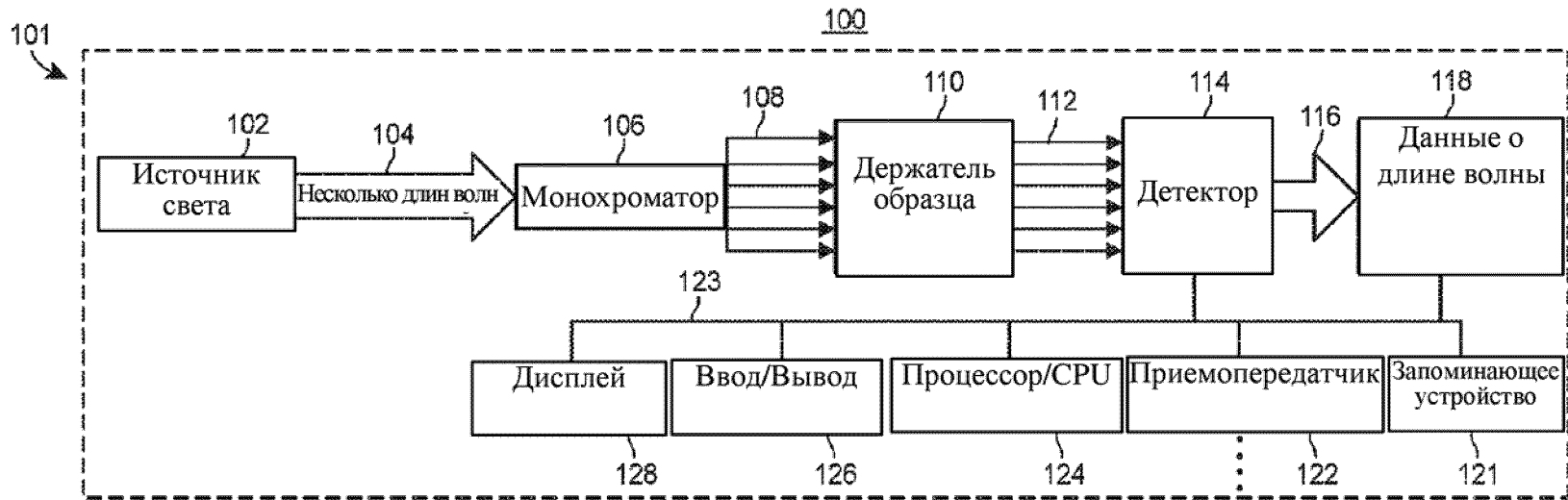
поглощения от длины волны стандартного набора данных о длине волны;

средство для приема неизвестного набора данных о длине волны для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов (140u) белка, при этом неизвестный набор данных о длине волны содержит для каждого неизвестного образца белка вторую последовательность вторых пар значений зависимости поглощения от длины волны в рамках второго диапазона длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны, причем каждая вторая пара значений зависимости поглощения от длины волны содержит значение поглощения УФ-излучения и значение длины волны; и

