

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291257 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.11(22) Дата подачи заявки
2020.10.23(51) Int. Cl. G01J 3/02 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
G01J 3/06 (2006.01)
G01N 21/31 (2006.01)
G01N 21/65 (2006.01)

(54) КОНФИГУРИРУЕМЫЕ РУЧНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

(31) 62/925,893; 63/043,976

(32) 2019.10.25; 2020.06.25

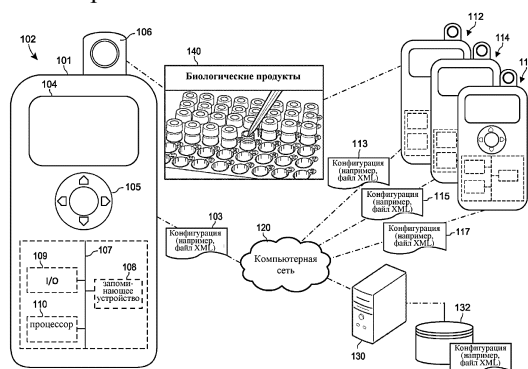
(33) US

(86) PCT/US2020/056961

(87) WO 2021/081263 2021.04.29

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Сото Роберт, Меридж Дэвид (US)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны конфигурируемые ручные биологические анализаторы и относящиеся к ним способы биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии. Конфигурация модели биологической классификации загружена на компьютерное запоминающее устройство конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего процессор и сканер. Конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации, сконфигурированную для приема набора данных о рамановских спектрах, характеризующего образец биологического продукта, отсканированный сканером. Спектральный алгоритм предварительной обработки исполняют для уменьшения спектрального отклонения набора данных о рамановских спектрах. Модель биологической классификации идентифицирует тип биологического продукта на основе набора данных о рамановских спектрах и дополнительно на основе компонентов классификации, выбранной для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации. Конфигурация модели биологической классификации выполнена с возможностью передачи и выполнена с возможностью загрузки на другие конфигурируемые ручные биологические анализаторы.



202291257
A1

202291257

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573579EA/019

КОНФИГУРИРУЕМЫЕ РУЧНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ АНАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ РАМАНОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 62/925893 (поданной 25 октября 2019 г.) и предварительной заявки на патент США № 63/043976 (поданной 25 июня 2020 г.). Полное содержание каждой из вышеуказанных предварительных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к конфигурируемым ручным биологическим анализаторам и, в частности, к системам и способам использования конфигурируемых ручных биологических анализаторов для идентификации или классификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Разработка и изготовление фармацевтических и биотехнологических продуктов обычно требует измерения или идентификации исходных материалов, используемых для создания таких продуктов. Цель идентификационного тестирования продуктов заключается в обеспечения подтверждения идентичности продукта. Ситуации, при которых необходимо идентификационное тестирование, включают распределения продукта по клиническим центрам, тестирование импортированных товаров и передачу между сетевыми точками. В дополнение, измерение или идентификация биологических продуктов могут быть важными для подтверждения качества процесса разработки или изготовления и, наконец, качества самих готовых продуктов для целей соответствия стандартам качества и/или регуляторным требованиям.

[0004] Использование рамановской спектроскопии для измерения и идентификации биологических продуктов является относительно новой концепцией. Обычно рамановская спектроскопия может использоваться для исследования химической или биологической структуры исходного материала или продукта. Рамановская спектроскопия представляет собой методику неразрушающего химического или биологического анализа, которая измеряет взаимодействие света с продуктом или материалом, например, взаимодействие света с биологическими свойствами или химическими связями продукта или материала. Рамановская спектроскопия обеспечивает методику рассеяния света, при которой молекула материала или продукта образца рассеивает свет, падающий от источника высокоинтенсивного лазерного излучения. Как правило, большая часть падающего света имеет ту же длину волны (цвет), что и источник лазерного излучения, и не предоставляет важной информации, и это называется рэлеевское рассеяние. Однако небольшое количество света рассеивается с другими длинами волн (цветами), что вызвано химической или молекулярной структурой анализируемого материала или продукта, это

называется рамановским рассеянием, и свет может анализироваться или сканироваться для создания рамановских данных об анализируемом материале или продукте.

[0005] Посредством анализа рамановского рассеяния можно получить подробную информацию относительно характеристик материала или продукта, включая его химическую структуру и/или идентичность, о загрязнении и примесях, фазе и полиморфности, степени кристалличности, внутреннем давлении/напряжении и/или молекулярных взаимодействиях и т. п. Такая подробная информация может присутствовать в рамановском спектре материала. Рамановский спектр может быть визуализирован для демонстрации количества пиков вдоль различных длин волн света. Рамановский спектр может демонстрировать интенсивность и положение длины волны рамановского рассеянного света. Каждый пик может соответствовать конкретной вибрации молекулярной связи, связанной с анализируемым материалом или продуктом.

[0006] Как правило, рамановский спектр обеспечивает отличный химический или биологический «отпечаток» для конкретного материала, молекулы или продукта и может использоваться для верификации идентичности конкретного материала, молекулы или продукта и/или отличия его от других. В дополнение, рамановские спектральные библиотеки часто используются для идентификации материала на основе его рамановского спектра. То есть по рамановским спектральным библиотекам, содержащим тысячи спектров, можно проводить поиск для нахождения соответствия, имеющего рамановский спектр для заданного измеряемого материала или продукта, чтобы, таким образом, идентифицировать заданный материал продукта или продукт.

[0007] В настоящее время существуют анализаторы, осуществляющие рамановскую спектроскопию для идентификации исходных материалов и продуктов. Например, компания Thermo Fisher Scientific Inc. предоставляет рамановский ручной анализатор, идентифицируемый как ручной рамановский анализатор TruScan™ RM. Однако использование таких существующих сканеров может быть проблематичным вследствие отклонений в сканах материалов и/или продуктов, таких как фармацевтические и биотехнологические материалы или продукты, особенно тех, которые имеют одинаковые рамановские спектры. Например, отклонение среди рамановских спектров одинаковых продуктов может приводить к осуществлению некорректной идентификации существующим рамановским ручным анализатором, например, посредством выведения ошибки типа I (ложноположительный) или ошибки типа II (ложноотрицательный) для фармацевтического или биотехнологического продукта. Главным источником отклонения или ошибки являются различия между рамановскими анализаторами, включая различия, например, изменчивость в любом из программного обеспечения, изготовления, даты изготовления, компоненты (компонент), рабочих условий (например, температуре) или других подобных различиях в рамановских анализаторах.

[0008] Известные подходы, как правило, не могут предотвратить возникновение ошибки, вызванной отклонением или изменчивостью ручных анализаторов. Например, в

одном известном подходе данные из нескольких анализаторов могут использоваться для создания статического математического уравнения для применения в нескольких анализаторах. Обычно, однако, сложность этого подхода заключается в том, что производительность прибора может изменяться со временем. Во многих случаях также непрактично или невозможно иметь регулярный доступ ко всем этим приборам. В частности, данные для построения статического математического уравнения обычно не доступны, особенно для новых анализаторов, при этом производитель может не предоставлять новые спецификации для новых анализаторов заранее. Это препятствует разработке и сохранению статистического математического уравнения, в частности ввиду того, что новые анализаторы разрабатываются в течение длительного периода времени, и принимая во внимание то, что разработка статистического математического уравнения, как правило, требует точности большого количества образцов для разных типов анализаторов. Кроме того, без таких новых спецификаций для новых анализаторов статистическое математическое уравнение может быть несовместимым при исполнении статистического математического уравнения на новых анализаторах. В дополнение, различия в изготовлении или контроле качества анализаторов, особенно среди разных производителей, например, приводит к тому, что статистическое математическое уравнение становится чрезмерно устойчивым к изменчивости, тем самым создавая статистическое математическое уравнение, которое само по себе является слишком изменчивым для точного измерения и/или идентификации биологических продуктов.

[0009] Во втором известном подходе данные от заданного анализатора являются стандартизированными, при этом для заданной группы анализаторов создается карта от наиболее поздней версии до наиболее ранней версии прибора. Однако этот подход является ограниченным, поскольку построение карты от наиболее поздней версии до наиболее ранней версии прибора может обычно требовать данные как наиболее ранней версии, так и наиболее поздней версии приборов, что, как правило, является трудным и/или затратным с точки зрения вычислений для реализации или обеспечения выполнения, особенно в течение длительных периодов времени по мере разработки новых поколений анализаторов, что требует множества преобразований и типов карт от наиболее поздней версии до наиболее ранней версии прибора. В дополнение, в отношении биофармацевтической промышленности пользовательский доступ к наиболее поздней версии приборов ограничен, что также ограничивает подход построения карт от наиболее поздней версии до наиболее ранней версии прибора.

[0010] В третьем известном подходе данные из заданного анализатора также стандартизированы, однако при этом изменчивость среди анализаторов игнорируется или считается несущественной. Однако, такой подход является нежелательным, принимая во внимание то, что изменчивость от анализатора к анализатору, как правило, влияет на точность идентификации и измерения исходного материала и/или биологических продуктов, и, следовательно, ее следует принимать во внимание.

[0011] По приведенным выше причинам существует необходимость в

конфигурируемых ручных биологических анализаторах и связанных с ними способах для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, которые предназначены для снижения изменчивости и увеличения совместимости среди одинаково сконфигурированных конфигурируемых ручных биологических анализаторов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В раскрытии настоящего изобретения описывается использование рамановской спектроскопии посредством ручного (-ых) анализатора (-ов) для идентификации биологических продуктов. Кроме того, в раскрытии настоящего изобретения описывается использование конфигурируемых ручных биологических анализаторов, систем и способов для преодоления ограничений, обычно связанных с известными способами использования рамановских спектров для измерения биологических продуктов. Например, рамановские спектры могут быть слишком подобными среди конкретных биологических продуктов для их отличия посредством известных способов использования рамановских спектров, которые, как правило, основаны на обобщенных статистических алгоритмах. Осуществление измерений рамановских спектров может быть особенно проблематичным, когда учитывается изменчивость от прибора к прибору, что приводит, например, к ошибкам типа I и типа II среди различных анализаторов. Как описано в настоящем документе, такая изменчивость может быть вызвана одним или несколькими из различий в программном обеспечении, изготовлении, дате изготовления, компонентах, рабочих условиях (например, температуре) или других различиях рамановских анализаторов. Эта проблема проявляется, в частности, во время разработки или изготовления биологических продуктов, поскольку изменчивость от анализатора к анализатору может быть основным фактором, влияющим на качество, устойчивость и/или возможность передачи в процессе изготовления или разработки, связанном с фармацевтическим или биологическим продуктом. Соответственно, в различных вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, описаны конфигурируемые ручные биологические анализаторы, например, в которых используются конфигурации, которые используют конкретные алгоритмы предварительной обработки и/или многофакторный анализ данных для (1) обеспечения того, что измерение и/или идентификация материалов или продуктов является чувствительной и/или специфической, и (2) обеспечения того, что совместимость и конфигурация, разработанные для первого набора анализаторов, выполнены с возможностью передачи на дополнительные анализаторы и/или выполнены с возможностью реализации в них, например, в новых анализаторах в «сети» или группе анализаторов.

[0013] Соответственно, в различных вариантах осуществления в настоящем документе раскрыт конфигурируемый ручной биологический анализатор для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии. Конфигурируемый ручной биологический анализатор может содержать первый корпус, приспособленный для ручного управления. В дополнение, конфигурируемый ручной

биологический анализатор может содержать первый сканер, удерживаемый первым корпусом. Конфигурируемый ручной биологический анализатор может содержать первый процессор, соединенный с возможностью связи с первым сканером. Конфигурируемый ручной биологический анализатор может дополнительно содержать первое компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи с первым процессором. В различных вариантах осуществления первое компьютерное запоминающее устройство может быть сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации. Конфигурация модели биологической классификации может содержать модель биологической классификации. Модель биологической классификации может быть сконфигурирована для исполнения на первом процессоре. Первый процессор может быть сконфигурирован для (1) приема первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах. Конфигурация модели биологической классификации может содержать спектральный алгоритм предварительной обработки. Первый процессор может быть сконфигурирован для исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах, когда первый набор данных о рамановских спектрах принят первым процессором. В дополнение, модель биологической классификации может содержать компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[0014] В дополнительных вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, раскрыт способ биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии. Способ биологической аналитики может включать загрузку конфигурации модели биологической классификации на первое компьютерное запоминающее устройство первого конфигурируемого ручного биологического анализатора, содержащего первый процессор и первый сканер. Конфигурация модели биологической классификации может содержать модель биологической классификации. В дополнение, способ биологической аналитики может включать прием моделью биологической классификации первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером. Более того, способ биологической аналитики может включать исполнение спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах. Еще дополнительно, способ биологической аналитики может включать идентификацию посредством модели биологической классификации типа

биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах. Модель биологической классификации может содержать компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[0015] В еще одних дополнительных вариантах осуществления, раскрытых в настоящем документе, описан материальный энергонезависимый считываемый компьютером носитель (например, компьютерное запоминающее устройство), хранящий команды для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии. При исполнении одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора команды обеспечивают загрузку конфигурации модели биологической классификации одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора на компьютерное запоминающее устройство конфигурируемого ручного биологического анализатора, содержащего сканер. Конфигурация модели биологической классификации может содержать модель биологической классификации. Модель биологической классификации может принимать набор данных о рамановских спектрах, характеризующий образец биологического продукта, отсканированный сканером. В дополнение, один или несколько процессоров конфигурируемого ручного биологического анализатора могут исполнять спектральный алгоритм предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения набора данных о рамановских спектрах. Один или несколько процессоров конфигурируемого ручного биологического анализатора могут идентифицировать посредством модели биологической классификации тип биологического продукта на основе набора данных о рамановских спектрах. Как описано в различных вариантах осуществления, модель биологической классификации может содержать компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации. Модель биологической классификации может быть сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[0016] Преимущества настоящего изобретения заключаются в разработке модели (-ей) биологической классификации (например, модели (-ей) многофакторного анализа), которая (-ые) обеспечивает (-ют) непротиворечивые результаты для одного и того же фармацевтического или биологического продукта (например, терапевтических продуктов/лекарственных средств) в разных анализаторах, включая разные анализаторы, используемые для сканирования рамановских наборов данных, используемых для построения модели биологической классификации. Как описано в настоящем документе,

для построения модели биологической классификации может использоваться несколько анализаторов или несколько наборов данных о рамановских спектрах, созданных такими анализаторами.

[0017] Кроме того, как описано в настоящем документе, модели биологической классификации выполнены с возможностью конфигурирования и выполнены с возможностью передачи между конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами и могут включать рамановскую спектральную предварительную обработку, выбор компоненты классификации (например, посредством анализа методом сингулярного разложения (SVD)) и дискриминантный статистический анализ для уменьшения изменчивости среди конфигурируемых ручных биологических анализаторов. Например, использование модели биологической классификации, описанной в настоящем документе, является улучшенным по сравнению с моделью существующих анализаторов, поскольку за счет нее снижается изменчивость среди приборов/анализаторов, для нее не нужны данные от наиболее поздней версии приборов для реализации разработки, и она может использоваться для разных анализаторов, реализующих разное программное обеспечение, имеющих другое программное обеспечение или версии программного обеспечения, имеющих другие способы изготовления, даты изготовления, рабочие условия (например, температуры), компоненты или другие подобные различия.

[0018] В различных вариантах осуществления остатки Q могут использоваться для дискриминирующей статистики для определения, какие модели биологической классификации устойчивы к изменчивости от анализатора к анализатору. Это может обеспечить указание на то, какую (-ие) модель (-и) биологической классификации выбрать для загрузки на конфигурируемые ручные биологические анализаторы.

[0019] Кроме того, точность модели биологической классификации может увеличиваться за счет применения методов предварительной обработки (например, спектральных алгоритмов предварительной обработки, как описано в настоящем документе) для сведения к минимуму статистической ошибки типа I и/или типа II вывода модели биологической классификации и, следовательно, улучшения вывода конфигурируемого ручного биологического анализатора (-ов), на который (-ые) устанавливается модель биологической классификации/на котором (-ых) она конфигурируется.

[0020] В дополнение, в некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (-ы) может (-гут) использовать многофакторный анализ (например, анализ главных компонент (PCA)) для определения компоненты классификации для модели биологической классификации. Это обеспечивает отличие конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами биологических продуктов/лекарственных средств, имеющих похожие составы. Это обеспечивает гибкий подход, поскольку модели биологической классификации могут быть созданы посредством различных, разных и/или дополнительных компонент классификации (например, второй главной компоненты модели биологической классификации PCA) для

соответствия продуктам, имеющим несколько спецификаций (например, продуктам, относящимся к деносумабу).

[0021] В соответствии с вышеизложенным и раскрытием настоящего документа настоящее изобретение включает улучшения компьютерных функциональных возможностей или улучшения других технологий по меньшей мере по той причине, что в формуле изобретения излагается, например, о конфигурируемом ручном биологическом анализаторе для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, которые являются улучшенными по сравнению с существующими биологическими анализаторами. То есть в настоящем изобретении описаны улучшения функционирования самого компьютера или «любой другой технологии или технической области», поскольку конфигурируемые ручные биологические анализаторы представляют собой вычислительные устройства, как описано в настоящем документе, и обеспечивают посредством конфигураций модели биологической классификации снижение изменчивости от анализатора к анализатору по сравнению с существующими конфигурируемыми биологическими анализаторами. Это усовершенствует известный уровень техники по меньшей мере потому, что конфигурируемые ручные биологические анализаторы, описанные в настоящем документе, обеспечивают повышенную точность в отношении измерения, идентификации и/или классификации материалов и/или продуктов (например, терапевтических продуктов), что является важным свойством при изготовлении и разработке фармацевтических и/или других подобных биологических продуктов.

[0022] В дополнение, конфигурируемые ручные биологические анализаторы, как описано в настоящем документе, дополнительно совершенствуются за счет использования конфигурации модели биологической классификации, которая выполнена с возможностью передачи, необязательно выполнена с возможностью обновления (новыми данными) и выполнена с возможностью загрузки на запоминающее устройство совместимого конфигурируемого ручного биологического анализатора (-ов), что обеспечивает стандартизацию и, следовательно, уменьшение изменчивости в наборе (то есть «сети») анализаторов. Это уменьшает объем обслуживания и/или время развертывания конфигурируемых ручных биологических анализаторов для сети анализаторов.

[0023] В дополнение, конфигурируемый ручной биологический анализатор дополнительно совершенствуется за счет использования конфигурации модели биологической классификации, которая содержит модель биологической классификации. Модель биологической классификации увеличивает точность идентификации и/или классификации биологических продуктов за счет устранения или сокращения количества ошибок типа I (например, ложноположительные) и/или ошибок типа II (например, ложноотрицательные), как описано в настоящем документе.

[0024] В дополнение, настоящее изобретение включает применение конкретных элементов формулы изобретения с, или посредством использования в, определенным прибором, например, конфигурируемым ручным биологическим анализатором, для

идентификации биологических продуктов на основании рамановской спектроскопии, включая идентификацию биологических продуктов во время разработки или изготовления таких продуктов.