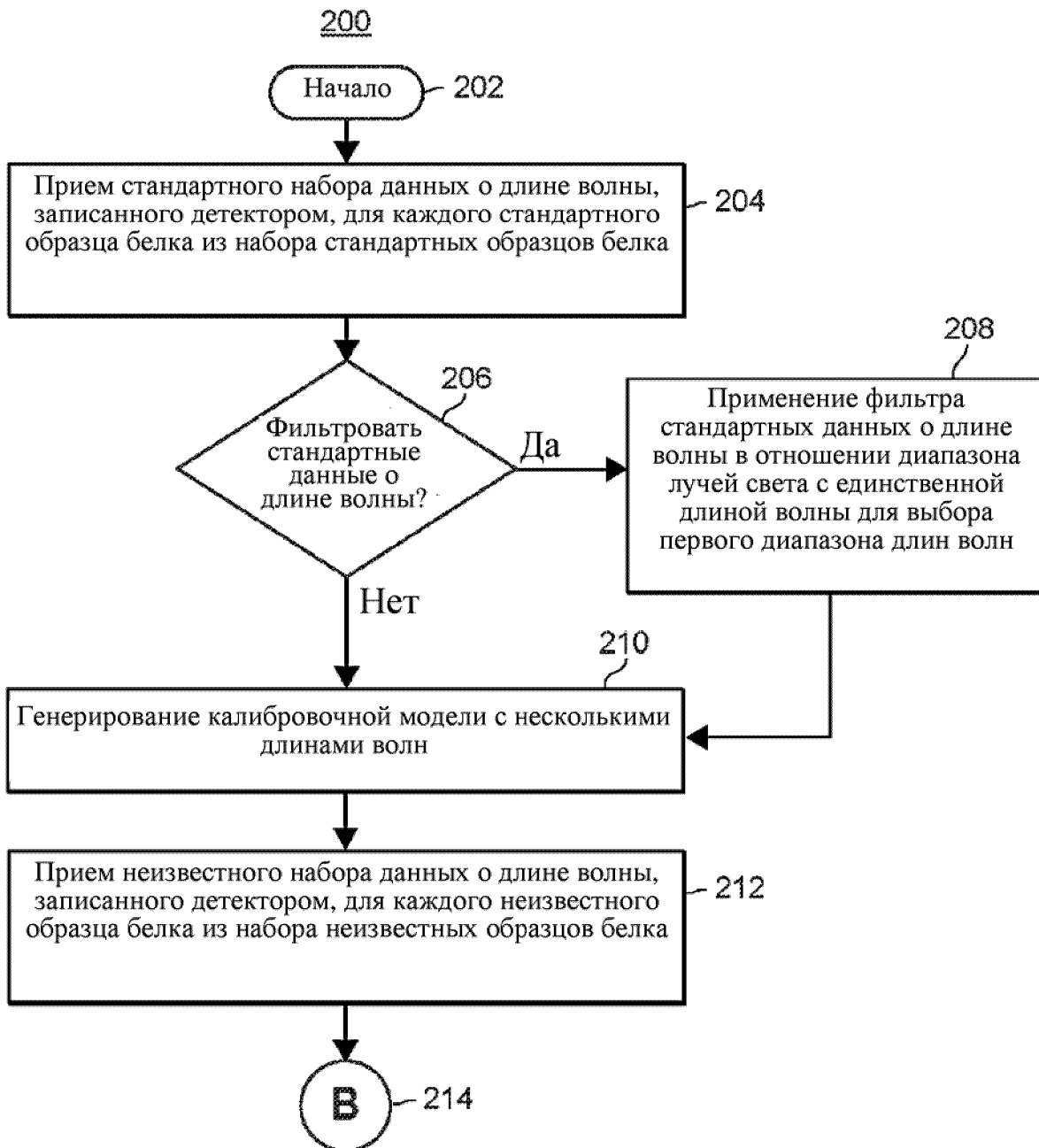
средство для определения посредством калибровочной модели с несколькими длинами волн для каждого неизвестного образца белка из набора неизвестных образцов белка множества значений концентрации белка, причем каждое значение концентрации белка из множества значений концентрации белка соответствует второму диапазону длин волн, выбранных из диапазона лучей света с единственной длиной волны.

45. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 22, отличающийся тем, что по меньшей мере один неизвестный образец белка из набора неизвестных образцов белка содержит белковое терапевтическое средство.