[0025] Кроме того, настоящее изобретение включает влияние на преобразование или уменьшение определенного изделия до другого состояния или вида, например, преобразование или уменьшение набора данных о рамановских спектрах до другого состояния, используемого для идентификации биологических продуктов на основании рамановской спектроскопии.

[0026] Настоящее изобретение предусматривает определенные 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 предоставление конфигурации модели биологической классификации, используемой для уменьшения изменчивости в наборе (т. е. «сети») конфигурируемых ручных биологических анализаторов, каждый из которых может использоваться для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии.

[0027] 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

[0028] На фигурах, описанных ниже, изображены различные аспекты системы и способов, раскрытых в настоящем документе. Следует понимать, что на каждой фигуре изображен 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, изображенные на нескольких фигурах, обозначены согласующимися числовыми обозначениями ссылок.

[0029] На графических материалах показаны устройства, которые обсуждаются в настоящем документе, однако следует понимать, что представленные варианты осуществления не ограничены показанными точными устройствами и инструментальными средствами, при этом:

[0030] на фиг. 1 проиллюстрирован примерный конфигурируемый ручной биологический анализатор для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе;

[0031] на фиг. 2 проиллюстрирована примерная блок-схема способа биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе;

[0032] на фиг. 3А проиллюстрирована примерная визуализация наборов данных о рамановских спектрах, отсканированных различными ручными биологическими анализаторами, согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе;

[0033] на фиг. 3В проиллюстрирована примерная визуализация модифицированных наборов данных о рамановских спектрах, модифицированных из наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3А;

[0034] на фиг. 3С проиллюстрирована примерная визуализация нормализованных наборов данных о рамановских спектрах как нормализованной версии модифицированных наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3В;

[0035] на фиг. 4А проиллюстрирована примерная визуализация остаточной ошибки Q модели биологической классификации;

[0036] на фиг. 4В проиллюстрирована примерная визуализация значений итогового соответствия (например, значений Хотеллинга T^2) модели биологической классификации;

[0037] на фиг. 5 проиллюстрирована примерная визуализация рамановских спектров типов биологического продукта согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе;

[0038] на фиг. 6А-6С проиллюстрирована примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод конфигурации модели биологической классификации, согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе;

[0039] на фиг. 7 проиллюстрирована примерная визуализация уменьшенного количества остаточных ошибок Q согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе;

[0040] на каждой из фиг. 8А-8D проиллюстрирована примерная визуализация уменьшенного количества остаточных ошибок Q для целевого продукта, которые были оценены для восемнадцати разных конфигурируемых ручных биологических анализаторов, согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе;

[0041] на фиг. 8Е проиллюстрирована примерная визуализация уменьшенного значения итогового соответствия для целевого продукта, которое было оценено для восемнадцати разных конфигурируемых ручных биологических анализаторов, согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе.

[0042] Предпочтительные варианты осуществления на фигурах изображены только с иллюстративной целью. Альтернативные варианты осуществления систем и способов, проиллюстрированных в настоящем документе, могут быть применены без отклонения от

принципов настоящего изобретения, описанного в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0043] На фиг. 1 проиллюстрирован примерный конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 для идентификации биологических продуктов 140 на основе рамановской спектроскопии согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе. В варианте осуществления по фиг. 1 конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 содержит первый корпус 101, сформованный или иным образом приспособленный для ручного управления. В дополнение, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 содержит первый сканер 106, удерживаемый первым корпусом (например, непосредственно или опосредовано соединенный с ним или прикрепленный к нему). Конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 также содержит первый процессор 110, соединенный с возможностью связи с первым сканером 106. Конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может дополнительно содержать первое компьютерное запоминающее устройство 108, соединенное с возможностью связи с первым процессором 110. В дополнение, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может содержать компонент 109 ввода/вывода (I/O) для приема входных данных от навигационного колеса 105. Например, пользователь может управлять навигационным колесом 105 для выбора или прокрутки данных или информации об определенном образце биологического продукта, например, в том виде, в каком он был отсканирован при сканировании биологических продуктов 140. Компонент 109 ввода/вывода (I/O) также может контролировать отображение измерения, идентификации, классификации или другой информации, как описано в настоящем документе, на экране 104 дисплея. Каждое из экрана 104 дисплея, навигационного колеса 105, первого сканера 106, первого компьютерного запоминающего устройства 108, компонента 109 I/O и/или первого процессора 110 соединено с возможностью связи посредством электронной шины 107, которая сконфигурирована для отправки и/или приема электронных сигналов (например, сигналов управления) или информации между различными компонентами, включая компоненты 104-110. В некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может представлять собой рамановский ручной анализатор, такой как ручной рамановский анализатор TruScan™ RM, предоставленный компанией Thermo Fisher Scientific Inc.

[0044] В различных вариантах осуществления первое компьютерное запоминающее устройство 108 сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации, например, конфигурации 103 модели биологической классификации. Конфигурация 103 модели биологической классификации может использоваться для реализации способа биологической аналитики по фиг. 2 для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, как описано далее в настоящем документе.

[0045] В варианте осуществления по фиг. 1 конфигурация 103 модели

биологической классификации реализуется в качестве файла расширяемого языка разметки (XML) в формате XML. Как описано в различных вариантах осуществления в настоящем документе, на фиг. 6А-6С проиллюстрирована примерная распечатка компьютерной программы, содержащая псевдокод конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) в формате XML. В варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С, например, в секции 1 кода (Code Section 1), конфигурация 103 модели биологической классификации представлена в формате XML, где модель биологической классификации («<model>») определена в конфигурации 103 модели биологической классификации. Конфигурация 103 модели биологической классификации выполнена с возможностью передачи, выполнена с возможностью установки и/или иным образом выполнена с возможностью реализации или выполнена с возможностью исполнения в одинаково сконфигурированных конфигурируемых ручных биологических анализаторах (например, конфигурируемых ручных биологических анализаторах 112, 114 и/или 116). Каждый из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 112, 114 и 116 содержит такие же компоненты, что и конфигурируемый ручной биологический анализатор 102, таким образом раскрытие конфигурируемого ручного биологического анализатора 102 в равной степени применимо к каждому из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 112, 114 и 116. Каждый из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и 116 может представлять собой часть одной и той же группы или набора анализаторов (т. е. включен в «сеть» или группу анализаторов). В некоторых вариантах осуществления каждый из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116 может иметь одинаковую, подобную и/или разную комбинацию характеристик или признаков, таких как одинаковая, подобная и/или разная комбинация версии (-ий) или типа (-ов) программного обеспечения, изготовления (-ий), дат (-ы) изготовления, рабочих условий (например, температуры), компонент (-ы) или других таких подобностей или различий рамановских анализаторов.

[0046] Несмотря на одинаковость, подобность и/или различия комбинации характеристик или признаков среди конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и 116 конфигурация 103 модели биологической классификации и связанная с ней модель биологической классификации обеспечивают получение сетью конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами 102, 112, 114 и 116) непротиворечивых результатов при измерении или идентификации фармацевтического или биологического продукта (например, терапевтических продуктов/лекарственных средств). То есть, несмотря на подобности или различия заданной сети анализаторов, представляющих собой конфигурируемые ручные биологические анализаторы, такие конфигурируемые ручные биологические анализаторы могут точно идентифицировать или измерить заданный фармацевтический или биологический продукт, когда такие конфигурируемые ручные биологические анализаторы сконфигурированы посредством конфигурации

модели биологической классификации, как описано в настоящем документе.

[0047] В различных вариантах осуществления несколько анализаторов могут использоваться для создания или построения конфигурации 103 модели биологической классификации и связанной с ней модели биологической классификации. Например, в некоторых вариантах осуществления любой один или несколько из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и 116 и/или других анализаторов (не показаны) может использоваться для создания или построения модели биологической классификации.

[0048] Для создания конфигурации 103 модели биологической классификации и связанной с ней модели биологической классификации обычно требуется группа или сеть анализаторов, сканирующих образцы (например, биологические продукты 140) для получения наборов данных о рамановских спектрах этих образцов. Например, сканирование биологических продуктов 140, например, любым из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и 116, может предоставить подробную информацию в отношении биологических продуктов 140. Например, подробная информация может включать набор (-ы) данных о рамановских спектрах, характеризующий (-ие) образец (-ы) биологического продукта (например, биологических продуктов 140). Примеры биологических продуктов 140 могут включать любое из деносумаба DP, панитумумаба DP, этанерцепта DP, пэгфилграстима DP, ромосозумаба DP, адалимумаба DS и/или эренумаба DP, как описано в настоящем документе (например, ромосозумаб DP, адалимумаб DS и/или эренумаб DP). Однако следует понимать, что в настоящем документе предусмотрены дополнительные биологические продукты, и биологические продукты 140 не ограничены какими-либо определенным биологическим продуктом или его группой.

[0049] В некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может определять параметры захвата спектра на основе прибора или анализатора (например, время интегрирования, мощность лазера и т. п.), подлежащие использованию для сканирования образцов, например, биологических продуктов 140. Например, пользователь посредством навигационного колеса 105 может выбирать параметры захвата спектра для использования при сканировании образца. В некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может создавать выходной файл (например, выходной файл с типом файла «.acq»), в котором указаны параметры захвата спектра.

[0050] В некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) может загружать выходной файл (например, файл «.acq») для конфигурирования конфигурируемого ручного биологического анализатора посредством параметров захвата спектра для использования для сканирования целевого продукта. Как описано в настоящем документе, набор (-ы) данных о рамановских спектрах может (-гут) быть отсканирован (-ы) посредством одного или нескольких конфигурируемых ручных

биологических анализаторов (например, конфигурируемого ручного биологического анализатора 102) для создания конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации). В некоторых вариантах осуществления образец (-зцы) (например, несколько партий) биологического продукта (например, биологических продуктов 140) может (-гут) быть выбран (-ы) в качестве репрезентативного целевого продукта для сканирования. Обычно термин «целевой продукт», как описано в настоящем документе, представляет биологический продукт, используемый для обучения или конфигурирования иными образом конфигурации модели биологической классификации и связанной с ней модели. Обычно целевой продукт выбирается на основе его биологических спецификаций. После установки параметров захвата спектра для использования для сканирования целевого продукта конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) может сканировать (например, посредством первого сканера 106) образцы целевого продукта, в некоторых случаях несколько раз (например, четырнадцать (14) раз)), при этом при каждом действии сканирования создается подробная информация, включающая набор (-ы) данных о рамановских спектрах целевого продукта.

[0051] В подобном варианте осуществления несколько конфигурируемых ручных биологических анализаторов (конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116)) могут загружать выходной файл (например, файл «.acq») для установки на каждый конфигурируемый ручной биологический анализатор параметров захвата спектра для использования для сканирования образцов биологических продуктов. После установки каждый конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, любой из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116) сконфигурирован для сканирования (например, посредством первого сканера 106) образцов, в некоторых случаях несколько раз (например, четырнадцать (14) раз)), при этом при каждом действии сканирования создается подробная информация, включающая набор (-ы) данных о рамановских спектрах целевого продукта. За счет сканирования заданного целевого продукта разными/несколькими сканерами набор (-ы) данных о рамановских спектрах, захваченный (-ые) этими сканерами, становится (-ятся) надежным (-и) в том смысле, что набор (-ы) данных о рамановских спектрах улавливает (-ют) любые различия (например, вызванные программным обеспечением, изготовлением, датой изготовления, рабочими условиями (например, температурой) и т. п.) среди сканеров. Таким образом, набор (-ы) данных о рамановских спектрах обеспечивает (-ют) идеальный обучающий набор данных для уменьшения изменчивости среди нескольких сканеров, как описано в настоящем документе. Каждый из набора (-ов) данных о рамановских спектрах, например, отсканированного (-ых) несколькими сканерами (например, любым из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), может быть выведен и/или сохранен в качестве файла с рамановским спектром, например, имеющего тип файла «.spc».

[0052] Следует понимать, что набор (-ы) данных о рамановских спектрах также может (-гут) захватываться для рассматриваемого продукта таким же или подобным образом, как и для целевого продукта. Как используется в настоящем документе, термин «рассматриваемый продукт» описывает биологический продукт (например, выбранный из биологических продуктов 140), который конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) сконфигурирован идентифицировать, классифицировать или измерить при загрузке или конфигурировании иным образом посредством конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) и связанной с ней модели биологической классификации, как описано в настоящем документе.

[0053] Набор (-ы) данных о рамановских спектрах для рассматриваемого продукта может (-гут) быть захвачен (-ы) таким же или подобным образом, что и для целевого продукта, при этом рассматриваемый продукт может быть выбран на основе его биологических спецификаций, и при этом конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) может загружать выходной файл (например, файл «.acq») для конфигурирования конфигурируемого ручного биологического анализатора посредством параметров захвата спектра для использования для сканирования рассматриваемого продукта. После установки конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) сконфигурирован для сканирования (например, посредством первого сканера 106) образцов рассматриваемого продукта, в некоторых случаях несколько раз (например, три (3) раза)), при этом при каждом действии сканирования создается подробная информация, включающая набор (-ы) данных о рамановских спектрах рассматриваемого продукта. Набор (-ы) данных о рамановских спектрах, например, отсканированный (-ые) конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102, может (-гут) быть выведен (-ы) и/или сохранен (-ы) в качестве файла с рамановским спектром, например, имеющего тип файла «.src».

[0054] В некоторых вариантах осуществления создание конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) может осуществляться удаленным процессором, таким как процессор компьютера 130, проиллюстрированного на фиг. 1. Например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах, созданный (-е) для биологического продукта (например, выбранного из биологических продуктов 140), как описано в настоящем документе, может (-гут) быть импортирован (-ы) в программное обеспечение для моделирования, исполняемое на компьютере 130, и/или проанализирован (-ы) им, причем он сконфигурирован для анализа набора (-ов) данных о рамановских спектрах. Одним примером такого программного обеспечения для моделирования является SOLO (автономное программное обеспечение для хеометрики), предоставляемое компанией Eigenvector Research, Inc. Однако следует понимать, что также может использоваться

другое программное обеспечение для моделирования, в том числе заказное или проприетарное программное обеспечение, реализованное для осуществления признаков, описанных в настоящем документе. Программное обеспечение для моделирования может строить или создавать модель биологической классификации на основе набора (-ов) данных о рамановских спектрах. Например, в некоторых вариантах осуществления набор (-ы) данных о рамановских спектрах, отсканированный (-ые) или захваченный (-ые) для целевого (-ых) продукта (-ов), как описано в настоящем документе, может (-гут) использоваться для построения или создания модели биологической классификации. Еще дополнительно, набор (-ы) данных о рамановских спектрах (например, для целевого продукта или рассматриваемого продукта) может (-гут) также использоваться для перекрестной проверки модели биологической классификации. Например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах может (-гут) использоваться для оценки ошибки типа I (например, ложноположительные) и ошибки II (например, ложноотрицательные) модели биологической классификации в сравнении с набором данных перекрестной проверки для набора (-ов) данных о рамановских спектрах.

[0055] В различных вариантах осуществления модель биологической классификации и/или связанная с ней конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) могут быть созданы таким образом, чтобы содержать алгоритмы (например, скрипты) и параметры, подлежащие использованию конфигурируемым ручным биологическим анализатором (например, конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102) для идентификации, классификации и/или измерения биологических продуктов, как описано в настоящем документе. Примеры алгоритмов (например, скриптов) и/или параметров описаны в отношении фиг. 2, 6А и 6В в настоящем документе. Например, конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) может содержать параметры, характеризующие детали модели биологической классификации. Например, такие параметры могут включать количество компонент классификации модели биологической классификации, загрузок и т. п. Например, в одном варианте осуществления количество компонент классификации можно определять, например, посредством программного обеспечения для моделирования, посредством анализа методом сингулярного разложения (SVD), причем компоненты классификации содержат одну или несколько главных компонент PCA. Программное обеспечение для моделирования может быть сконфигурировано для установки уровней статистической достоверности для определения компонент классификации (например, главных компонент) для включения в модель биологической классификации. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 1 кода (Code Section 1) конфигурация модели биологической классификации указывает, что модель биологической классификации (например, определенная «<model>») представляет собой тип PCA модели биологической классификации. Это указывает на то, что компоненты классификации модели

биологической классификации будут главными компонентами. Например, в варианте осуществления по фиг. 6А-6С в секции 2 кода (Code Section 2) указано количество главных компонент, которое должно быть задано как одна (единственная) главная компонента («Num. PCs: 1»), которая подлежит определению посредством подлежащего исполнению анализа SVD («Algorithm: SVD»), например, первым процессором 110 конфигурируемого ручного биологического анализатора 102.

[0056] В качестве дополнительного примера, конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) может содержать компьютерный код или скрипты для определения или реализации спектрального (-ых) алгоритма (-ов) предварительной обработки, например, как описано в отношении фиг. 3А-3С. Обычно компьютерный код или скрипты для определения или реализации спектрального (-ых) алгоритма (-ов) предварительной обработки могут исполняться на процессоре (например, первом процессоре 110), при этом процессор принимает набор (-ы) данных о рамановских спектрах биологических продуктов (например, биологических продуктов 140). Конфигурируемый ручной биологический анализатор затем исполняет компьютерный код или скрипты, определяющие или реализующие спектральный (-ые) алгоритм (-ы) предварительной обработки для подготовки/предварительной обработки данных для ввода в компоненту (-ы) классификации модели биологической классификации для идентификации, измерения или классификации биологического продукта (например, рассматриваемого продукта), как описано в настоящем документе. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 2 кода (Code Section 2) конфигурация модели биологической классификации содержит последовательность исполнения примерного спектрального алгоритма предварительной обработки (например, «Preprocessing: 1st Derivative (order: 2, window: 21 pt, incl only, tails: polyinterp), SNV, Mean Center»), который включает определение первого производного, применение алгоритма стандартного отклонения случайной величины (SNV) и дополнительное применение функции центрирования путем вычитания среднего значения к набору данных о рамановских спектрах, отсканированному для конкретного продукта (например, целевого продукта или рассматриваемого продукта). Примерный вариант осуществления этой последовательности исполнения описан и визуализирован в настоящем документе в отношении фиг. 3А-3С и секций 4-6 кода (Code Section 4, Code Section 5, Code Section 6) по фиг. 6А-6С.

[0057] В качестве дополнительного примера, конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) может содержать набор (-ы) данных о рамановских спектрах, используемый (-ые) для создания модели биологической классификации. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 3 кода (Code Section 3) конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) содержит примерный (-ые) набор (-ы) данных о

рамановских спектрах, используемый (-ые) для создания модели биологической классификации по фиг. 6А-6С.

[0058] В некоторых вариантах осуществления конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) также может определять пороговые значения, например, критерии статистической приемлемости, для определения того, был ли биологический продукт идентифицирован или измерен конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102 успешно. Например, такие пороговые значения могут определять пороги пропуска/непропуска для остаточных значений Q или значений Хотеллинга T2 (как описано в настоящем документе) для определения того, был ли биологический продукт идентифицирован или измерен конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102 успешно. В других вариантах осуществления пороговые значения могут быть сконфигурированы независимо от конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации), например, посредством конфигурирования и/или определения пользователем пороговых значений вручную посредством навигационного колеса 105 и экрана 104 дисплея, описанных в настоящем документе.

[0059] После создания модель биологической классификации и связанная с ней конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) могут быть экспортированы в файл (например, файл XML, как описано в настоящем документе) для передачи (например, посредством компьютерной сети 120 или иным способом, описанным в настоящем документе) и/или загрузки на запоминающее устройство конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, любого одного или нескольких из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления выходной (-ые) файл (-ы) (например, файл «.acq», как описано в настоящем документе) также может (-гут) передаваться (например, посредством компьютерной сети 120 или иным способом, описанным в настоящем документе) и/или загружаться на запоминающее устройство конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, любого одного или нескольких из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116).

[0060] Модель биологической классификации может быть создана удаленным процессором, который находится на удалении от заданного конфигурируемого ручного биологического анализатора. Например, в варианте осуществления по фиг. 1 компьютер 130 содержит удаленный процессор, который находится на удалении от конфигурируемого ручного биологического анализатора 102. Компьютер 130 может создавать (например, как описано в настоящем документе) и хранить одну или несколько конфигураций модели биологической классификации и/или моделей биологической классификации в базе 132 данных. В различных вариантах осуществления компьютер 130 может передавать по компьютерной сети 120 конфигурацию (-и) модели биологической

классификации (например, любую из конфигураций 103, 113, 115 и/или 117 модели биологической классификации) на конфигурируемые ручные биологические анализаторы (например, на конфигурируемые ручные биологические анализаторы 102, 112, 114 и/или 116 соответственно). В некоторых вариантах осуществления каждая из конфигураций 103, 113, 115 и/или 117 модели биологической классификации может представлять собой копии одного и того же файла (например, одного и того же файла XML). Компьютерная сеть 120 может предусматривать проводную и/или беспроводную (например, стандартной сетью 802.11) реализацию компьютерного протокола пакетной связи, такого как, например, протокол управления передачей (TCP) / интернет-протокол (IP). В других вариантах осуществления конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) может передаваться посредством кабеля (не показан) универсальной последовательной шины (USB), накопителя с запоминающим устройством (например, карты флеш-памяти или флеш-накопителя) (не показан), диска (не показан) или кабеля другого устройства передачи или запоминающего устройства для передачи файла данных, такого как файл XML, раскрытый в настоящем документе. В еще одних дополнительных вариантах осуществления конфигурация 103 модели биологической классификации может передаваться посредством беспроводного стандарта или протокола, такого как Bluetooth, WiFi или стандарт сотовой связи, такой как GSM, EDGE, CDMA и т. п.

[0061] Конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) может передаваться среди конфигурируемых ручных биологических анализаторов. После передачи конфигурация модели биологической классификации может загружаться на запоминающее устройство конфигурируемого ручного биологического анализатора для калибровки или конфигурирования таким образом, чтобы конфигурируемый ручной биологический анализатор имел меньшую изменчивость в отношении реализации или исполнения модели биологической классификации другими конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами. Например, в одном варианте осуществления конфигурация 103 модели биологической классификации может содержать модель биологической классификации. Модель биологической классификации конфигурации 103 модели биологической классификации может быть сконфигурирована для исполнения на первом процессоре 110. Например, первый процессор 110 может быть сконфигурирован для (1) приема первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта (например, отсканированных биологических продуктов 140), отсканированный первым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах. Например, в некоторых вариантах осуществления тип биологического продукта может быть терапевтическим продуктом, имеющим тип терапевтического продукта.

[0062] Модель биологической классификации конфигурации 103 модели

биологической классификации может быть передана в электронной форме, например, посредством конфигурации 113 модели биологической классификации по компьютерной сети 120 на конфигурируемый ручной биологический анализатор 112. Так же как и конфигурируемый ручной биологический анализатор 102, конфигурируемый ручной биологический анализатор 112 может содержать второй корпус, приспособленный для ручного управления, второй сканер, соединенный со вторым корпусом, второй процессор, соединенный с возможностью связи со вторым сканером, и второе компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи со вторым процессором. Второе компьютерное запоминающее устройство конфигурируемых ручных биологических анализаторов 112 сконфигурировано для загрузки конфигурации 113 модели биологической классификации. Конфигурация 113 модели биологической классификации содержит модель биологической классификации конфигурации 103 модели биологической классификации. При реализации или исполнении на втором процессоре конфигурируемого ручного биологического анализатора 112 второй процессор сконфигурирован для (1) приема второго набора данных о рамановских спектрах, характеризующего второй образец биологического продукта (например, выбранный из отсканированных биологических продуктов 140), отсканированный вторым сканером конфигурируемого ручного биологического анализатора 112, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе второго набора данных о рамановских спектрах. В таких вариантах осуществления определяется тот же биологический продукт или тип продукта посредством использования той же модели биологической классификации, что и переданная посредством файлов конфигурации модели биологической классификации, при этом второй образец биологического продукта представляет собой новый образец указанного типа биологического продукта (например, тот же тип биологического продукта, что и проанализированный первым конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102).

[0063] В различных вариантах осуществления новый (-е) или дополнительный (-е) набор (-ы) данных о рамановских спектрах может (-гут) быть отсканирован (-ы) конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами и использован (-ы) для обновления модели биологической классификации. В таких вариантах осуществления обновленная модель биологической классификации может передаваться на конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), как описано в настоящем документе.

[0064] В некоторых вариантах осуществления компьютерное запоминающее устройство (например, первое компьютерное запоминающее устройство 108) конфигурируемого ручного биологического анализатора (например, конфигурируемого ручного биологического анализатора 102) может быть сконфигурировано для загрузки новой модели биологической классификации, причем новая модель биологической классификации может содержать обновленную компоненту классификации. Новая

компонента классификации может, например, создаваться или определяться для новой модели биологической классификации, принятой в новой конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации).

[0065] Как описано в различных вариантах осуществления в настоящем документе, конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) может быть сконфигурирован путем загрузки конфигурации модели логической классификации и связанной с ней модели биологической классификации. После конфигурирования конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может использоваться для идентификации, классификации или измерения продуктов, представляющих интерес (например, рассматриваемых продуктов и/или образцов), как описано в настоящем документе.

[0066] На фиг. 2 проиллюстрирована примерная блок-схема способа 200 биологической аналитики для идентификации биологических продуктов (например, биологических продуктов 140) на основе рамановской спектроскопии согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе. Способ 200 биологической аналитики начинается (202) с блока 204 с загрузки на первое компьютерное запоминающее устройство (например, первое компьютерное запоминающее устройство 108) первого конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего первый процессор (например, первый процессор 110) и первый сканер (например, первый сканер 106), конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации). В варианте осуществления по фиг. 2 конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) содержит модель биологической классификации, как описано в настоящем документе. В дополнение, в некоторых вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) может загружать, например, на запоминающее устройство 108, параметры захвата спектра (например, в файле «.asc») для использования для сканирования продукта (-ов).

[0067] В блоке 206 способ 200 биологической аналитики включает прием в модель биологической классификации (например, конфигурацию 103 модели биологической классификации) первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта (например, выбранный из биологических продуктов 140), отсканированный первым сканером (например, первым сканером 106).

[0068] В блоке 208 способ 200 биологической аналитики включает исполнение, например, процессором (например, первым процессором 110), спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах. Спектральное отклонение относится к спектральному отклонению от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими

наборами данных о рамановских спектрах одного или нескольких соответствующих других ручных биологических анализаторов. Например, спектральное отклонение может существовать между набором данных о рамановских спектрах, отсканированным конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102, и набором данных о рамановских спектрах, отсканированным конфигурируемым ручным биологическим анализатором 112. Спектральное отклонение может существовать даже в том случае, если каждый из наборов данных о рамановских спектрах, отсканированных каждым из анализаторов, представляет один и тот же тип биологического продукта. Такое спектральное отклонение может быть вызвано изменчивостью и/или различиями от анализатора к анализатору, такими как программное обеспечение, имеющее различия в версиях, изготовление, дата изготовления, рабочие условия (например, температура), компоненты или другие различия рамановских анализаторов, как описано в настоящем документе.

[0069] Спектральный алгоритм предварительной обработки сконфигурирован для уменьшения спектрального отклонения от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах. Например, в различных вариантах осуществления за счет реализации или исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки (например, на первом процессоре 110) сводится к минимуму статистическая ошибка типа I (например, ложноположительные) и/или типа II (например, ложноотрицательные), связанная с идентификацией биологических продуктов (например, биологических продуктов 140). В различных вариантах осуществления посредством спектрального алгоритма предварительной обработки можно уменьшить спектральное отклонение от анализатора к анализатору среди нескольких конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, любых из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116).

[0070] На фиг. 3А-3С проиллюстрирована примерная последовательность исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки конфигурируемого ручного биологического анализатора (например, конфигурируемого ручного биологического анализатора 102). Посредством исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки (например, первым процессором 110) смягчается и уменьшается воздействие разностей, уникальных для каждого анализатора (например, конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), а также уменьшается отклонение в наборах данных о рамановских спектрах, полученных посредством осуществления сканирования этими анализаторами. На фиг. 3А проиллюстрирована визуализация 302 примерного (-ых) набора (-ов) данных о рамановских спектрах (например, включая набор (-ы) 302а, 302b и 302с данных о рамановских спектрах), отсканированного (-ых) одним или несколькими ручными биологическими анализаторами, согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе. Наборы данных о рамановских спектрах по фиг. 3А

могут включать наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах), используемые для создания конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) и связанной с ней модели биологической классификации, как описано в настоящем документе. Например, наборы данных о рамановских спектрах по фиг. 3A могут быть наборами, идентифицированными в секции 3 кода (Code Section 3) по фиг. 6A.

[0071] В некоторых вариантах осуществления каждый из наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3A (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) может представлять сканы, выполненные разными конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами (например, любыми из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116). В других вариантах осуществления, однако, каждый из наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3A (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) может представлять несколько сканов, выполненных одним и тем же конфигурируемым ручным биологическим анализатором (например, конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами 102).

[0072] На фиг. 3A изображено несколько наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах), визуализированных в рамках значений интенсивности рамановского рассеяния (на оси 304 интенсивности рамановского рассеяния) и значений длины волны/частоты излучения света (на оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии). Ось 304 интенсивности рамановского рассеяния указывает на интенсивность рассеянного света с заданной длиной волны по оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии. На оси 304 интенсивности рамановского рассеяния может быть показано множество фотонов, отсканированных анализатором (например, конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102), которые рассеиваются образцом биологического продукта (например, где данные/значение, равное 3, представляет собой относительное измерение интенсивности фотонов, измеренных/отсканированных первым сканером 106). Ось 306 смещения частоты при рамановском рассеянии указывает на волновое число (например, длину обратной волны) рассеянного света. Единицы волновых чисел (т. е. количество волн на сантиметр (см), см-1) обеспечивают указание разницы частоты или длины волны между падающим и рассеянным светом. На визуализации 302 по фиг. 3A ось 306 смещения частоты имеет диапазон от 600 до 1500 см-1. Ось 304 интенсивности рамановского рассеяния имеет диапазон интенсивности рамановского рассеяния от 1 до 5. Как показано на фиг. 3A, каждый из наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) визуализирует значения интенсивности рамановского рассеяния, измеренные в диапазоне спектров света от 600 до 1500 см⁻¹.

[0073] В дополнение, в различных вариантах осуществления каждый из наборов

данных о рамановских спектрах по фиг. 3А (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) может представлять сканы одного и того же образца биологического продукта, имеющего один и тот же тип биологического продукта. В таких вариантах осуществления, как показано на фиг. 3А, даже если любой один или несколько из конфигурируемых ручных биологических анализаторов отсканировал один и тот же образец биологического продукта, имеющего один и тот же тип биологического продукта, изменчивость существует в значениях интенсивности рамановского рассеяния (на оси 304 интенсивности рамановского рассеяния) наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) среди значений длины волны/частоты излучения света (на оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии). Как описано в настоящем документе, изменчивость может быть вызвана различиями в программном обеспечении, изготовлении, дате изготовления, оптической (-их) компоненте (-ах), рабочих условиях (например, температуре) или других различиях среди конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, любых из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116).

[0074] На фиг. 3В проиллюстрирована примерная визуализация 312 модифицированных наборов данных о рамановских спектрах, модифицированных из наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3А. Например, на фиг. 3В может быть представлен первый этап последовательности исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки. Визуализация 312 по фиг. 3В содержит те же ось 304 интенсивности рамановского рассеяния и ось 306 смещения частоты при рамановском рассеянии, как описано в настоящем документе для фиг. 3А. В варианте осуществления по фиг. 3В процессор (например, первый процессор 110) применяет производное преобразование к наборам данных о рамановских спектрах по фиг. 3А (например, включая наборы 302a, 302b и 302c данных о рамановских спектрах) для создания модифицированных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В. В частности, в варианте осуществления по фиг. 3В применяется первое производное со сглаживанием данных по 11-15 точкам (т. е. определяются рамановские средневзвешенные значения последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии и затем к группам применяется первое производное преобразование). Иначе говоря, производное преобразование, показанное на фиг. 3В, включает определение процессором (например, первым процессором 110) рамановских средневзвешенных значений последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии (оси 304 интенсивности рамановского рассеяния) по оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии и затем определение процессором (например, первым процессором 110) соответствующих производных тех рамановских средневзвешенных значений по оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии. За счет применения производного преобразования уменьшается влияние фоновой кривизны,

например, посредством оптики для рэлеевского рассеяния/подавления и/или других дисперсионных элементов. Это графически показано путем сравнения визуализации 302 по фиг. 3А и визуализации 312 по фиг. 3В, при этом отклонение (например, вертикальное и/или горизонтальное отклонение) наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 302а, 302b и 302с данных о рамановских спектрах, как показано на фиг. 3А) устраняют или уменьшают для получения менее расхожих, модифицированных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312а, 312b и 312с данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В.

[0075] Применение производного преобразования, визуализированного на фиг. 3В, дополнительно проиллюстрировано в распечатке компьютерной программы по фиг. 6А-6С. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 4 кода (Code Section 4) конфигурация модели биологической классификации содержит скрипт, который выполнен с возможностью исполнения первым процессором 110 конфигурируемого ручного биологического анализатора 102, который применяет алгоритм производного преобразования, как описано для фиг. 3В в настоящем документе.

[0076] На фиг. 3С проиллюстрирована примерная визуализация 322 нормализованных наборов данных о рамановских спектрах как нормализованной версии модифицированных наборов данных о рамановских спектрах по фиг. 3В. Например, на фиг. 3С может быть представлен следующий этап или этапы последовательности исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки. Визуализация 322 по фиг. 3С содержит те же ось 304 интенсивности рамановского рассеяния и ось 306 смещения частоты при рамановском рассеянии, как описано в настоящем документе для фиг. 3А и 3В. Например, в одном варианте осуществления модифицированные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312а, 312b и 312с данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В, выровнены процессором (например, первым процессором 110) по оси 306 смещения частоты при рамановском рассеянии для получения выровненных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322а, 322b и 322с данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С. При таком выравнивании применяется корректировка для незначительных смещений по оси у (т. е. оси 304 интенсивности рамановского рассеяния), вызванных отклонением/различиями от анализатора к анализатору, как описано в настоящем документе. Применение алгоритма выравнивания, визуализированного на фиг. 3С, дополнительно проиллюстрировано в распечатке компьютерной программы по фиг. 6А-6С. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 6 кода (Code Section 6) конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) содержит скрипт, который выполнен с возможностью исполнения первым процессором 110 конфигурируемого ручного биологического анализатора 102, который применяет алгоритм центрирования путем вычитания среднего значения, благодаря которому

регулируется выравнивание модифицированных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В, для устранения или уменьшения спектрального отклонения (например, вертикального и/или горизонтального отклонения) этих модифицированных наборов данных о рамановских спектрах. Это выравнивание обеспечивает выровненные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С.

[0077] Дополнительно или альтернативно в другом варианте осуществления модифицированные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В, нормализованы процессором (например, первым процессором 110) по оси 304 интенсивности рамановского рассеяния для получения выровненных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С. При такой нормализации применяется алгоритм робастной нормализации для учета вариации по оси интенсивности (т. е. вариаций в значениях интенсивности по оси 304 интенсивности рамановского рассеяния), вызванной отклонением/различиями от анализатора к анализатору, как описано в настоящем документе. Применение алгоритма нормализации, визуализированного на фиг. 3С, дополнительно проиллюстрировано в распечатке компьютерной программы по фиг. 6А-6С. Например, в варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6А-6С в секции 5 кода (Code Section 5) конфигурация модели биологической классификации содержит скрипт, который выполнен с возможностью исполнения первым процессором 110 конфигурируемого ручного биологического анализатора 102, который применяет алгоритм нормализации, благодаря которому нормализуются модифицированные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В, для устранения или уменьшения спектрального отклонения (например, вертикального и/или горизонтального отклонения) этих модифицированных наборов данных о рамановских спектрах. Эта нормализация обеспечивает нормализованные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С. В частности, в варианте осуществления по фиг. 6А-6С применяется алгоритм стандартного отклонения случайной величины (SNV), например, посредством первого процессора 110, к модифицированным наборам данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В, для получения выровненных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С.

[0078] За счет применения алгоритмов выравнивания и/или нормализации (например, как изображено на фиг. 3С) устраняется или уменьшается спектральное отклонение модифицированных наборов данных о рамановских спектрах (например,

включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3В. Это графически показано путем сравнения визуализации 312 по фиг. 3В и визуализации 322 по фиг. 3С, при этом спектральное отклонение (например, вертикальное и/или горизонтальное отклонение) наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 312a, 312b и 312c данных о рамановских спектрах, как показано на фиг. 3В) устраняют или уменьшают для получения менее расхожих, выровненных и/или нормализованных наборов данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С.

[0079] В блоке 210 по фиг. 2 способ 200 биологической аналитики включает идентификацию или классификацию посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах (например, набора данных о рамановских спектрах, как визуализировано и описано для фиг. 3А-3С). Например, в различных вариантах осуществления после исполнения последовательности исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки (например, первым процессором 110), например, как описано в настоящем документе в отношении фиг. 3А-3С и/или 6А-6С, предварительно обработанные рамановские наборы данных, например, выровненные и/или нормализованные наборы данных о рамановских спектрах (например, включая наборы 322a, 322b и 322c данных о рамановских спектрах), как изображено на фиг. 3С, могут использоваться конфигурируемым ручным биологическим анализатором (например, конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102) для идентификации или классификации биологических продуктов (например, биологических продуктов 140).