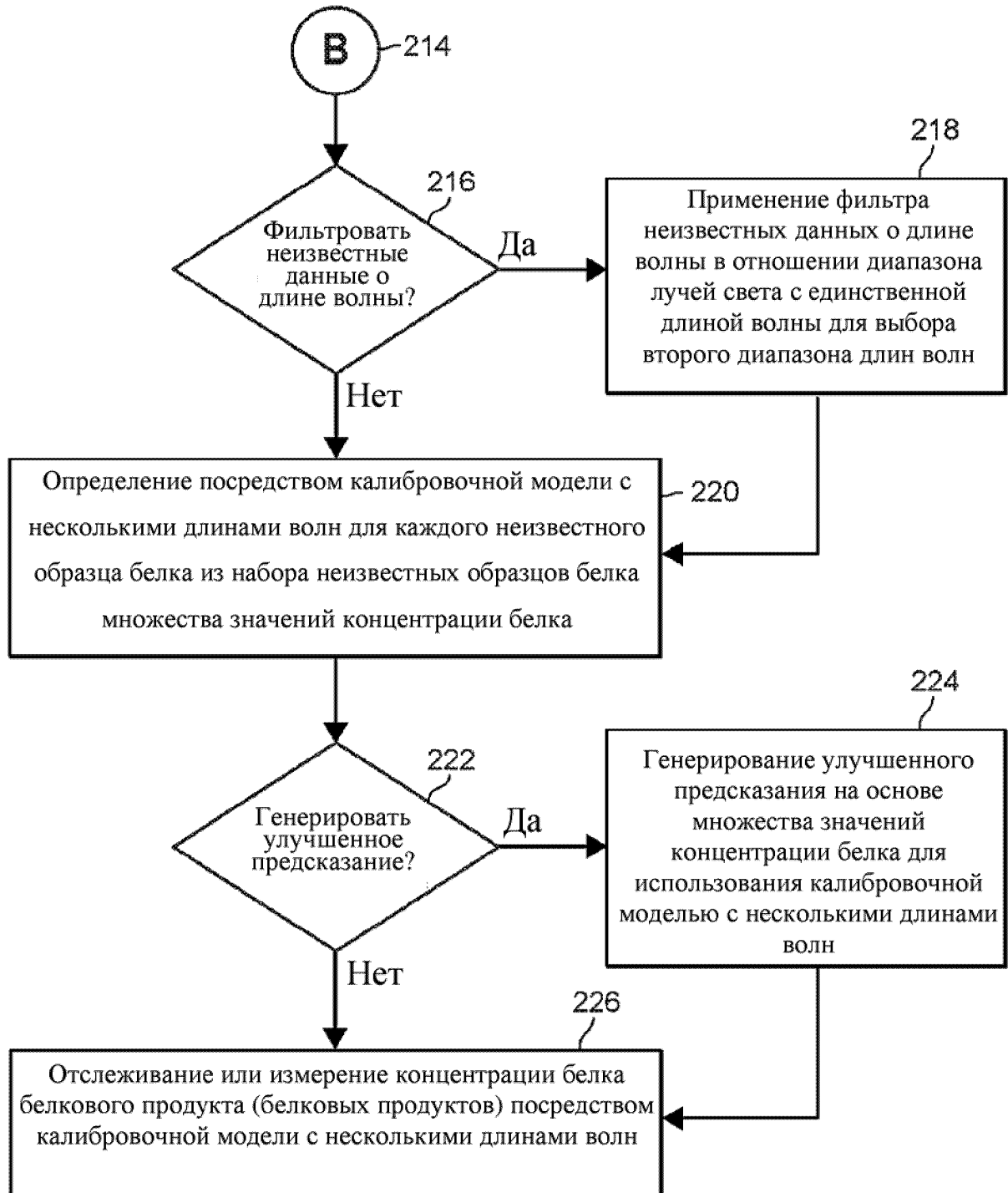
46. Способ визуализации на основе УФ-излучения по п. 45, отличающийся тем, что белковое терапевтическое средство выбирают из группы, состоящей из антитела, антигенсвязывающего фрагмента антитела, белкового продукта на основе антитела, молекулы биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE), биспецифического антитела, триспецифического антитела, Fc-слитого белка, рекомбинантного белка и активного фрагмента рекомбинантного белка.