[0080] На фиг. 5 проиллюстрирована примерная визуализация 500 рамановских спектров типов биологического продукта (например, типов 511, 512 и 513 биологического продукта). Каждый из типов биологического продукта (например, типов 511, 512 и 513 биологического продукта) может быть идентифицирован, классифицирован или иным образом подвергнут отличению посредством модели биологической классификации (например, модели биологической классификации конфигурации 103 модели биологической классификации) на основе компоненты классификации согласно различным вариантам осуществления, раскрытым в настоящем документе. В варианте осуществления по фиг. 5 каждый из типов 511, 512 и 513 биологического продукта является отличным типом биологического продукта, который включает адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) соответственно. Визуализация 500 по фиг. 5 включает ось 504 интенсивности рамановского рассеяния и ось 506 смещения частоты при рамановском рассеянии, которые являются такими же или подобными осям, как описано в настоящем документе для фиг. 3А и 3В. Однако каждый тип 511, 512 и 513 биологического продукта отображает свою собственную отдельную ось смещения частоты при рамановском рассеянии, при этом каждая ось смещения частоты при рамановском рассеянии указывает значения интенсивности рамановского рассеяния от 0

до приблизительно 3. В дополнение, ось 506 смещения частоты при рамановском рассеянии отображает диапазон частоты излучения/длины волны от 0 до 3000 см⁻¹.

[0081] Как показано на фиг. 5, каждый тип 511, 512 и 513 биологического продукта имеет подобный паттерн или «сигнатуру» по оси 506 смещения частоты при рамановском рассеянии, т. е. в одном и том же или подобном диапазоне рамановских спектров (например, диапазоне от 0 до 3000 см⁻¹, как показано на фиг. 5). Этот подобный паттерн/сигнатура осложняет точную идентификацию, классификацию или измерение традиционным анализатором типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта). Традиционный анализатор (не реализующий или исполняющий конфигурацию 103 модели биологической классификации, как описано в настоящем документе) обычно производит значительное количество ошибок типа I (например, ложноположительные) и типа II (например, ложноотрицательные) при попытке идентификации, измерения или классификации таких типов биологического продукта.

[0082] Однако конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), загружающий и исполняющий конфигурацию модели биологической классификации (например, конфигурацию 103 модели биологической классификации), как описано в настоящем документе, может использоваться для точной идентификации, классификации, измерения или отличия иным образом типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта). Это проиллюстрировано на фиг. 5, где, например, каждый из типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) идентифицируется, классифицируется и/или измеряется отдельно друг от друга посредством отличных локализованных признаков (например, локализованных признаков 511с, 512с и 513с) рамановских спектров. В варианте осуществления по фиг. 5, например, каждый из локализованных признаков 511с, 512с и 513с каждого из типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) отличаются по оси 506 смещения частоты при рамановском рассеянии в диапазоне от 1000 см⁻¹ до 1100 см⁻¹. В частности, в диапазоне от 1000 см⁻¹ до 1100 см⁻¹ каждый из локализованных признаков 511с, 512с и 513с имеет разные значения интенсивности рамановского рассеяния (имея разные формы, пики или иным образом отличные/иные относительные интенсивности), которые являются конкретными для каждого из типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) соответственно. Вследствие этого отличные локализованные признаки (например, локализованные признаки 511с, 512с и 513с) обеспечивают источник

конкретной информации о продукте, которая может использоваться конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102 для идентификации, классификации или отличия иным образом биологических продуктов, как описано в настоящем документе.

[0083] Дополнительно или альтернативно в отношении фиг. 5 дополнительно проиллюстрирована идентификация или классификация, где, например, каждый из типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) идентифицируется, классифицируется и/или измеряется с отличием друг от друга посредством их соответствующих осей смещения частоты при рамановском рассеянии, т. е. по оси 506 смещения частоты при рамановском рассеянии (даже если эти биологические продукты имеют подобные и/или одинаковые рамановские спектры). Например, адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта) имеет первое значение 511a интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 1,9 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 2900) и второе значение 511z интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 2,25 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 140). По сравнению с этим, эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) имеет первое значение 512a интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 2,1 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 2900) и второе значение 512z интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 2,5 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 140). Для дополнительного сравнения, ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) имеет первое значение 513a интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 1,5 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 2900) и второе значение 513z интенсивности рамановского рассеяния приблизительно 2,05 (при значении смещения частоты при рамановском рассеянии приблизительно 140).

[0084] Соответственно, как проиллюстрировано на визуализации 500 по фиг. 5, конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), на который загружена конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации), как описано в настоящем документе, которую он исполняет, является чувствительным к относительным разностям значений интенсивности рамановского рассеяния (например, оси 504 интенсивности рамановского рассеяния) и всем формам рамановских признаков (т. е. профиля интенсивности рамановского рассеяния в связи с диапазоном значений смещения частоты при рамановском рассеянии, ось 506 смещения частоты при рамановском рассеянии) среди разных анализаторов. Это происходит потому, что по меньшей мере частично конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), на который загружена конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации), как описано в настоящем документе, которую

он исполняет, имеет предварительно обработанные отсканированные данные (наборы данных о рамановских спектрах) каждого из типов биологического продукта адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта) со спектральным алгоритмом предварительной обработки, как описано в настоящем документе. Кроме того, модель биологической классификации, используемая конфигурируемым ручным биологическим анализатором (например, конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102), дополнительно сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта для первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации (т. е. для реализации модели, имеющей компоненту классификации), что также уменьшает отклонение, тем самым улучшая способность конфигурируемого ручного биологического анализатора 102 идентифицировать тип биологического продукта для первого образца биологического продукта.

[0085] В различных вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) идентифицирует, классифицирует и/или измеряет типы биологических продуктов (например, биологических продуктов 140), таких как адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта), эренумаб DP (тип 512 биологического продукта) и ромосозумаб DP (тип 513 биологического продукта), на основе компонент (-ы) классификации, загруженных (-ой) из конфигурации модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации). Например, модель биологической классификации, например, загруженная посредством конфигурации 103 модели биологической классификации на конфигурируемый ручной биологический анализатор 102, может содержать компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, каждое из которого описано далее в отношении фиг. 4А и 4В в настоящем документе.

[0086] Используемый в настоящем документе термин «компонента классификации» может содержать главную компоненту, определенную для анализа главных компонент (РСА). В других вариантах осуществления, в целом, компонента классификации может представлять собой коэффициент или переменную многофакторной модели (такой как регрессионная модель или модель машинного обучения). На основе компоненты классификации модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта заданного образца биологического продукта (например, выбранного из биологических продуктов 140).

[0087] В некоторых вариантах осуществления модель биологической классификации может быть реализована как модель РСА. Реализация РСА представляет использование многофакторного анализа, например, реализуемого конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102, сконфигурированным посредством

конфигурации 103 модели биологической классификации, для отличия биологических продуктов (например, биологических продуктов 140), таких как терапевтические продукты/лекарственные средства, имеющие похожие составы (например, как описано в настоящем документе для фиг. 5). Например, биологические или фармацевтические продукты, как правило, связаны с высокоразмерными данными. Высокорамерные данные могут содержать несколько признаков, таких как экспрессия множества генов, измеренная на заданном образце (например, образце сканируемых биологических продуктов 140). PCA обеспечивает метод, используемый конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102, для сведения к минимуму сложности высокоразмерных данных (например, набора (-ов) данных о рамановских спектрах), в то же время сохраняя тенденции и паттерны, полезные для целей предсказания и/или идентификации (например, идентификации биологических продуктов, как описано в настоящем документе). Например, применение PCA включает преобразование (например, первым процессором 110) набора данных (например, набора данных о рамановских спектрах) в набор данных меньших размеров. Преобразованный набор данных меньших размеров обеспечивает сводку или упрощение оригинального набора данных. За счет преобразованного набора данных, в свою очередь, снижаются вычислительные издержки, которыми управляет конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), описанный в настоящем документе. Кроме того, коэффициент (-ы) ошибок, как описано в настоящем документе, также могут уменьшаться посредством реализации PCA, тем самым устраняя необходимость в применении поправки (-ок) к тестированию к данным большего размера при тестировании каждого признака для связывания с конкретным результатом.

[0088] В дополнение, PCA, реализуемый конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102, уменьшает сложность данных посредством их геометрического проецирования на меньшие размеры, называемые главными компонентами (РС), и посредством нацеливания на лучшую сводку данных и, следовательно, РС с использованием ограниченного количества РС. Первая РС выбирается для сведения к минимуму общего расстояния между данными и их проекцией на РС. Любые вторые (последующие) РС выбираются подобным образом, но с дополнительным требованием, заключающимся в том, чтобы они не коррелировали со всеми предыдущими РС.

[0089] PCA представляет собой способ спонтанного обучения и подобен кластеризации - он находит тенденции или паттерны без ссылки на предыдущие сведения о том, получены ли образцы из разных источников, таких как разные конфигурируемые ручные биологические анализаторы (например, конфигурируемые ручные биологические анализаторы 102, 112, 114 и/или 116). Например, в некоторых вариантах осуществления компонента классификации модели биологической классификации может представлять собой первую главную компоненту модели PCA. В таких вариантах осуществления первая главная компонента может определяться первым процессором 110 на основе анализа

методом сингулярного разложения (SVD). За счет применения первой главной компоненты конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102 ограничивается или уменьшается количество событий изменчивости анализатора, учитываемых его моделью биологической классификации. В некоторых вариантах осуществления первая главная компонента (PC) может представлять собой единственную главную компоненту. В других вариантах осуществления модель биологической классификации может содержать вторую компоненту классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа (-ов) биологического продукта заданного образца биологического продукта (например, биологических продуктов 140) на основе нескольких компонент классификации (например, первой компоненты классификации и второй компоненты классификации).

[0090] В варианте осуществления распечатки компьютерной программы по фиг. 6A-6C в секции 7 кода (Code Section 7) конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация 103 модели биологической классификации) определяет набор предсказаний PCA, установленных для ее модели биологической классификации. В секции 7 кода (Code Section 7) также предусмотрен скрипт, определяющий расчеты для значений статистического итогового соответствия (например, значений Хотеллинга T2) и остатков/значений Q. Скрипт секции 7 кода (Code Section 7) может исполняться первым процессором 110 для идентификации или классификации биологических продуктов (например, биологических продуктов 140) на основе остатков/значений Q и значений Хотеллинга T2, как описано в настоящем документе, например, в отношении фиг. 4A и 4B.

[0091] На фиг. 4A проиллюстрирована примерная визуализация 400 остаточной ошибки Q модели биологической классификации. На фиг. 4A показана ось 404 остаточной ошибки Q и ось 406 Хотеллинга T2. Обычно остаточная ошибка Q и значения Хотеллинга T2 представляют собой сводную статистику, которая может использоваться для объяснения того, как хорошо модель (например, модель биологической классификации конфигураций 103 модели биологической классификации) описывает заданный образец биологического продукта (например, взятого из отсканированных биологических продуктов 140). На фиг. 4A отображены остаточная ошибка Q и значения Хотеллинга T2 некоторого количества конфигурируемых биологических анализаторов. Обычно конфигурируемый биологический анализатор, имеющий остаточную ошибку Q, равную нулю (0), и значение Хотеллинга T2, равное нулю (0), представляет скан продукта без ошибки.

[0092] Конфигурируемые биологические анализаторы включают конфигурируемые биологические анализаторы групп 411n, 412m1, 412m2 и 413n биологических анализаторов. Группа 411n анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование первого типа биологического продукта, адалимумаб DS. Каждая из групп 412m1 и 412m2 анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование второго типа биологического продукта, эренумаб DP. Группа

413n анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование третьего типа биологического продукта, ромосозумаб DP. Группы 412m1 и 412m2 анализаторов содержат конфигурируемые ручные биологические анализаторы (например, любые из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), сконфигурированные и усовершенствованные посредством конфигураций модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) и соответствующих моделей биологической классификации, как описано в настоящем документе. Группы 411n и 413n анализаторов содержат традиционные биологические анализаторы, которые не сконфигурированы посредством конфигураций модели биологической классификации или моделей биологической классификации.

[0093] Группы 411n и 413n анализаторов служат в качестве контрольной группы, которая при сравнении с группами 412m1 и 412m2 анализаторов иллюстрирует улучшения за счет уменьшения количества ошибок (например, по оси 404 остаточной ошибки Q) в конфигурируемых ручных биологических анализаторах (например, любом из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116) по сравнению с традиционными анализаторами, например, анализаторами из групп 411n и 413n анализаторов. В частности, остатки Q (например, ось 404 остаточной ошибки Q) обеспечивают статистику отсутствия соответствия, подсчитанную в качестве суммы квадратов каждого образца продукта. Остатки Q представляют величину вариации, оставшуюся в каждом образце после проецирования через заданную модель (например, модель биологической классификации, как описано в настоящем документе). В целом, как проиллюстрировано посредством варианта осуществления по фиг. 4А, остаточные значения Q (по оси 404 остаточной ошибки Q) выполняют функцию дискриминирующей статистики. Остатки Q представляют собой измерение того, «что осталось», или того, что не было объяснено, посредством заданной модели биологической классификации. Например, в варианте осуществления, в котором модель биологической классификации реализована как модель PCA (например, где спектр проецируется на первую главную компоненту), значения по фиг. 4А демонстрируют то, что осталось (остатки) после проецирования отсканированных данных (например, группами 411n, 412m1, 412m2 и/или 413n биологических анализаторов) первой главной компонентой.

[0094] В различных вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) содержит модель биологической классификации (например, конфигурацию 103 модели биологической классификации), сконфигурированную для идентификации или классификации типа биологического продукта образца биологического продукта (например, взятого из биологических продуктов 140) на основе компоненты классификации, когда остаточная ошибка Q удовлетворяет пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления модель биологической классификации, например, реализованная или исполненная первым процессором 110 конфигурируемого ручного биологического анализатора 102, выводит определение

пропускания/непропускания на основе порогового значения. Например, в варианте осуществления по фиг. 4А пороговое значение, равное «1», по оси 404 остаточной ошибки Q выбрано в качестве решающего порога 405 пропускания/непропускания. В таких вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), реализующий модель биологической классификации, будет идентифицировать или классифицировать (т. е. «пропускать») те биологические продукты, отсканированные данные (например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах) которых попадают в пороговое значение (т. е. меньше него), равное 1, по оси 404 остаточной ошибки Q . В ином случае биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), реализующий модель биологической классификации, не будет идентифицировать или классифицировать (т. е. «не будет пропускать») те биологические продукты.

[0095] В варианте осуществления по фиг. 4А группы 412m1 и 412m2 анализаторов содержат конфигурируемые ручные биологические анализаторы (например, любые из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), сконфигурированные и усовершенствованные посредством конфигураций модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) и соответствующих моделей биологической классификации, как описано в настоящем документе. Конфигурируемые ручные биологические анализаторы из групп 412m1 и 412m2 анализаторов правильно идентифицируют или классифицируют (т. е. «пропускают») биологические продукты (т. е. зренумаб DP), где связанные отсканированные данные (например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах) при предварительной обработке посредством спектрального алгоритма предварительной обработки, как описано в настоящем документе, попадают в пороговое значение (т. е. меньше него), равное 1, как показано на визуализации 400.

[0096] Соответственно модель биологической классификации конфигурируемого ручного биологического анализатора (например, конфигурируемого ручного биологического анализатора 102) может содержать компоненту классификации, выбранную для уменьшения остаточной ошибки Q модели биологической классификации. Таким образом, модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта заданного образца биологического продукта на основе компоненты классификации. Обычно остатки Q лучше всего использовать для биологических продуктов посредством способов единой спецификации, где изменчивость от партии к партии является основным источником отклонения среди анализаторов. Соответственно, как проиллюстрировано на фиг. 4А, остатки Q могут использоваться в качестве дискриминирующей статистики для определения моделей (например, моделей биологической классификации, как описано в настоящем документе), которые устойчивы к изменчивости от анализатора к анализатору.

[0097] На фиг. 4В проиллюстрирована примерная визуализация 450 значений итогового соответствия (например, значений Хотеллинга T^2) модели биологической

классификации. Обычно значения Хотеллинга T2 представляют измерение вариации в каждом образце в модели (например, модели биологической классификации). Значения Хотеллинга T2 указывают на то, как далеко каждый образец находится от «центра» (значения, равного 0) модели. Иначе говоря, значение Хотеллинга T2 является указателем расстояния от центра модели. Расстояние от центра может часто возникать вследствие изменчивости от анализатора к анализатору. Использование значений Хотеллинга T2 является преимущественным для идентификации биологических продуктов с несколькими спецификациями. В этих случаях разные концентрации активного ингредиента, вспомогательных веществ и т. п. приводят к более существенной изменчивости в рамановских спектрах, чем вариациям от партии к партии (как описано выше в настоящем документе для остатков Q в отношении фиг. 4А).

[0098] В варианте осуществления по фиг. 4В конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102) содержит модель биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации), сконфигурированную для идентификации или классификации типа биологического продукта образца биологического продукта (например, взятого из биологических продуктов 140) на основе компоненты классификации, когда значение итогового соответствия (например, Хотеллинг T2) удовлетворяет пороговому значению. На фиг. 4В представлены те же ось 404 остаточной ошибки Q и ось 406 Хотеллинга T2, как описано в настоящем документе для фиг. 4А. Группа 452m анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование первого типа биологического продукта, деносумаб DP (имеющий 2 спецификации). Группа 454m анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование второго типа биологического продукта, деносумаб DS (имеющий 1 спецификацию). Группа 462n анализаторов представляет анализаторы, которые осуществляли сканирование третьего типа биологического продукта, энбрел DP. В варианте осуществления по фиг. 4В пороговое значение, равное «1», по оси 406 Хотеллинга T2 выбрано в качестве решающего порога 407 пропуска/непропуска. В таких вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), реализующий модель биологической классификации, будет идентифицировать или классифицировать (т. е. «пропускать») те биологические продукты, отсканированные данные (например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах) которых попадают в пороговое значение (т. е. меньше него), равное 1, по оси 406 Хотеллинга T2. В ином случае биологический анализатор (например, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102), реализующий модель биологической классификации, не будет идентифицировать или классифицировать (т. е. «не будет пропускать») те биологические продукты.

[0099] В варианте осуществления по фиг. 4В модель биологической классификации конфигурируемого ручного биологического анализатора (например, конфигурируемого ручного биологического анализатора 102) может содержать компоненту классификации,

выбранную для уменьшения значения итогового соответствия (например, значения Хотеллинга T^2) модели биологической классификации. Таким образом, режим биологической классификации сконфигурирован для идентификации типа биологического продукта заданного образца биологического продукта на основе компоненты классификации. Например, группы 452m и 454m анализаторов содержат конфигурируемые ручные биологические анализаторы (например, любые из конфигурируемых ручных биологических анализаторов 102, 112, 114 и/или 116), сконфигурированные и усовершенствованные посредством конфигураций модели биологической классификации (например, конфигурации 103 модели биологической классификации) и соответствующих моделей биологической классификации, как описано в настоящем документе. Конфигурируемые ручные биологические анализаторы из групп 412m1 и 412m2 анализаторов правильно идентифицируют или классифицируют (т. е. «пропускают») биологические продукты (т. е. деносуабы DP и DS), где связанные отсканированные данные (например, набор (-ы) данных о рамановских спектрах) при предварительной обработке посредством спектрального алгоритма предварительной обработки, как описано в настоящем документе, попадают в пороговое значение (т. е. меньше него), равное 1, как показано на визуализации 450. В отличие от этого, группа 462n анализаторов может представлять анализатор, который не сконфигурирован посредством конфигурации модели биологической классификации, как описано в настоящем документе.