Фиг. 1



Фиг. 2А



Фиг. 2В

```
1 #Секция 1 кода
2 #импорт библиотек кода
3 from sklearn.linear_model import LinearRegression
4 import pandas as pd
5
6 #Секция 2 кода
7 #задание значений по умолчанию для стандартных концентраций
8 standard_concentrations = [0,126, 0,252, 0,504, 1,008, 2,016, 4,032, 8,064,
9 16,128, 32,256, 64,512, 80,64, 100,8, 126]
10
11 #Секция 3 кода
12 #задание значений по умолчанию для требования R^2 линейной модели
13 min_score = 0,99
14
15 #Секция 4 кода
16 #задание значений по умолчанию для диапазона поглощения УФ-излучения, используемого для
17 вычисления
18 min_abs_std = 0,1
19 max_abs_std = 1,5
20 min_abs_unk = 0,2
21 max_abs_unk = 1,2
22
23 #Секция 5 кода
24 #считывание стандартного набора данных о длине волны для каждого стандартного образца
25 #белка из набора стандартных образцов белка и присвоение известных концентраций
26 df = pd.read_csv("standard_sample data.txt")
27 for i in range(1, len(standard_concentrations)):
28     within df, assign known concentrations for each protein standard
29
30 #Секция 6 кода
31 #фильтр данных для стандарта с известными концентрациями
32 def filter_data(x):
33     absorbance = float(x)
34     return -1 if absorbance < min_abs_std or absorbance > max_abs_std else
35     absorbance
36
37 #Секция 7 кода
38 #фильтр данных для образцов с неизвестными концентрациями
39 def filter_data_unk(x):
40     absorbance = float(x)
41     return -1 if absorbance < min_abs_unk or absorbance > max_abs_unk else
42     absorbance
43
44
45
46
47
```

```

48 #Секция 8 кода
49 #добавление столбцов к df и выполнение линейной регрессии
50 for i in range(df):
51     filter x absorbance values using filter_data(x)
52     reg = LinearRegression().fit(x and y values of df)
53     lr_score = reg.score(x and y values of df)
54     if lr_score >= min_score:
55         df.loc[df.index[i], 'coefficient'] = reg.coef_[0]
56         df.loc[df.index[i], 'intercept'] = reg.intercept_
57
58 #Секция 9 кода
59 #определение значений концентрации белка образцов белка с
60 unknown concentrations
61 def calc_unk(file_name_of sample with unknown_ concentration):
62
63
64     df_unk = pd.read_csv(file_name_of sample_with_unknown_concentration)
65
66     sum = 0,00
67     cnt = 0 for i in range(df_unk):
68         abs = filter x absorbance values using filter_data_unk(x)
69         if abs != -1 and df.loc[df.index[i], 'intercept'] != None:
70
71             conc = float((abs-df.loc[df.index[i], 'intercept']) /
72                 df.loc[df.index[i], 'coefficient'])
73
74             print(round(conc,3))
75             sum = sum + conc
76             cnt = cnt + 1
77         #avg = sum/cnt
78         #print('the unknown concentration is:' + str(round(avg,2)) + 'mg/ml')
79         return str(round(float(sum/cnt), 3))
80
81 #Секция 10 кода
82 #Экраны ввода и вывода
83 file_name_of sample_with_unknown_concentration =
84 input('Please enter your sample name:')
85
86 print('The sample concentration is ' +
87 calc_unk(file_name_of_sample_with_unknown_concentration) + 'mg/ml')

```

Фиг. 3В



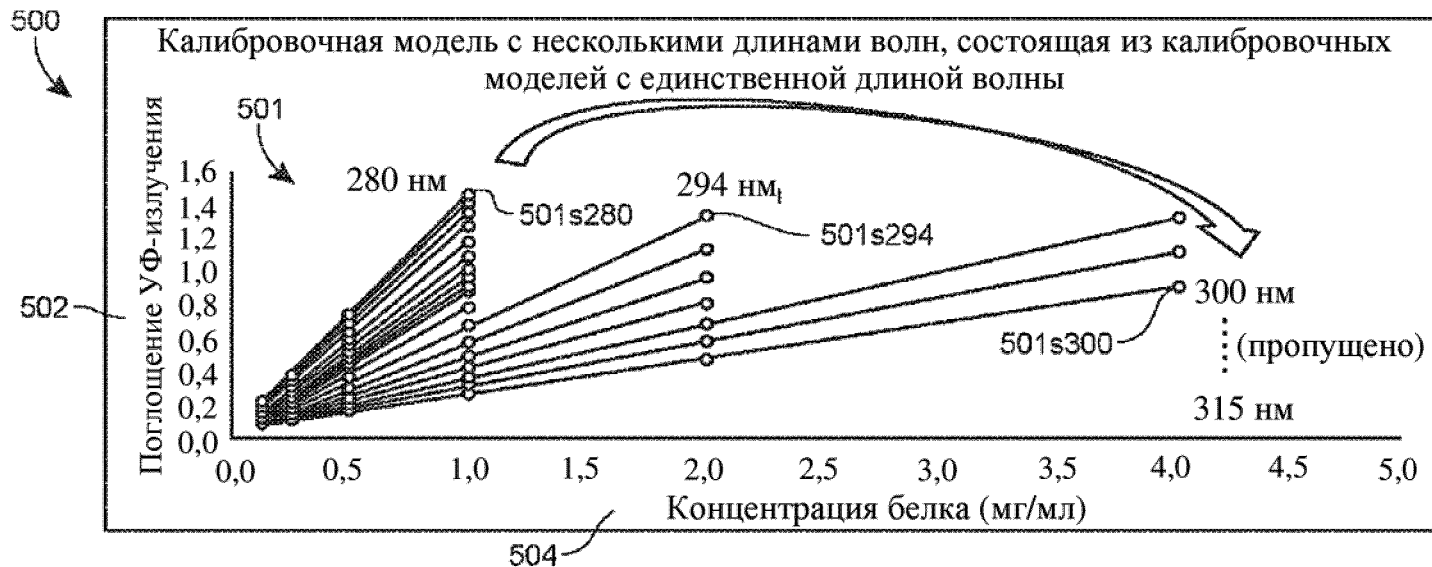
404

Фиг. 4А



454

Фиг. 4В