[00100] Как показано на каждой из фиг. 4A и 4B, каждое из остаточных ошибок Q (например, по оси 404 остаточной ошибки Q) и/или значений Хотеллинга T^2 может использоваться отдельно или вместе для идентификации или классификации биологических продуктов. То есть конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может быть сконфигурирован для выбора или реализации компоненты классификации для уменьшения одного или обоих из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации и/или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации.

[00101] Как описано в настоящем документе в отношении фиг. 2, 3A, 3B, 3C, 4A, 4B и 5, модель биологической классификации может быть сконфигурирована для идентификации, классификации, измерения или отличия иным образом на основе компоненты классификации заданного образца биологического продукта, имеющего заданный тип биологического продукта (например, адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта)), от другого или второго образца биологического продукта, имеющего другой или второй тип биологического продукта (например, эренумаб DP (тип 512 биологического продукта)). Например, как описано в отношении фиг. 4A, 4B и 5, конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может различать первый тип биологического продукта (например, адалимумаб DS (тип 511 биологического продукта)) и другой тип биологического продукта (например, эренумаб DP (тип 512 биологического продукта)). Например, как описано в настоящем документе, конфигурируемый ручной

биологический анализатор 102 после конфигурирования посредством конфигурации 103 модели биологической классификации может исполнять спектральный алгоритм предварительной обработки (например, как описано в настоящем документе в отношении фиг. 3А-3С) для набора данных о рамановских спектрах, принятого первым сканером 106. После предварительной обработки набора данных о рамановских спектрах спектральным алгоритмом предварительной обработки конфигурируемый ручной биологический анализатор 102 может идентифицировать или классифицировать биологический продукт на основе остаточных значений Q и/или значений Хотеллинга T_2 (например, как описано в настоящем документе для фиг. 4А и 4В).

[00102] Тип биологического продукта может быть идентифицирован конфигурируемым ручным биологическим анализатором 102 (например, посредством первого процессора 110), исполняющим модель биологической классификации и/или спектральный алгоритм предварительной обработки во время разработки или изготовления биологического продукта, такого как биологические продукты 140, имеющего заданный тип биологического продукта, например, любое из адалимумаба DS (тип 511 биологического продукта), эренумаба DP (тип 512 биологического продукта) и/или ромосозумаба DP (тип 513 биологического продукта), как описано в настоящем документе. Однако следует понимать, что эти типы биологического продукта являются лишь примерными и что другие типы биологического продукта или биологических продуктов могут быть идентифицированы, классифицированы, измерены или иным образом подвергнуты отличению таким же или подобным образом, как описано для различных вариантов осуществления в настоящем документе.

Аспекты настоящего изобретения

[00103] 1. Конфигурируемый ручной биологический анализатор для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, причем конфигурируемый ручной биологический анализатор содержит: первый корпус, приспособленный для ручного управления; первый сканер, удерживаемый первым корпусом; первый процессор, соединенный с возможностью связи с первым сканером; и первое компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи с первым процессором, при этом первое компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для исполнения на первом процессоре, причем первый процессор сконфигурирован для (1) приема первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах, при этом конфигурация модели биологической классификации дополнительно содержит спектральный алгоритм предварительной обработки, причем первый процессор

сконфигурирован для исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах, когда первый процессор принимает первый набор данных о рамановских спектрах, и при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[00104] 2. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 1, при этом конфигурация модели биологической классификации выполнена с возможностью передачи в электронной форме на второй конфигурируемый ручной биологический анализатор, причем второй конфигурируемый ручной биологический анализатор содержит: второй корпус, приспособленный для ручного управления; второй сканер, соединенный со вторым корпусом; второй процессор, соединенный с возможностью связи со вторым сканером; и второе компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи со вторым процессором, при этом второе компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для исполнения на втором процессоре, причем второй процессор сконфигурирован для (1) приема второго набора данных о рамановских спектрах, характеризующего второй образец биологического продукта, отсканированный вторым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе второго набора данных о рамановских спектрах, при этом второй образец биологического продукта представляет собой новый образец указанного типа биологического продукта.

[00105] 3. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом спектральное отклонение представляет собой спектральное отклонение от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах одного или нескольких соответствующих других ручных биологических анализаторов, причем каждый из одного или нескольких других наборов данных о рамановских спектрах представляет тип биологического продукта, и при этом спектральный алгоритм предварительной обработки сконфигурирован для уменьшения спектрального отклонения от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах.

[00106] 4. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 3, при этом спектральный алгоритм предварительной обработки включает: применение

производного преобразования к первому набору данных о рамановских спектрах для создания модифицированного набора данных о рамановских спектрах, выравнивание модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и нормализацию модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси интенсивности рамановского рассеяния.

[00107] 5. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 4, при этом производное преобразование включает определение рамановских средневзвешенных значений последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и определение соответствующих производных тех рамановских средневзвешенных значений по оси смещения частоты при рамановском рассеянии.

[00108] 6. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом компонента классификации выбрана для уменьшения обоих из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации и (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации.

[00109] 7. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом модель биологической классификации дополнительно содержит вторую компоненту классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации и второй компоненты классификации.

[00110] 8. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом модель биологической классификации реализована как модель анализа главных компонент (PCA).

[00111] 9. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 8, при этом компонента классификации представляет собой первую главную компоненту модели PCA.

[00112] 10. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки новой модели биологической классификации, причем новая модель биологической классификации содержит обновленную компоненту классификации.

[00113] 11. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом конфигурация модели биологической классификации реализована в формате расширяемого языка разметки (XML).

[00114] 12. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом тип биологического продукта представляет собой терапевтический продукт.

[00115] 13. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом тип биологического продукта идентифицирован

посредством модели биологической классификации во время изготовления биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта.

[00116] 14. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для отличия на основе компоненты классификации первого образца биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта, от другого образца биологического продукта, имеющего другой тип биологического продукта.

[00117] 15. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 14, при этом каждый из указанного типа биологического продукта и другого типа биологического продукта имеет отличные локализованные признаки в одном и том же или подобном диапазоне рамановских спектров.

[00118] 16. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации, когда остаточная ошибка Q или значение итогового соответствия удовлетворяет пороговому значению.

[00119] 17. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно аспекту 16, при этом модель биологической классификации выводит определение пропуска/непропуска на основе порогового значения.

[00120] 18. Конфигурируемый ручной биологический анализатор согласно любому из вышеупомянутых аспектов, при этом модель биологической классификации создана удаленным процессором, находящимся на удалении от конфигурируемого ручного биологического анализатора.

[00121] 19. Способ биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, причем способ биологической аналитики включает: загрузку на первое компьютерное запоминающее устройство первого конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего первый процессор и первый сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации; прием моделью биологической классификации первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером; исполнение спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах; и идентификацию посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах, при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации конфигурируют для

идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[00122] 20. Способ биологической аналитики согласно аспекту 19, при этом конфигурацию модели биологической классификации выполняют с возможностью передачи в электронной форме на второй конфигурируемый ручной биологический анализатор, причем способ биологической аналитики дополнительно включает: загрузку на второе компьютерное запоминающее устройство второго конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего второй процессор и второй сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации; прием моделью биологической классификации второго набора данных о рамановских спектрах, характеризующего второй образец биологического продукта, отсканированный вторым сканером; исполнение спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения второго спектрального отклонения второго набора данных о рамановских спектрах; и идентификацию посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе второго набора данных о рамановских спектрах, при этом второй образец биологического продукта представляет собой новый образец указанного типа биологического продукта.

[00123] 21. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-20, при этом спектральное отклонение представляет собой спектральное отклонение от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах одного или нескольких соответствующих других ручных биологических анализаторов, причем каждый из одного или нескольких других наборов данных о рамановских спектрах представляет тип биологического продукта, и при этом спектральный алгоритм предварительной обработки конфигурируют для уменьшения спектрального отклонения от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах.

[00124] 22. Способ биологической аналитики согласно аспекту 21, при этом спектральный алгоритм предварительной обработки включает: применение производного преобразования к первому набору данных о рамановских спектрах для создания модифицированного набора данных о рамановских спектрах, выравнивание модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и нормализацию модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси интенсивности рамановского рассеяния.

[00125] 23. Способ биологической аналитики согласно аспекту 22, при этом производное преобразование включает определение рамановских средневзвешенных значений последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и определение

соответствующих производных тех рамановских средневзвешенных значений по оси смещения частоты при рамановском рассеянии.

[00126] 24. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-23, при этом компоненту классификации выбирают для уменьшения обоих из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации и (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации.

[00127] 25. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-24, при этом модель биологической классификации дополнительно содержит вторую компоненту классификации, причем модель биологической классификации конфигурируют для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации и второй компоненты классификации.

[00128] 26. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-25, при этом модель биологической классификации реализуют как модель анализа главных компонент (PCA).

[00129] 27. Способ биологической аналитики согласно аспекту 26, при этом компонента классификации представляет собой первую главную компоненту модели PCA.

[00130] 28. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-27, при этом первое и/или второе компьютерные запоминающие устройства конфигурируют для загрузки новой модели биологической классификации, причем новая модель биологической классификации содержит обновленную компоненту классификации.

[00131] 29. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-28, при этом конфигурацию модели биологической классификации реализуют в формате расширяемого языка разметки (XML).

[00132] 30. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-29, при этом тип биологического продукта представляет собой терапевтический продукт.

[00133] 31. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-30, при этом тип биологического продукта идентифицируют посредством модели биологической классификации во время изготовления биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта.

[00134] 32. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-31, при этом модель биологической классификации конфигурируют для отличия на основе компоненты классификации первого образца биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта, от другого образца биологического продукта, имеющего другой тип биологического продукта.

[00135] 33. Способ биологической аналитики согласно аспекту 32, при этом каждый из указанного типа биологического продукта и другого типа биологического продукта имеет одинаковый или подобный диапазон рамановских спектров.

[00136] 34. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-33, при этом модель биологической классификации конфигурируют для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации, когда остаточная ошибка Q или значение итогового соответствия удовлетворяет пороговому значению.

[00137] 35. Способ биологической аналитики согласно аспекту 34, при этом модель биологической классификации выводит определение пропуска/непропуска на основе порогового значения.

[00138] 36. Способ биологической аналитики согласно любому одному или нескольким из аспектов 19-35, при этом модель биологической классификации создают с помощью удаленного процессора, находящегося на удалении от конфигурируемого ручного биологического анализатора.

[00139] 37. Материальный энергонезависимый считываемый компьютером носитель, хранящий команды для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, которые при исполнении одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора обеспечивают осуществление одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора: загрузки на компьютерное запоминающее устройство конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации; приема моделью биологической классификации набора данных о рамановских спектрах, характеризующего образец биологического продукта, отсканированный сканером; исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения набора данных о рамановских спектрах; и идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе набора данных о рамановских спектрах, при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

[00140] Предшествующие аспекты настоящего изобретения являются лишь примерными и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Дополнительные примеры

[00141] Представленные ниже дополнительные примеры обеспечивают дополнительную поддержку согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. В частности, представленные ниже дополнительные примеры демонстрируют использование рамановской спектроскопии для быстрой верификации

идентичности (ID) продуктов биотерапевтических белков в растворе. Примеры демонстрируют уникальную комбинацию рамановских признаков, связанных как с терапевтическим средством, так и вспомогательными веществами в качестве основания для отличия продуктов. Способы верификации ID продуктов (например, способы биологической аналитики), как описано в настоящем документе, включают получение рамановских спектров целевого (-ых) продукта (-ов) несколькими рамановскими анализаторами (например, конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами, как описано в настоящем документе). Затем спектры могут подвергаться понижению размерности с использованием анализа главных компонент (PCA) для определения моделей, связанных с продуктом (например, моделей биологической классификации), которые служат основой для определения ID продукта для конфигурируемых ручных биологических анализаторов и способа биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, как описано в настоящем документе. Модели, связанные с продуктом (например, модели биологической классификации), могут передаваться на отдельные приборы (например, конфигурируемые ручные биологические анализаторы), которые проверены для тестирования продуктов. Они могут использоваться для различных целей, включая контроль качества, обеспечение входного качества и изготовление. Такие анализаторы и способы могут использоваться в разных рамановских устройствах (например, конфигурируемых ручных биологических анализаторах) от разных производителей. Таким образом, дополнительные примеры дополнительно демонстрируют, что рамановские анализаторы и способы верификации ID, описанные в настоящем документе (например, конфигурируемые ручные биологические анализаторы и относящиеся к ним способы), обеспечивают различные использования и тестирования для белковых продуктов на основе раствора в биофармацевтической промышленности.

Дополнительные примеры - материалы

[00142] Лекарственное вещество и лекарственный продукт, соответствующие более 28 отдельным спецификациям продуктов, проанализировали при разработке и тестировании конфигурируемых ручных биологических анализаторов и относящихся к ним способов, описанных в настоящем документе. В таблице 1 представлен перечень концентраций активных фармацевтических ингредиентов (API) и классов молекул для 14 спецификаций продуктов, представляющих набор спецификаций на последней стадии и спецификаций коммерческих продуктов. Растворы продукта переносили в стеклянные пробирки объемом 4 мл, которые служили в качестве ячеек для образцов для захвата рамановского спектра. В таблице 1 представлены главные свойства оцененных продуктов в качестве либо целей для способов верификации ID (например, способов биологической аналитики), либо проблем специфичности, как описано в настоящем документе. Для упрощения таблицы 1 каждому продукту присвоен символьный код. Продукты с одинаковыми символьными буквами, но разными цифрами (например, A1 и A2) обозначают продукты с одним тем же активным ингредиентом, который может

отличаться концентрацией белка и/или составом. Перечисленные материалы могут использоваться при изготовлении лекарственных продуктов. Следует понимать, что некоторые лекарственные продукты могут идентифицироваться посредством торговых названий, например, как отмечено в настоящем документе.

Таблица 1 (концентрации API и классы молекул)

Аббревиатура продукта	Концентрация (мг/мл)	Класс молекулы
A1 (панитумумаб)	20	IgG2
A2 (панитумумаб)	40	IgG2
B1 (деносумаб)	60	IgG2
B2 (деносумаб)	70	IgG2
B3 (деносумаб)	70	IgG2
D1 (эренумаб)	70	IgG2
D2 (эренумаб)	140	IgG2
E1 (ромосозумаб)	70	IgG2
E2 (ромосозумаб)	90	IgG2
E3 (ромосозумаб)	120	IgG2
H1 (адалимумаб)	50	IgG1
O1 (этанерцепт)	50	Слитый белок
Q1 (пэгфилграстим)	10	Цитокин
Q2 (пэгфилграстим)	20	Цитокин

[00143] Дополнительные примеры - рамановские инструментальные средства (например, конфигурируемые ручные биологические анализаторы) и результаты измерений

[00144] В отношении дополнительных примеров рамановские спектры измеряли с использованием конфигурируемых ручных биологических анализаторов, как описано в настоящем документе. Например, в конкретных вариантах осуществления конфигурируемые ручные биологические анализаторы могут представлять собой рамановский ручной анализатор, такой как ручной рамановский анализатор TruScan™ RM, предоставленный компанией Thermo Fisher Scientific Inc. В таких вариантах осуществления конфигурируемый ручной биологический анализатор может реализовывать программный пакет для хеометрии TruTools™. Несмотря на это, следует понимать, что могут использоваться другие марки или типы рамановских анализаторов с использованием дополнительных и/или других программных пакетов согласно раскрытию настоящего документа. В некоторых вариантах осуществления конфигурируемые ручные биологические анализаторы могут быть выполнены с источником лазерного излучения, стабилизируемым посредством решетки, диаметром 785 нм (максимальная выходная мощность 250 мВт), соединенным с фокусирующей оптикой (например, числовая

апертура - 0,33, рабочее расстояние - 18 мм, пятно - $>0,2$ мм) для опроса образца. Для дополнительных примеров растворы продукта, содержащиеся в стеклянных пробирках, закрепляли перед фокусирующей оптикой с использованием адаптера для пробирки для конфигурируемых ручных биологических анализаторов. Все спектры собирали с использованием следующих идентичных настроек захвата спектра (хотя могут использоваться другие настройки), например, мощность лазера=250 мВт, время интегрирования=1000 мс, количество спектральных дополнительных сложений=70. В качестве дополнительных примеров, спектры продуктов собирали в течение определенного периода времени с использованием трех разных конфигурируемых ручных биологических анализаторов (здесь и далее называемых конфигурируемыми ручными биологическими анализаторами 1-3) и/или приборов, предназначенных для конфигурации и/или разработки способа (-ов) биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, как описано в настоящем документе. Следует понимать, что дополнительные анализаторы или меньшее количество анализаторов, которые используют одинаковые или разные настройки, могут быть использованы для настройки, конфигурирования или инициализации иным образом конфигурируемых ручных биологических анализаторов и относящегося (-ихся) к ним способа (-ов) биологической аналитики, как описано в настоящем документе.

[00145] Дополнительные примеры - разработка способов биологической аналитики многофакторного рамановского ID

[00146] Модели рамановских спектров (например, модели биологической классификации) на основе, например, анализа главных компонент (PCA), могут создаваться, разрабатываться или загружаться так, как описано в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах осуществления программное обеспечение SOLO, оснащенное надстройкой Model Exporter (Solo+Model_Exporter версия 8.2.1; компания Eigenvector Research, Inc.), может быть использовано для создания, разработки или загрузки моделей рамановских спектров (например, моделей биологической классификации). Однако следует понимать, что может использоваться другое программное обеспечение для создания, разработки или загрузки моделей рамановских спектров (например, моделей биологической классификации). Спектры, используемые для построения моделей, обычно могут собирать в качестве скан-копий с двух или более отличных партий материала с использованием конфигурируемых ручных биологических анализаторов (например, трех конфигурируемых ручных биологических анализаторов). Спектры обычно захватывают в течение нескольких дней для целей учета дрейфа показаний прибора. В некоторых вариантах осуществления перед введением в модель (например, модель биологической классификации) спектральный диапазон может быть уменьшен для исключения собственного шума детектора при >1800 см⁻¹ и фоновой изменчивости, возникающей вследствие оптики для подавления рэлеевской линии при <400 см⁻¹. Спектры могут быть дополнительно предварительно обработаны и центрированы путем вычитания среднего значения, как описано в настоящем документе,

для каждой модели. Модели дополнительно могут быть усовершенствованы посредством перекрестной проверки за счет использования метода случайного подмножества в отношении рамановских спектров целевого и рассматриваемого продуктов, как показано в таблице 1.

[00147] Конфигурация модели биологической классификации (например, конфигурация модели PCA) вместе с параметрами захвата рамановских спектров может быть сконфигурирована или загружена на конфигурируемые ручные биологические анализаторы и/или использовать способ (-ы) биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, как описано в настоящем документе. Также могут быть установлены критерии приемлемости (например, пропускания/непропускания) для каждого способа. Как описано в настоящем документе, критерии пропускания/непропускания могут быть основаны на пороговых значениях для уменьшенных значений Хотеллинга T^2 (Tr^2) и остатков Q (Qr), которые представляют собой две сводные статистики, которые обычно описывают, насколько хорошо рамановский спектр описан посредством модели биологической классификации (например, модели PCA). Уравнения (1)-(4) ниже предоставляют примерные варианты логики решений, выбираемые пользователем, для положительной идентификации или определения (например, критерии пропускания/непропускания) посредством модели биологической классификации (например, модели PCA):

$$Q_r \leq 1,000000 ; (1)$$

$$T_r^2 \leq 1,000000 ; (2)$$

$$Q_r + T_r^2 \leq 1,000000 ; (3)$$

$$\sqrt{[Q_r]^2 + [T_r^2]^2} \leq 1,000000 . (4)$$

[00148] В вышеприведенных примерных уравнениях значения Хотеллинга T^2 и остаточные значения Q нормализуют (т. е. уменьшенные Tr^2 и Qr соответственно) посредством деления оригинальных значений на соответствующий доверительный интервал, тем самым устанавливая значение верхней границы на значение, равное 1.

[00149] Дополнительные примеры - тестирование передачи с помощью конфигурируемых ручных биологических анализаторов и способов

[00150] В отношении дополнительных примеров проводили демонстрацию производительности конфигурируемых ручных биологических анализаторов и относящихся к ним способов, описанных в настоящем документе, для пяти моделей, связанных с продуктом (например, моделей биологической классификации), как описано в настоящем документе для фиг. 8А-8Е, с использованием небольшого комплекта анализаторов (например, пятнадцати конфигурируемых ручных биологических анализаторов), которые не подвергались воздействию разработки конфигурируемых ручных биологических анализаторов и относящихся к ним способов, описанных в настоящем документе, т. е. которые ранее не конфигурировались или подвергались

загрузке посредством конфигурации модели биологической классификации, как описано в настоящем документе. Способы верификации ID продукта (например, способы биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии) подготовили для конфигурируемых ручных биологических анализаторов 1-3 и реализовали четыре теста для спецификаций единственного продукта (например, Q1, Q2, A1 и A2) и один тест, подходящий для идентификации трех подобных спецификаций одного и того же белкового продукта (например, B1, B2 и B3). Каждый тест включал использование спектров целевого продукта, захваченных пятнадцатью дополнительными приборами (анализаторами 4-18), каждый из которых имел различные даты изготовления и производительность. Специфичность модели рассчитывали также посредством оценки ближайшего по специфичности рассматриваемого продукта и буфера для составления (т. е. без белка). Рамановские спектры образца захватывали с использованием параметров сбора (т. е. мощности лазера, времени захвата, количества спектральных дополнительных сложений), идентичных тем, которые использовали для построения моделей. Рамановские спектры захватывали в качестве копий в разные дни, вследствие чего получили приблизительно 250 спектров на образец продукта. Спектры, захваченные во время тестирования, оценивали в сравнении с каждой из пяти моделей PCA (например, посредством программного обеспечения Solo+Model_Exporter компании Eigenvector) для оценки вероятности ложноположительного (т. е. ошибочная идентификация рассматриваемого продукта как целевого) и ложноотрицательного (т. е. ошибочное отвергание целевого продукта моделью) результатов.

[00151] Во время тестирования дополнительных примеров не было ни одного случая ложноположительного результата для любой из пяти моделей и связанных с ними тестов, например, как описано для фиг. 8А-8Е. Обычно значения Q_r или Tr_2 для рассматриваемых продуктов были больше для анализаторов 4-18 по сравнению с теми приборами, которые использовали для разработки моделей. В продолжение этого наблюдения, с высокой степенью уверенности исключительно на основе рамановских спектров, захватываемых во время разработки способа, можно сделать вывод о способности модели биологической классификации (например, модели PCA) регулярно отвергать заданный рассматриваемый продукт. На фиг. 7 проиллюстрирована примерная визуализация 700 уменьшенного количества остаточных ошибок 704 Q согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. В частности, на фиг. 7 представлен примерный график сниженных значений 700 остаточной ошибки Q для продукта A1 в таблице 1, который считается образцом рассматриваемого продукта, оцененным по сравнению с моделью биологической классификации (например, моделью PCA) для продукта A2 в таблице 1. Линейный индекс 706 предоставлен для индексирования рамановских спектров в наборе данных и не обязательно связан с образцом.

[00152] Отдельные точки на фиг. 7 различают на основе того, рамановский спектр был захвачен на анализатор, используемый для разработки модели (702) или

используемый исключительно для тестирования (703). Значения Q_g для анализатора 8 (т. е. со значениями линейного индекса приблизительно 250-270) были необычайно высокими вследствие проблемы с производительностью известного прибора, которая обсуждается ниже в настоящем документе. Тем не менее, даже при исключении измерений, выполненных анализатором 8, значения Q_g для анализаторов 4-18 не были нормально распределены на основе отвергания нулевой гипотезы теста Шапиро-Уилка ($p=0,0013$). Для этого набора данных срединное значение Q_g , составляющее 3,02, для анализаторов 4-18 было значительно большим, чем срединное Q_g для инструментов разработки, составляющее 2,53 (p -значение U -критерия Манна-Уитни меньше 0,0001). Ложноположительных результатов не обнаружили. Однако присутствовало 33 ложноотрицательных предсказания, которые должны были представлять собой положительные идентификации среди 1540 общих измерений, что равнялось приблизительно 2% только ложноотрицательных результатов, что являлось небольшой частью общего количества анализов.

[00153] На фиг. 8А-8Е представлен анализ различных анализаторов 802 (т. е. конфигурируемых ручных биологических анализаторов 1-3 и анализаторов 4-18) посредством нанесения сводной статистики, Q_g или Tr_2 , для каждого из целевых продуктов, оцененных в сравнении с соответствующей им моделью биологической классификации (например, моделью PCA). Для ясности результаты проверки на фиг. 8А-8Е упорядочены в соответствии с номером анализатора. На каждой из фиг. 8А-8D проиллюстрированы примерные визуализации 800, 810, 820 и 830 уменьшенного количества остаточных ошибок Q для целевого продукта (например, по таблице 1), оцененного для восемнадцати разных конфигурируемых ручных биологических анализаторов (конфигурируемых ручных биологических анализаторов 1-3 и анализаторов 4-18), согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. В частности, визуализации по фиг. 8А-8D представлены в виде графиков рассеяния, изображающих распространение уменьшенного количества остатков Q для целевого продукта каждого способа, оцененного для анализаторов 1-18. На фиг. 8А проиллюстрировано распространение уменьшенного количества остатков Q для целевого продукта А1 в таблице 1. На фиг. 8В проиллюстрировано распространение уменьшенного количества остатков Q для целевого продукта А2 в таблице 1. На фиг. 8С проиллюстрировано распространение уменьшенного количества остатков Q для целевого продукта Q1 в таблице 1. И на фиг. 8D проиллюстрировано распространение уменьшенного количества остатков Q для целевого продукта Q2 в таблице 1. На каждой из фиг. 8А-8D прерывистая горизонтальная линия на каждом графике (т. е. 805, 815, 825 и 835 соответственно) представляет критерий или порог пропускания/непропускания, так что значение больше 1 приводит к результату непропускания (т. е. ложноотрицательному). Каждый линейный индекс (например, 806, 816, 826 и 836 соответственно) предоставлен для индексирования рамановских спектров в наборе данных и не обязательно связан с образцом.

[00154] На фиг. 8Е проиллюстрирована примерная визуализация 840 уменьшенного значения итогового соответствия (например, Хотеллинга T2) для целевого продукта (например, B1, B2 и/или B3), оцененного для восемнадцати разных конфигурируемых ручных биологических анализаторов 802 (конфигурируемых ручных биологических анализаторов 1-3 и анализаторов 4-18), согласно различным вариантам осуществления, описанным в настоящем документе. Прерывистая горизонтальная линия 845 представляет критерий или порог пропускания/непропускания, так что значение больше 1 приводит к результату непропускания (т. е. ложноотрицательному). Линейный индекс 846 предоставлен для индексирования рамановских спектров в наборе данных и не обязательно связан с образцом.

[00155] Для каждой из фиг. 8А-8Е отсутствуют ложноотрицательные определения для анализаторов 10-16 и 18. На самом деле, сводная статистика в большинстве случаев составляет $< 0,6$, что предполагает, что возможность ложноотрицательного результата на любом из этих приборов является чрезвычайно низкой. Существует 33 ошибочных результата, которые выделены для оставшихся трех анализаторов (8, 9 и 17), каждый из которых имеет идентифицируемые аппаратные и/или конкретные для прибора проблемы с производительностью. Анализатор 8, прибор ранней пробной сборки, дал наибольшее количество ложноотрицательных результатов. Для способа A1 20/20 спектров предоставили значения Q_g непропускания (например, те значения, что больше 1). Однако для других четырех способов присутствовало только 3 общих ложноотрицательных результата, что предполагало, что неравномерная производительность для способа A1 вероятно была связана со слабым сигналом рамановского рассеяния для этого продукта вследствие низкой концентрации белка в нем (10 мг/мл) и слабых полос вспомогательного вещества. Тем не менее, исследование остатков для анализатора 8 выявило явный признак, центрированный на ~ 1300 см⁻¹ (данные не показаны). Анализатор 8, прибор ранней пробной сборки, имел оптическую компоненту, отличную от производственных анализаторов (1-7 и 9-18), что привело к получению видимой рамановской полосы, вследствие чего ожидалась высокая вероятность непропускания. Для оставшихся анализаторов (9 и 17) также были отмечены значительные проблемы с производительностью прибора. Стало известно, что калибровка необработанных волновых чисел для анализатора 9 выходит за пределы спецификаций производителя на ~ 3 см⁻¹. Для анализатора 17 при дальнейшем исследовании была идентифицирована ранее неизвестная проблема с мощностью/стабильностью частоты лазера. Несмотря на эти известные проблемы, показатель истинно положительных результатов превышал 85% для всех пяти моделей по фиг. 8А-8Е для обоих анализаторов, что приводит доказательства того, что модели биологической классификации (например, модели PCA) равным образом устойчивы в отношении ухудшенной функциональности прибора в ограниченной степени. Процедурные механизмы (например, квалификации функционирования и установки, регулярное профилактическое обслуживание и ремонт), предназначенные для обеспечения пригодности прибора к использованию, уже внедрены в тестирование

биофармацевтических продуктов в соответствии с надлежащей производственной практикой (GMP). Однако факт того, что проблема с мощностью лазера для анализатора 17 не была известна до тестирования, подчеркивает значение критической оценки метрик производительности прибора для обеспечения долгосрочной функциональности спектрометров и многофакторных моделей. Однако, как продемонстрировано выше, конфигурируемый (-ые) ручной (-ые) биологический (-ие) анализатор (-ы) и относящиеся к ним способы биологической аналитики, описанные в настоящем документе, для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии являются надежными и устойчивыми к ошибкам, оставаясь при этом рабочими и используемыми, как описано в настоящем документе, несмотря на связанные с аппаратным обеспечением прибора и/или конкретные для данного прибора проблемы с производительностью.

[00156] Дополнительное описание

[00157] В описании выше в настоящем документе описаны различные устройства, узлы, компоненты, подсистемы и способы использования, относящиеся к устройству доставки лекарственного средства. Устройства, узлы, компоненты, подсистемы, способы или устройства доставки лекарственного средства могут дополнительно содержать лекарственное средство или использоваться с лекарственным средством, в том числе, без ограничения, с лекарственными средствами, указанными ниже, а также их генерическими и биоподобными аналогами. Термин «лекарственное средство» в контексте настоящего документа может использоваться взаимозаменяемым образом с другими подобными терминами и может использоваться для обозначения любого типа медикамента или терапевтического материала, включая традиционные и нетрадиционные фармацевтические средства, нутрицевтики, добавки, биологические препараты, биологически активные вещества и составы, макромолекулы, биоаналоги, биоэквиваленты, терапевтические антитела, полипептиды, белки, малые молекулы и генерические аналоги. Также включены нетерапевтические материалы для введения путем инъекции. Лекарственное средство может находиться в жидкой форме, лиофилизированной форме или в восстановленной из лиофилизированной формы. Дальнейший примерный список лекарственных средств не следует расценивать как всеобъемлющий или ограничивающий.

[00158] Лекарственное средство содержится в резервуаре. В некоторых случаях резервуар представляет собой основную емкость, которая заполнена или предварительно заполнена для лечения лекарственным средством. Основная емкость может представлять собой пробирку, картридж или предварительно заполненный шприц.

[00159] В некоторых вариантах осуществления резервуар устройства доставки лекарственного средства может быть заполнен колониестимулирующими факторами, или устройство может использоваться с колониестимулирующими факторами, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Такие средства на основе G-CSF включают без ограничения Neulasta® (пэгфилграстим, пегилированный филграстим,

пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF) и Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF).

[00160] В других вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства может содержать или может использоваться со средством, стимулирующим эритропоэз (ESA), которое может находиться в жидкой или лиофилизированной форме. ESA представляет собой любую молекулу, которая стимулирует эритропоэз. В некоторых вариантах осуществления ESA является белком, стимулирующим эритропоэз. В контексте настоящего документа выражение «белок, стимулирующий эритропоэз» означает любой белок, который непосредственно или опосредованно вызывает активацию рецептора эритропоэтина, например, связываясь с рецептором и вызывая его димеризацию. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают эритропоэтин и его варианты, аналоги или производные, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его; антитела, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют рецептор; или пептиды, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают без ограничения Erogen® (эпоэтин-альфа), Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа), Dynepo® (эпоэтин-дельта), Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (эпоэтин-дзета), Neorecormon® (эпоэтин-бета), Silapo® (эпоэтин-дзета), Binocrit® (эпоэтин-альфа), эпоэтин-альфа Hexal, Abseamed® (эпоэтин-альфа), Ratioepo® (эпоэтин-тета), Eporatio® (эпоэтин-тета), Biopoin® (эпоэтин-тета), эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-йота, эпоэтин-омега, эпоэтин-дельта, эпоэтин-дзета, эпоэтин-тета и эпоэтин-дельта, пегилированный эритропоэтин, карбамилированный эритропоэтин, а также молекулы или их варианты или аналоги.

[00161] В число конкретных иллюстративных белков входят специфические белки, изложенные ниже, в том числе их слияния, фрагменты, аналоги, варианты или производные: специфические в отношении OPGL антитела, пептитела и родственные белки и т. п. (также называемые специфическими в отношении RANKL антителами, пептителами и т. п.), в том числе полностью гуманизированные и человеческие специфические в отношении OPGL антитела, в частности полностью гуманизированные моноклональные антитела; связывающие миостатин белки, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе специфические в отношении миостатина пептитела; специфические в отношении рецептора IL-4 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в частности таковые, которые подавляют активности, опосредованные связыванием IL-4 и/или IL-13 с рецептором; специфические в отношении рецептора-1 интерлейкина-1 («IL1-R1») антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении Ang2 антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении NGF антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении CD22 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в частности специфические в отношении CD22 человека антитела, такие как без ограничения гуманизированные и полностью человеческие антитела, в том числе без ограничения гуманизированные и полностью

человеческие моноклональные антитела, в частности, в том числе без ограничения специфические в отношении CD22 человека антитела IgG, такие как димер из гамма-цепи гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, связанной каппа-цепью гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, например, специфическое в отношении CD22 человека полностью гуманизированное антитело в виде эпратузумаба, имеющего регистрационный номер CAS 501423-23-0; специфические в отношении рецептора IGF-1 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе без ограничения антитела к IGF-1R; специфические в отношении родственного B-7 белка-1 антитела, пептитела, родственные белки и т. п. («B7RP-1», также называемый B7H2, ICOSL, B7h и CD275), в том числе без ограничения специфические в отношении B7RP полностью человеческие моноклональные антитела IgG2, в частности без ограничения полностью человеческое моноклональное антитело IgG2, которое связывает эпитоп в первом иммуноглобулиноподобном домене B7RP-1, в том числе без ограничения таковые, которые подавляют взаимодействие B7RP-1 с его природным рецептором, ICOS, на активированных Т-клетках; специфические в отношении IL-15 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., такие как, в частности, гуманизированные моноклональные антитела, в том числе без ограничения антитела к IL-15 HuMax и родственные белки, такие как, например, 146B7; специфические в отношении IFN-гамма антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения специфические в отношении IFN-гамма человека антитела, и в том числе без ограничения полностью человеческие антитела к IFN-гамма; специфические в отношении TALL-1 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., и другие специфические в отношении TALL связывающие белки; специфические в отношении паратиреоидного гормона («PTH») антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении рецептора тромбопоэтина («TPO-R») антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении фактора роста гепатоцитов («HGF») антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе таковые, которые нацеливаются на ось сигнального пути HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), такие как полностью человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор (HGF/SF); специфические в отношении TRAIL-R2 антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении Activin A антитела, пептитела, белки и т.п.; специфические в отношении TGF-бета антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении бета-амилоидного белка антитела, пептитела, родственные белки и т. п.; специфические в отношении c-Kit антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения белки, которые связывают c-Kit и/или другие рецепторы факторов стволовых клеток; специфические в отношении OX40L антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения белки, которые связывают OX40L и/или другие лиганды рецептора OX40; Activase® (алтеплаза, tPA); Aimovig® (эренумаб) Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа); Epogen® (эпоэтин альфа, или эритропоэтин); GLP-1, Avonex® (интерферон-бета-1a); Vexxar® (тозитумомаб, моноклональное антитело к CD22);