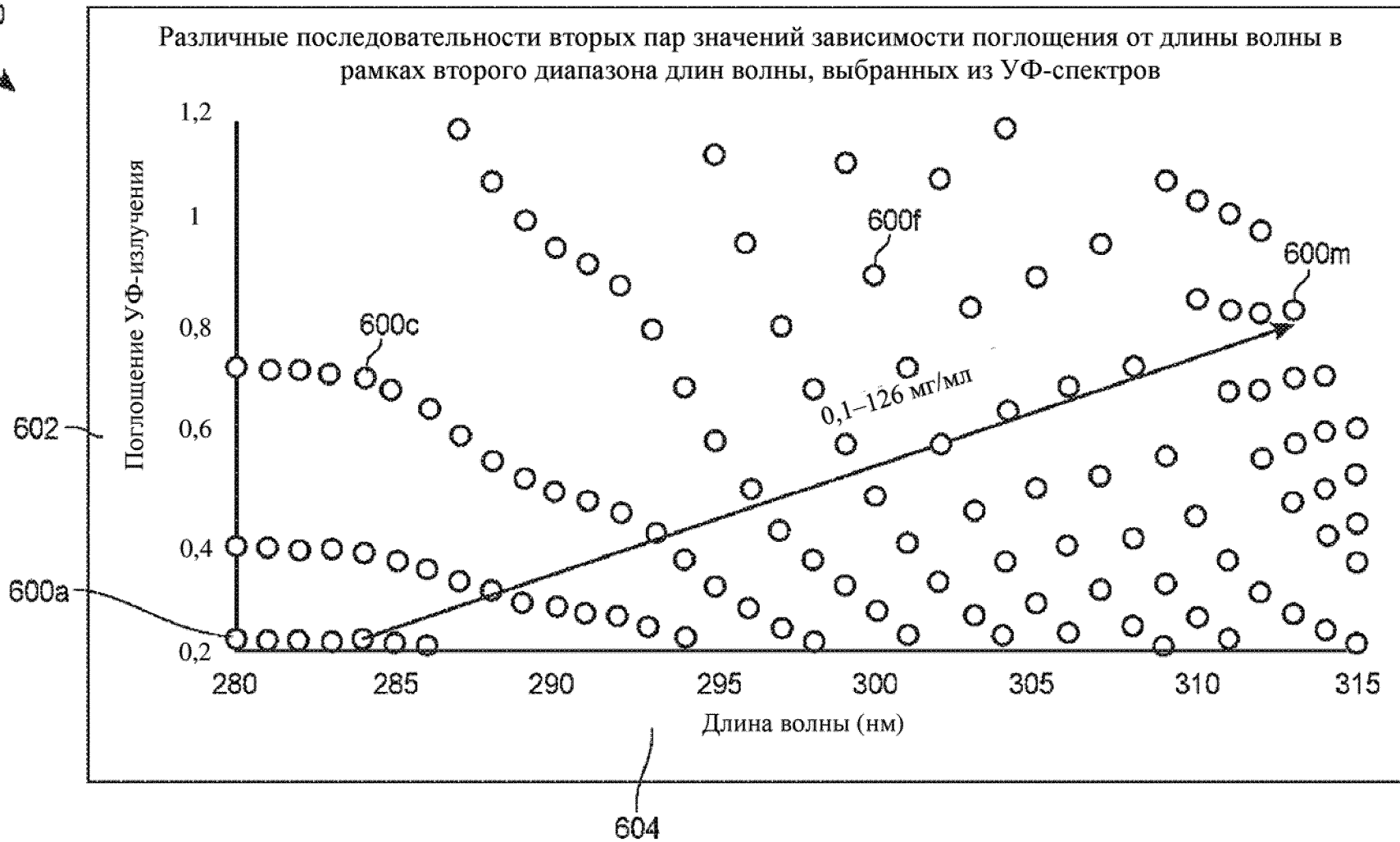


Фиг. 5А

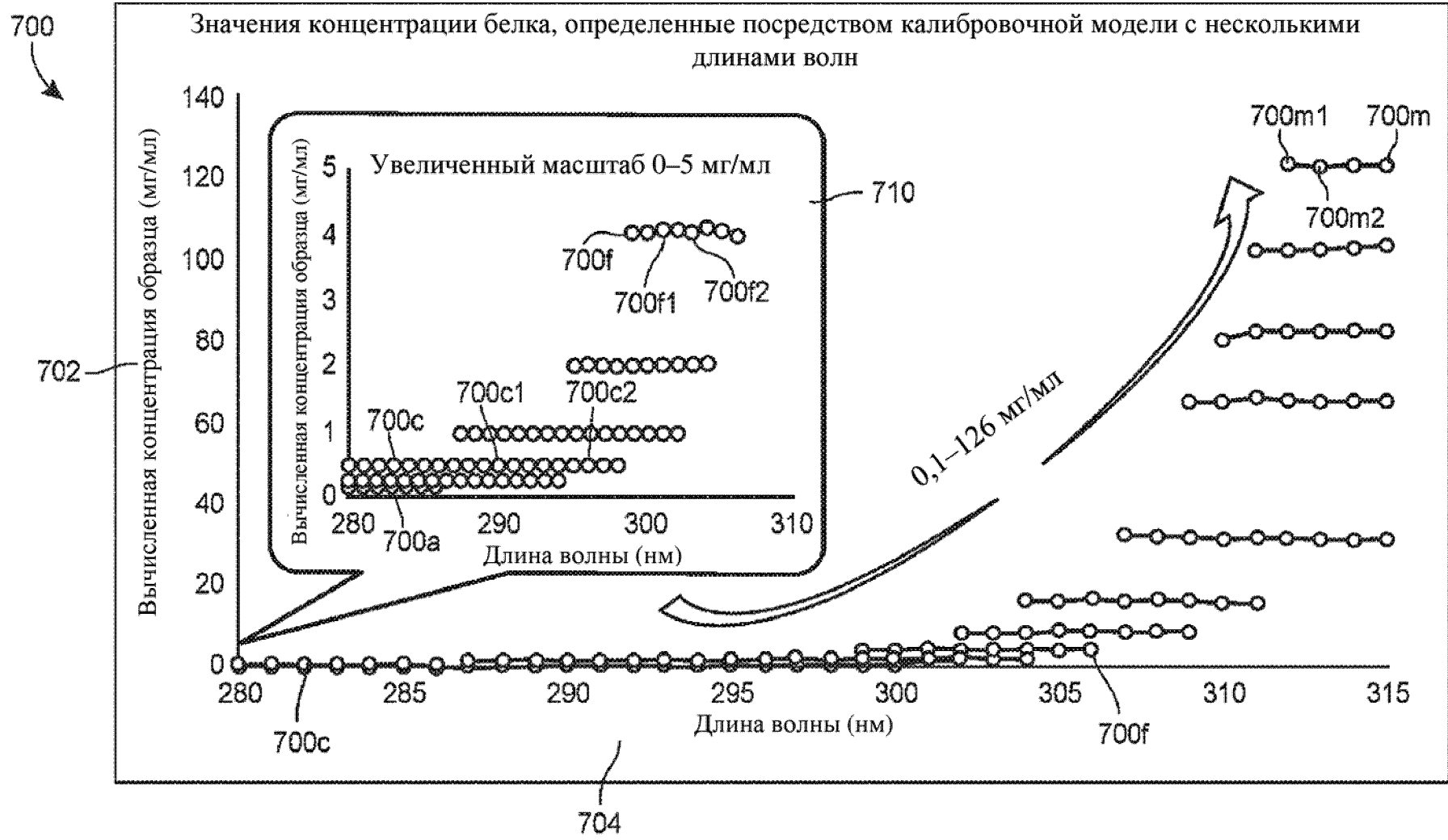


Фиг. 5В

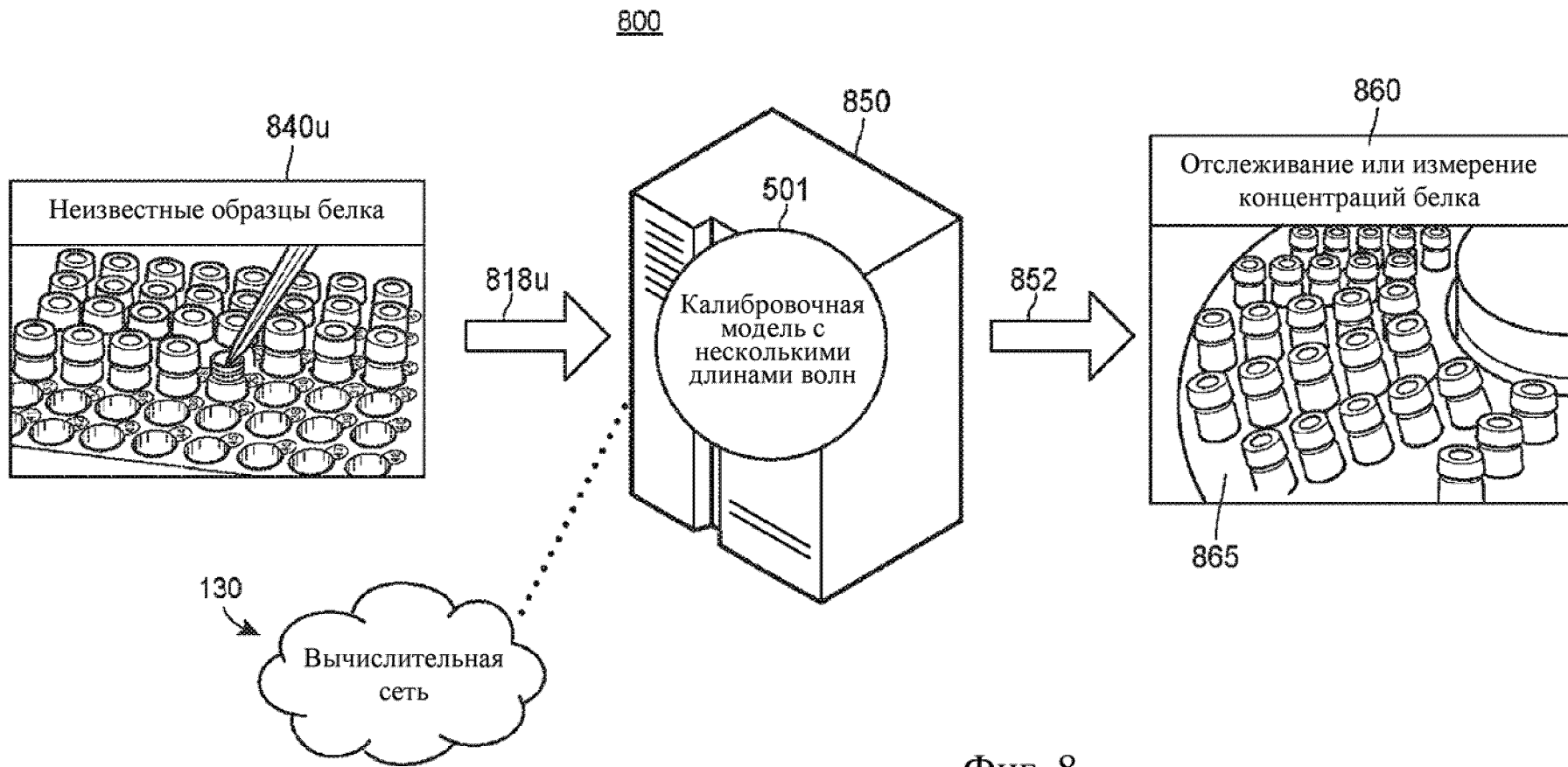
600



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8