Betaseron® (интерферон-бета); Campath® (алемтузумаб, моноклональное антитело к CD52); Дунеро® (эпоэтин-дельта); Velcade® (бортезомиб); MLN0002 (mAb к $\alpha 4\beta 7$); MLN1202 (mAb к хемокиновому рецептору CCR2); Enbrel® (этанерцепт, слитые белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF); Eprex® (эпоэтин-альфа); Erbitux® (цетуксимаб, антитело к EGFR/HER1/c-ErbB-1); Evenity® (ромосозумаб) Genotropin® (соматропин, гормон роста человека); Нерсептин® (трастузумаб, mAb к рецептору HER2/neu (erbB2)); Humatrope® (соматропин, гормон роста человека); Humira® (адалимумаб); Vectibix® (панитумумаб), Xgeva® (деносумаб), Prolia® (деносумаб), Enbrel® (этанерцепт, слитые белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF), Nplate® (ромиплостим), рилотумумаб, ганитумаб, конатумумаб, бродалумаб, инсулин в растворе; Infergen® (интерферон альфакон-1); Natrecor® (несиритид; рекомбинантный натрийуретический пептид человека типа В (hBNP)); Kineret® (анакинра); Leukine® (сарграмостим, rhuGM-CSF); LymphoCide® (эпратузумаб, mAb к CD22); Benlysta™ (лимфостат-В, белимуаб, mAb к BlyS); Metalyse® (тенектеплаза, аналог t-PA); Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета); Mylotarg® (гемтузумаб озогамидин); Raptiva® (эфализумаб); Cimzia® (цертолизумаб пегол, CDP 870); Soliris™ (экулизумаб); пекселизумаб (антитело к компоненту C5 системы комплемента); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ранибизумаб); Panorex® (17-1A, эдреколомаб); Trabio® (лерделимуаб); TheraCim hR3 (нимотузумаб); Omnitarg (пертузумаб, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (визилизумаб); кантузумаб мертансин (huC242-DM1); NeoRecormon® (эпоэтин-бета); Neumega® (опрелвекин, интерлейкин-11 человека); Orthoclone OKT3® (муромонаб-CD3, моноклональное антитело к CD3); Procrit® (эпоэтин-альфа); Remicade® (инфликсимаб, моноклональное антитело к TNF α); Reopro® (абциксимаб, моноклональное антитело к рецептору GP IIb/IIIa); Actemra® (mAb к рецептору IL6); Avastin® (бевацизумаб), HuMax-CD4 (занолимумаб); Rituxan® (ритуксимаб, mAb к CD20); Tarceva® (эрлотиниб); Roferon-A®-(интерферон альфа-2a); Simulect® (базиликсимаб); Prexige® (люмиракоксиб); Synagis® (паливизумаб); 146B7-CHO (антитело к IL15, см. патент США № 7153507); Tysabri® (натализумаб, mAb к интегрину $\alpha 4$); Valortim® (MDX-1303, mAb к защитному антигену B. anthracis); ABthrax™; Xolair® (омализумаб); ETI211 (mAb к MRSA); ловушка IL-1 (Fc-часть IgG1 человека и внеклеточные домены обоих компонентов рецептора IL-1 (рецептора типа I и вспомогательного белка рецептора)); ловушка VEGF (Ig-домены VEGFR1, слитые с Fc IgG1); Zenarax® (даклизумаб); Zenarax® (даклизумаб, mAb к IL-2R α); Zevalin® (ибритутомаб тиуксетан); Zetia® (эзетимиб); Oregancia® (атацицепт, TACI-Ig); моноклональное антитело к CD80 (галиксимаб); mAb к CD23 (лумиликсимаб); BR2-Fc (слитый белок huBR3/huFc, антагонист растворимого BAFF); CNTO 148 (голимумаб, mAb к TNF α); HGS-ETR1 (мапатумумаб; mAb к TRAIL-рецептору 1 человека); HuMax-CD20 (окрелизумаб, mAb к CD20 человека); HuMax-EGFR (залутумумаб); M200 (волоциксимаб, mAb к интегрину $\alpha 5\beta 1$); MDX-010 (ипилимуаб, mAb к CTLA-4 и VEGFR-1 (IMC-18F1); mAb к BR3; mAb к токсину А и токсину В C. difficile C, MDX-066 (CDA-1) и MDX-1388); конъюгаты dsFv к CD22-PE38 (CAT-3888 и CAT-8015); mAb к CD25 (HuMax-TAC); mAb к

CD3 (NI-0401); адекватумумаб; mAb к CD30 (MDX-060); MDX-1333 (антитело к IFNAR); mAb к CD38 (HuMax CD38); mAb к CD40L; mAb к Cripto; антитело к CTGF, применяемое при идиопатическом легочном фиброзе в исследовании фазы I (FG-3019) от Fibrogen; mAb к CTLA4; mAb к эотаксину-1 (CAT-213); mAb к FGF8; mAb к ганглиозиду GD2; mAb к ганглиозиду GM2; mAb к GDF-8 человека (MYO-029); mAb к рецептору GM-CSF (CAM-3001); mAb к HepC (HuMax HepC); mAb к IFN α (MEDI-545, MDX-1103); mAb к IGF1R; mAb к IGF-1R (HuMax-Inflam); mAb к IL12 (ABT-874); mAb к IL12/IL23 (CNTO 1275); mAb к IL13 (CAT-354); mAb к IL2Ra (HuMax-TAC); mAb к рецептору IL5; mAb к рецепторам интегринов (MDX-018, CNTO 95); mAb к IP10, применяемое при язвенном колите (MDX-1100); BMS-66513; mAb к рецептору маннозы/hCG β (MDX-1307); конъюгат dsFv к мезотелине-PE38 (CAT-5001); mAb к PD1 (MDX-1106 (ONO-4538)); антитело к PDGFR α (IMC-3G3); mAb к TGF β (GC-1008); mAb к TRAIL-рецептору-2 человека (HGS-ETR2); mAb к TWEAK; mAb к VEGFR/Flt-1; mAb к ZP3 (HuMax-ZP3).

[00162] В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства может содержать или использоваться с антителом к склеростину, таким как без ограничения ромосозумаб, блосозумаб или BPS 804 (Novartis), и в других вариантах осуществления моноклональное антитело (IgG), которое связывает пропротеиновую конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9). Такие специфические в отношении PCSK9 антитела включают без ограничения Repatha® (эволокумаб) и Praluent® (алирокумаб). В других вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства может содержать или использоваться с рилотумумабом, биксаломером, требананибом, ганитумабом, конатумумабом, мотесаниба дифосфатом, бродалумабом, видупипрантом или панитумумабом. В некоторых вариантах осуществления резервуар устройства доставки лекарственного средства может быть заполнен IMLYGIC® (талимоген лагерпарепвек) или другим онколитическим HSV для лечения меланомы или других типов рака, включая без ограничения OncoVEXGALV/CD; OrienX010; G207, 1716; NV1020; NV12023; NV1034; и NV1042, или устройство может использоваться с ними. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства может содержать или может использоваться с эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), такими как без ограничения TIMP-3. Антитела, оказывающие антагонистическое действие на рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) человека, такие как без ограничения эренумаб и молекулы биспецифического антитела, которые нацеливаются на рецептор CGRP и другие мишени, связанные с развитием головной боли, также могут быть доставлены устройством доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению. Дополнительно антитела, представляющие собой биспецифический активатор, привлекающий Т-клетки (BiTE®), такие как без ограничения BLINCYTO® (блинатумомаб), могут использоваться в устройстве или с устройством доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства может содержать или использоваться с высокомолекулярным агонистом APJ,

таким как без ограничения апеллин или его аналоги. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество антитела к тимусному стромальному лимфопозтину (TSLP) или рецептору TSLP используется в устройстве или с устройством доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

[00163] Хотя устройства доставки лекарственного средства, узлы, компоненты, подсистемы и способы были описаны посредством приведенных в качестве примера вариантов осуществления, они не ограничены ими. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и оно не описывает каждый возможный вариант осуществления настоящего изобретения. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием либо современной технологии, либо технологии, разработанной после даты подачи настоящего патента, которые, тем не менее, находятся в пределах формулы изобретения, определяющей объем изобретения (изобретений), описанного (описанных) в настоящем документе.

[00164] Специалисты в данной области техники поймут, что многочисленный ряд модификаций, изменений и комбинаций может быть выполнен применительно к описанным выше вариантам осуществления без отступления от сущности и объема изобретения (изобретений), раскрытого (раскрытых) в настоящем документе, и что такие модификации, изменения и комбинации необходимо рассматривать как попадающие в объем идеи (идей) настоящего изобретения.

[00165] Дополнительные рассуждения

[00166] Хотя в раскрытии настоящего 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.

[00167] Следующие дополнительные рассуждения применимы к представленному ранее обсуждению. По всему данному описанию во множественных экземплярах могут быть реализованы компоненты, 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 проиллюстрированном порядке. Структуры и функциональные возможности, представленные как отдельные компоненты в примерных 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 настоящем документе объекта изобретения.

[00168] Дополнительно определенные варианты осуществления описаны в настоящем документе как содержащие логические элементы или ряд процедур, подпроцедур, приложений или команд. Они могут составлять либо программное обеспечение (например, код, реализованный на считываемом машиной 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 примерных 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 сконфигурированы посредством программного обеспечения (например, приложения или части приложения) как модуль аппаратного обеспечения, который работает для выполнения определенных операций, как описано в настоящем документе.

[00169] 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.

[00170] 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 настоящем 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, сконфигурированный с использованием 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.

[00171] Используемый в настоящем документе термин «соединенный с» не требует прямого соединения или присоединения, таким образом два элемента могут быть «соединены» друг с другом посредством одного или нескольких промежуточных компонентов или других элементов, таких как электронная шина, электрическая проводка, механический компонент или другое подобное опосредованное присоединение.

[00172] 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 ресурса (например, совокупности информации).

[00173] Различные операции примерных способов, описанных в настоящем документе, могут быть выполнены по меньшей мере частично одним или несколькими процессорами, которые временно сконфигурированы (например, посредством программного обеспечения) или постоянно сконфигурированы для выполнения соответствующих операций. Будучи сконфигурированными 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 настоящем документе, могут в некоторых примерных вариантах осуществления предусматривать реализованные процессорами модули.

[00174] Аналогично способы или процедуры, описанные в настоящем 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 примерных 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.

[00175] 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 примерных 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.

[00176] 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.

[00177] 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.

[00178] 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 настоящем документе, направлены на усовершенствование компьютерных функциональных возможностей и усовершенствуют функционирование стандартных компьютеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Конфигурируемый ручной биологический анализатор для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, причем конфигурируемый ручной биологический анализатор содержит:

первый корпус, приспособленный для ручного управления;
первый сканер, удерживаемый первым корпусом;
первый процессор, соединенный с возможностью связи с первым сканером; и
первое компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи с первым процессором,

при этом первое компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для исполнения на первом процессоре, причем первый процессор сконфигурирован для (1) приема первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах,

при этом конфигурация модели биологической классификации дополнительно содержит спектральный алгоритм предварительной обработки, причем первый процессор сконфигурирован для исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах, когда первый процессор принимает первый набор данных о рамановских спектрах, и

при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

2. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что конфигурация модели биологической классификации выполнена с возможностью передачи в электронной форме на второй конфигурируемый ручной биологический анализатор, причем второй конфигурируемый ручной биологический анализатор содержит:

второй корпус, приспособленный для ручного управления;
второй сканер, соединенный со вторым корпусом;
второй процессор, соединенный с возможностью связи со вторым сканером; и
второе компьютерное запоминающее устройство, соединенное с возможностью связи со вторым процессором,

при этом второе компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации, при этом модель биологической классификации сконфигурирована для исполнения на втором процессоре, причем второй процессор сконфигурирован для (1) приема второго набора данных о рамановских спектрах, характеризующего второй образец биологического продукта, отсканированный вторым сканером, и (2) идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе второго набора данных о рамановских спектрах,

при этом второй образец биологического продукта представляет собой новый образец указанного типа биологического продукта.

3. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что спектральное отклонение представляет собой спектральное отклонение от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах одного или нескольких соответствующих других ручных биологических анализаторов, причем каждый из одного или нескольких других наборов данных о рамановских спектрах представляет тип биологического продукта, и

при этом спектральный алгоритм предварительной обработки сконфигурирован для уменьшения спектрального отклонения от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах.

4. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 3, отличающийся тем, что спектральный алгоритм предварительной обработки включает:

применение производного преобразования к первому набору данных о рамановских спектрах для создания модифицированного набора данных о рамановских спектрах,

выравнивание модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и

нормализацию модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси интенсивности рамановского рассеяния.

5. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 4, отличающийся тем, что производное преобразование включает определение рамановских средневзвешенных значений последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и определение соответствующих производных тех рамановских средневзвешенных значений по оси смещения частоты при рамановском рассеянии.

6. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что компонента классификации выбрана для уменьшения обоих из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации и (2) значения итогового соответствия

модели биологической классификации.

7. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что модель биологической классификации дополнительно содержит вторую компоненту классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации и второй компоненты классификации.

8. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что модель биологической классификации реализована как модель анализа главных компонент (РСА).

9. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 8, отличающийся тем, что компонента классификации представляет собой первую главную компоненту модели РСА.

10. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что компьютерное запоминающее устройство сконфигурировано для загрузки новой модели биологической классификации, причем новая модель биологической классификации содержит обновленную компоненту классификации.

11. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что конфигурация модели биологической классификации реализована в формате расширяемого языка разметки (XML).

12. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что тип биологического продукта представляет собой терапевтический продукт.

13. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что тип биологического продукта идентифицирован посредством модели биологической классификации во время изготовления биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта.

14. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что модель биологической классификации сконфигурирована для отличия на основе компоненты классификации первого образца биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта, от другого образца биологического продукта, имеющего другой тип биологического продукта.

15. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 14, отличающийся тем, что каждый из указанного типа биологического продукта и другого типа биологического продукта имеет отличные локализованные признаки в одном и том же или подобном диапазоне рамановских спектров.

16. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации, когда остаточная ошибка Q или значение итогового соответствия удовлетворяет пороговому значению.

17. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 16, отличающийся тем, что модель биологической классификации выводит определение пропуска/непропуска на основе порогового значения.

18. Конфигурируемый ручной биологический анализатор по п. 1, отличающийся тем, что модель биологической классификации создана удаленным процессором, находящимся на удалении от конфигурируемого ручного биологического анализатора.

19. Способ биологической аналитики для идентификации биологических продуктов на основе рамановской спектроскопии, причем способ биологической аналитики включает:

загрузку на первое компьютерное запоминающее устройство первого конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего первый процессор и первый сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации;

прием моделью биологической классификации первого набора данных о рамановских спектрах, характеризующего первый образец биологического продукта, отсканированный первым сканером;

исполнение спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения первого набора данных о рамановских спектрах; и

идентификацию посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе первого набора данных о рамановских спектрах,

при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации конфигурируют для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

20.. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что конфигурацию модели биологической классификации выполняют с возможностью передачи в электронной форме на второй конфигурируемый ручной биологический анализатор, причем способ биологической аналитики дополнительно включает:

загрузку на второе компьютерное запоминающее устройство второго конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего второй процессор и второй сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации;

прием моделью биологической классификации второго набора данных о рамановских спектрах, характеризующего второй образец биологического продукта, отсканированный вторым сканером;

исполнение спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения второго спектрального отклонения второго набора данных о рамановских спектрах; и

идентификацию посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе второго набора данных о рамановских спектрах,

при этом второй образец биологического продукта представляет собой новый образец указанного типа биологического продукта.

21. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что спектральное отклонение представляет собой спектральное отклонение от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах одного или нескольких соответствующих других ручных биологических анализаторов, причем каждый из одного или нескольких других наборов данных о рамановских спектрах представляет тип биологического продукта, и

при этом спектральный алгоритм предварительной обработки конфигурируют для уменьшения спектрального отклонения от анализатора к анализатору между первым набором данных о рамановских спектрах и одним или несколькими другими наборами данных о рамановских спектрах.

22. Способ биологической аналитики по п. 21, отличающийся тем, что спектральный алгоритм предварительной обработки включает:

применение производного преобразования к первому набору данных о рамановских спектрах для создания модифицированного набора данных о рамановских спектрах,

выравнивание модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и

нормализацию модифицированного набора данных о рамановских спектрах по оси интенсивности рамановского рассеяния.

23. Способ биологической аналитики по п. 22, отличающийся тем, что производное преобразование включает определение рамановских средневзвешенных значений последовательных групп из 11-15 значений смещения частоты при рамановском рассеянии по оси смещения частоты при рамановском рассеянии и определение соответствующих производных тех рамановских средневзвешенных значений по оси смещения частоты при рамановском рассеянии.

24. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что компоненту классификации выбирают для уменьшения обеих из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации и (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации.

25. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что модель биологической классификации дополнительно содержит вторую компоненту классификации, причем модель биологической классификации конфигурируют для

идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации и второй компоненты классификации.

26. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что модель биологической классификации реализуют как модель анализа главных компонент (РСА).

27. Способ биологической аналитики по п. 26, отличающийся тем, что компонента классификации представляет собой первую главную компоненту модели РСА.

28. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что первое компьютерное запоминающее устройство конфигурируют для загрузки новой модели биологической классификации, причем новая модель биологической классификации содержит обновленную компоненту классификации.

29. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что конфигурацию модели биологической классификации реализуют в формате расширяемого языка разметки (XML).

30. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что тип биологического продукта представляет собой терапевтический продукт.

31. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что тип биологического продукта идентифицируют посредством модели биологической классификации во время изготовления биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта.

32. Способ биологической аналитики по п. 19, при этом модель биологической классификации конфигурируют для отличия на основе компоненты классификации первого образца биологического продукта, имеющего указанный тип биологического продукта, от другого образца биологического продукта, имеющего другой тип биологического продукта.

33. Способ биологической аналитики по п. 32, отличающийся тем, что каждый из указанного типа биологического продукта и другого типа биологического продукта имеет одинаковый или подобный диапазон рамановских спектров.

34. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что модель биологической классификации конфигурируют для идентификации типа биологического продукта первого образца биологического продукта на основе компоненты классификации, когда остаточная ошибка Q или значение итогового соответствия удовлетворяет пороговому значению.

35. Способ биологической аналитики по п. 34, отличающийся тем, что модель биологической классификации выводит определение пропуска/непропуска на основе порогового значения.

36. Способ биологической аналитики по п. 19, отличающийся тем, что модель биологической классификации создают с помощью удаленного процессора, находящегося на удалении от конфигурируемого ручного биологического анализатора.

37. Материальный энергонезависимый считываемый компьютером носитель, хранящий команды для идентификации биологических продуктов на основе рамановской

спектроскопии, которые при исполнении одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора обеспечивают осуществление одним или несколькими процессорами конфигурируемого ручного биологического анализатора:

загрузки на компьютерное запоминающее устройство конфигурируемого ручного биологического анализатора, имеющего сканер, конфигурации модели биологической классификации, причем конфигурация модели биологической классификации содержит модель биологической классификации;

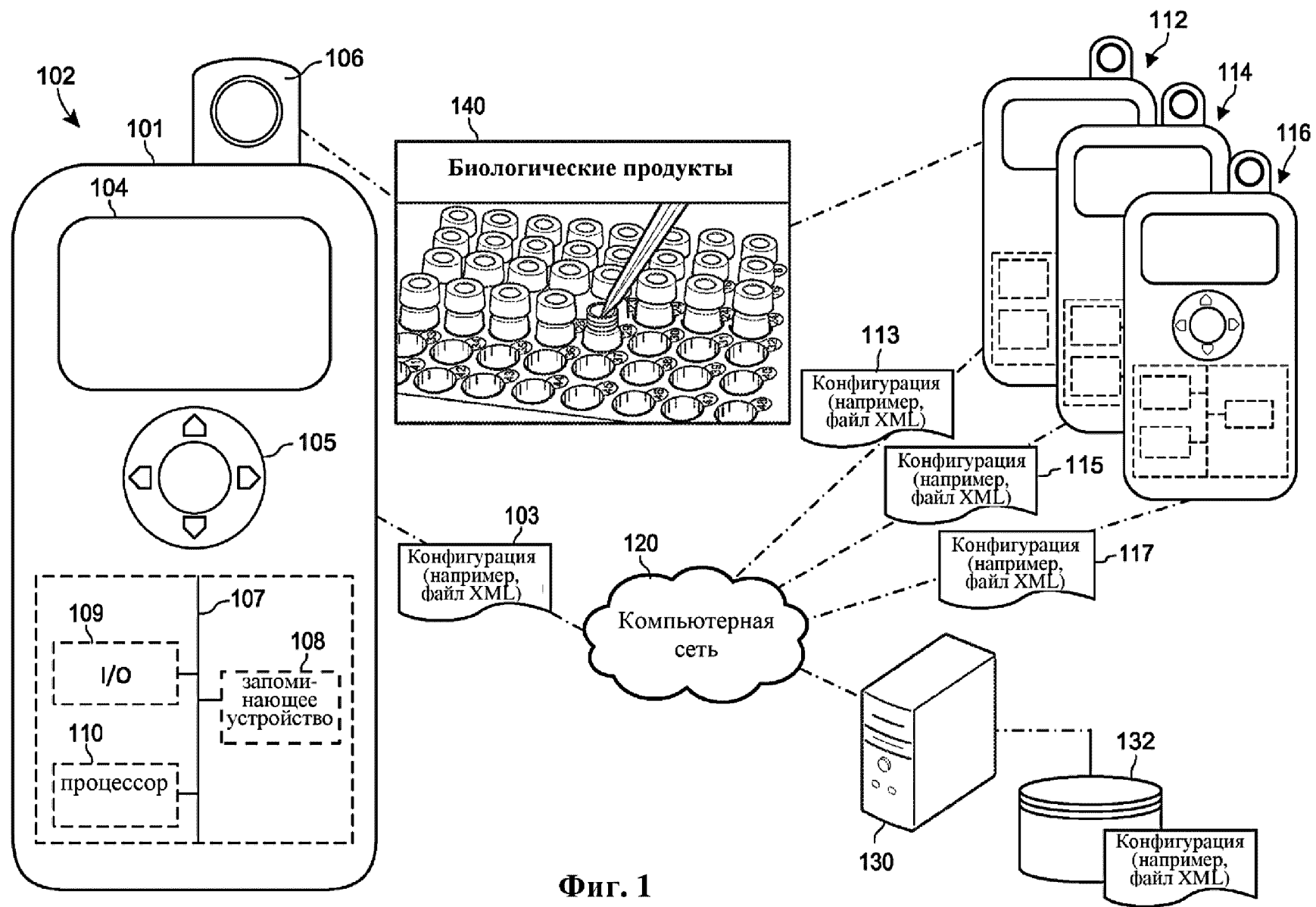
приема моделью биологической классификации набора данных о рамановских спектрах, характеризующего образец биологического продукта, отсканированный сканером;

исполнения спектрального алгоритма предварительной обработки модели биологической классификации для уменьшения спектрального отклонения набора данных о рамановских спектрах; и

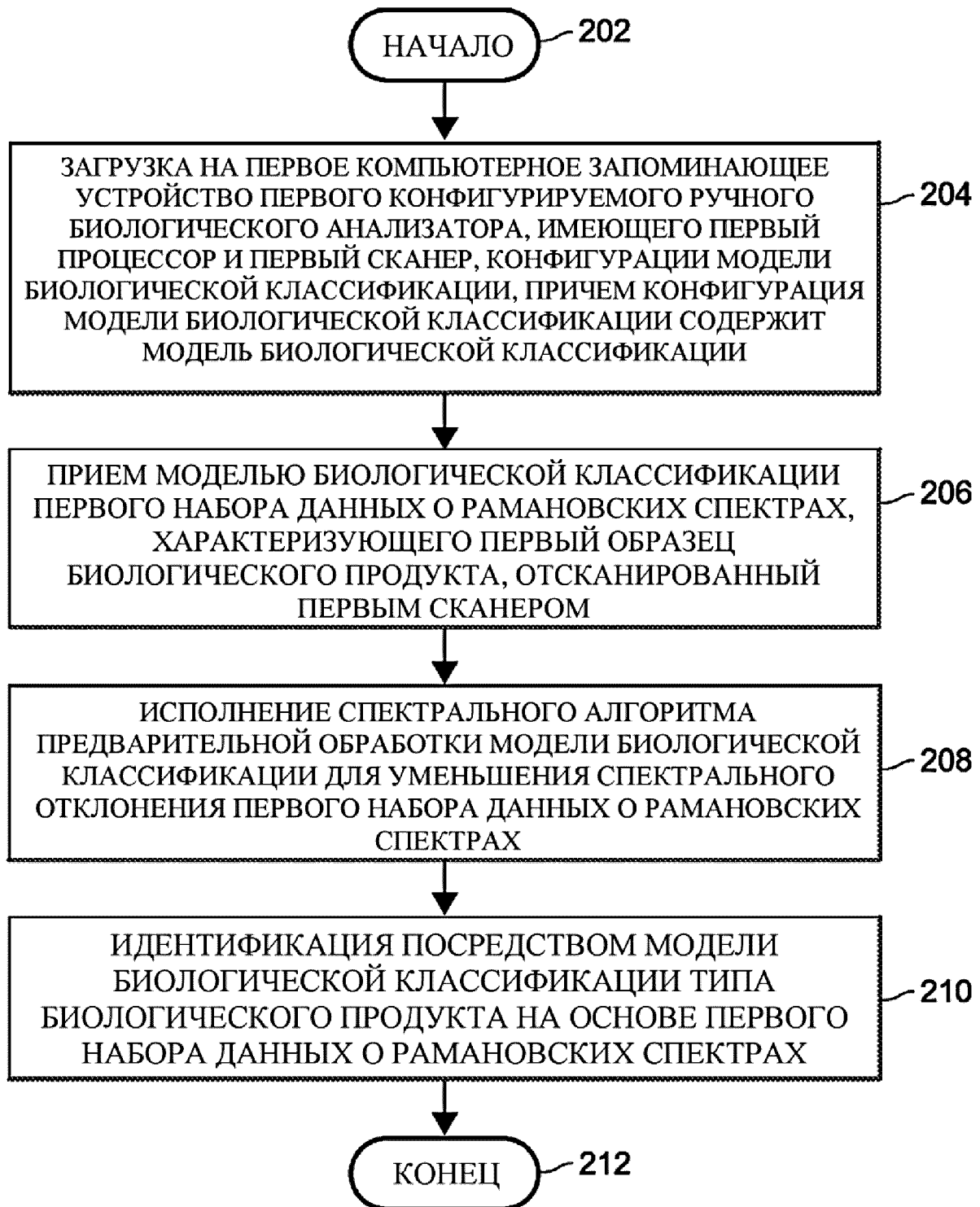
идентификации посредством модели биологической классификации типа биологического продукта на основе набора данных о рамановских спектрах,

при этом модель биологической классификации содержит компоненту классификации, выбранную для уменьшения по меньшей мере одного из (1) остаточной ошибки Q модели биологической классификации или (2) значения итогового соответствия модели биологической классификации, причем модель биологической классификации сконфигурирована для идентификации типа биологического продукта образца биологического продукта на основе компоненты классификации.

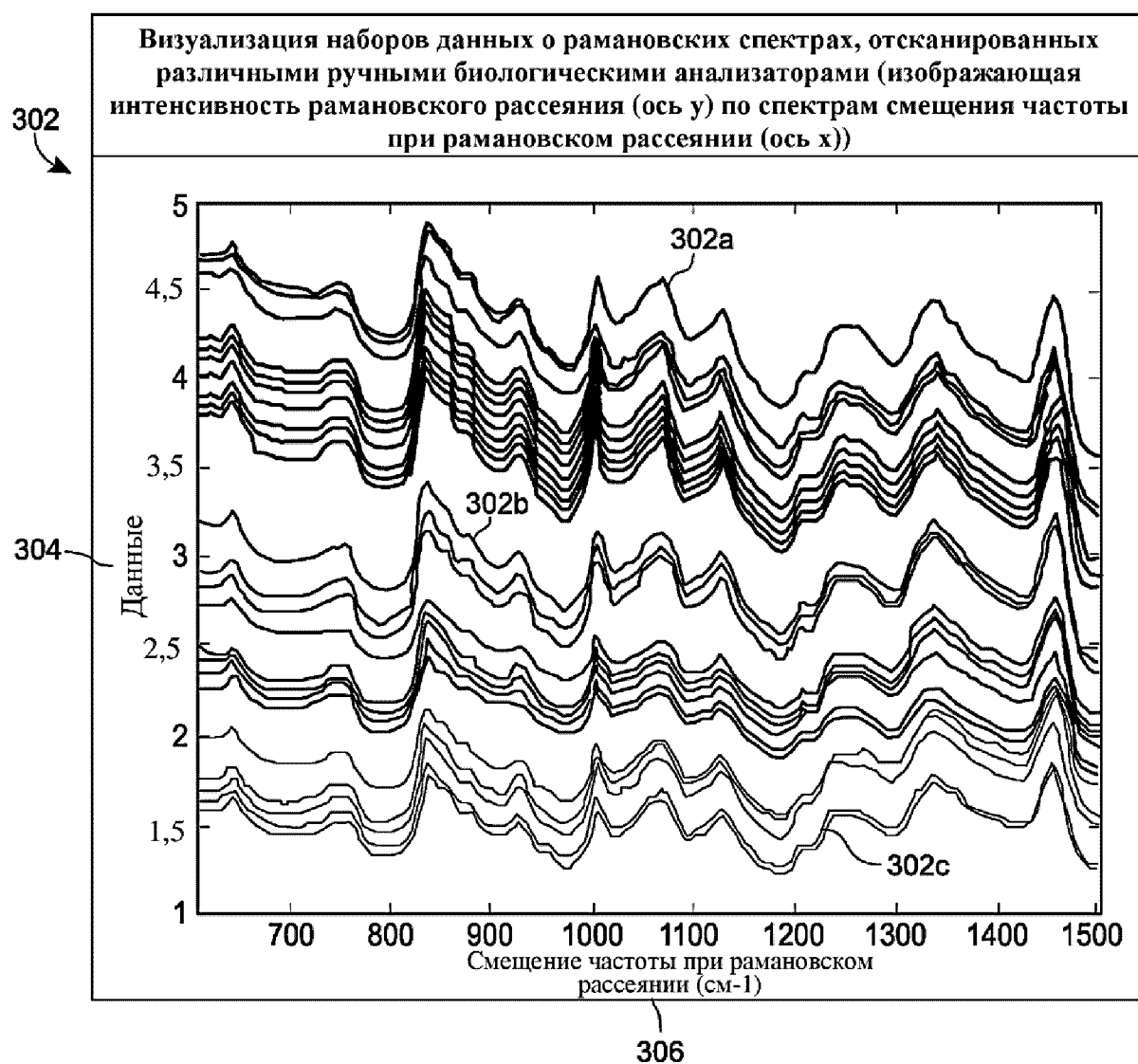
По доверенности



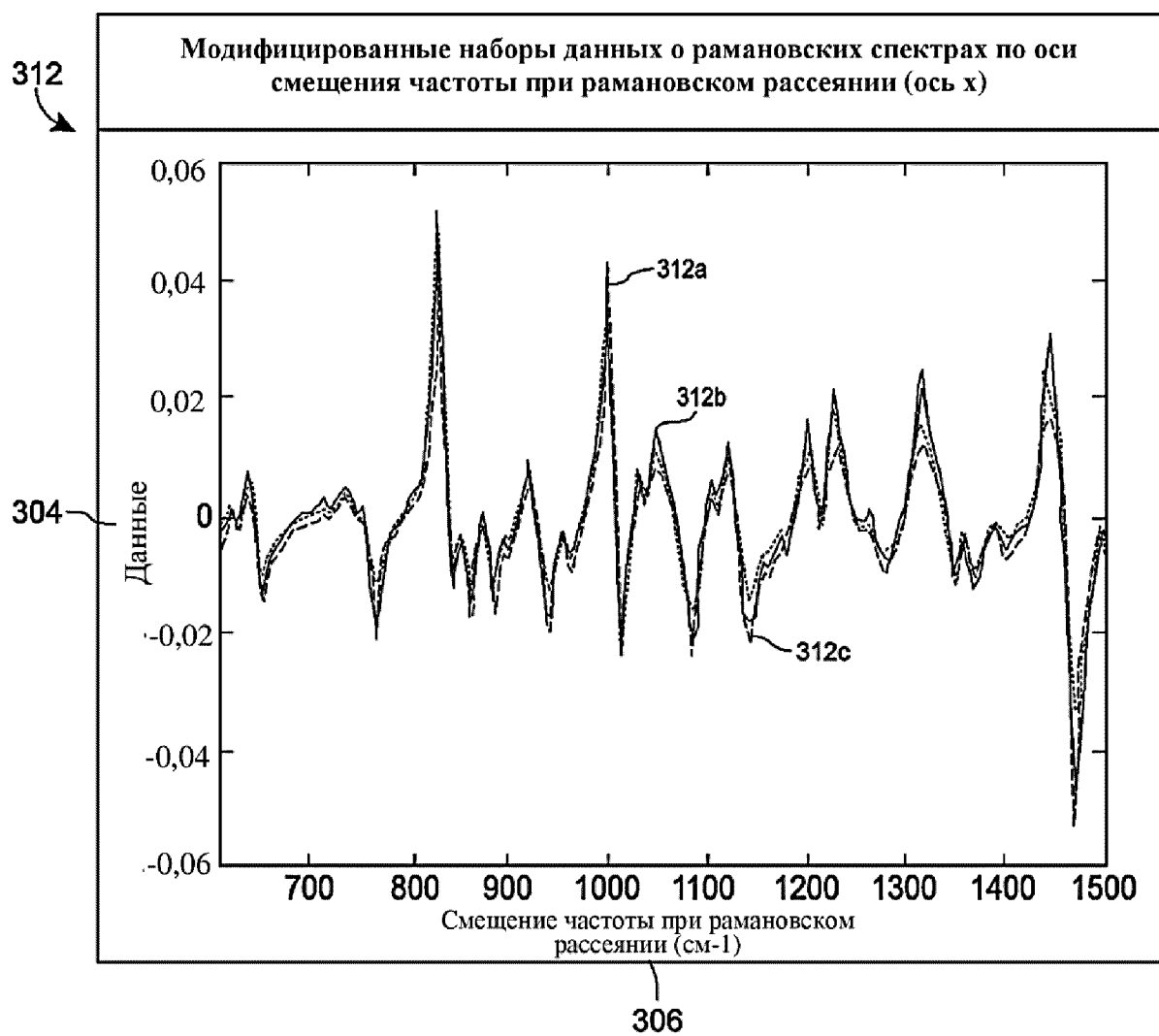
Фиг. 1



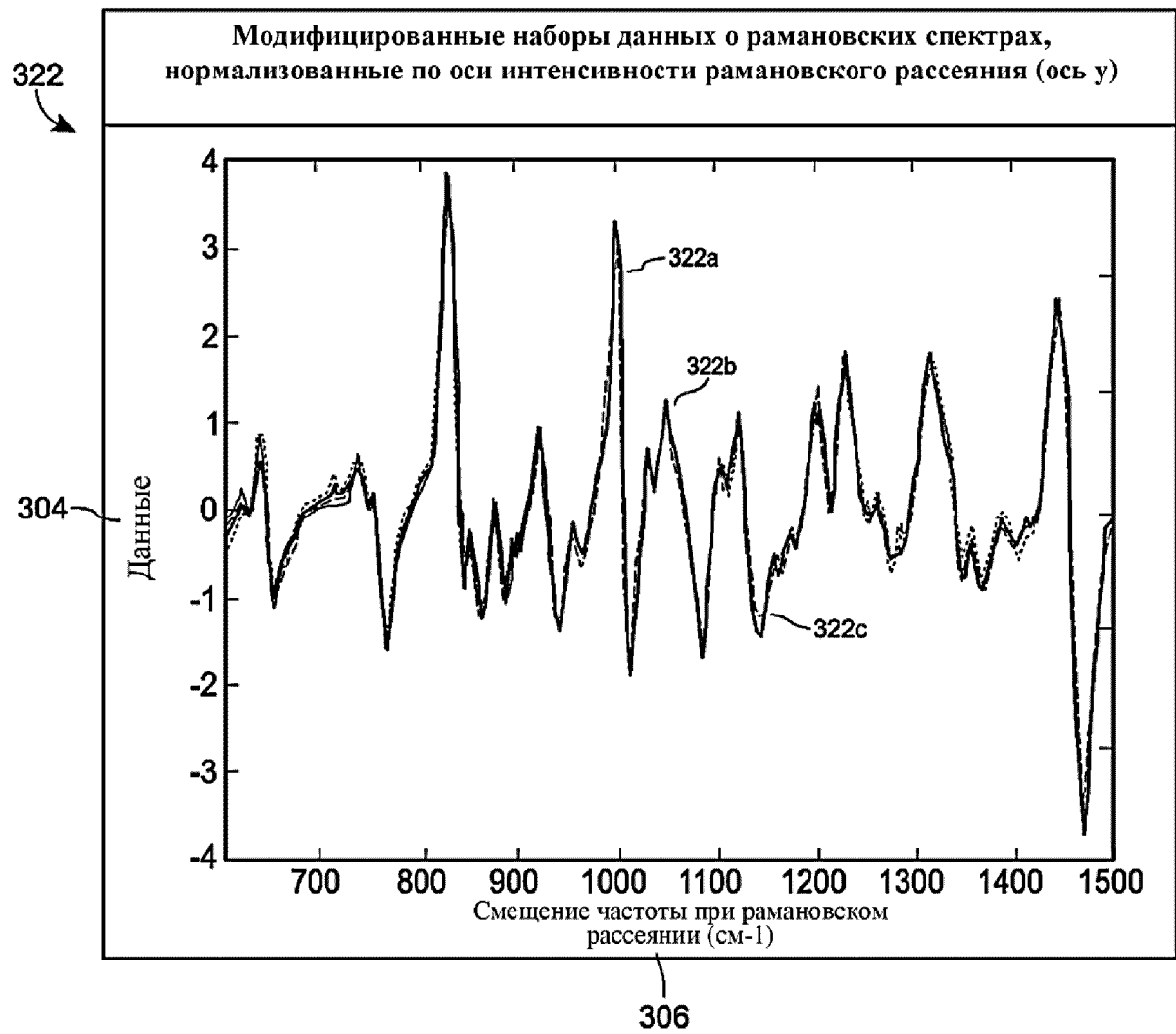
Фиг. 2



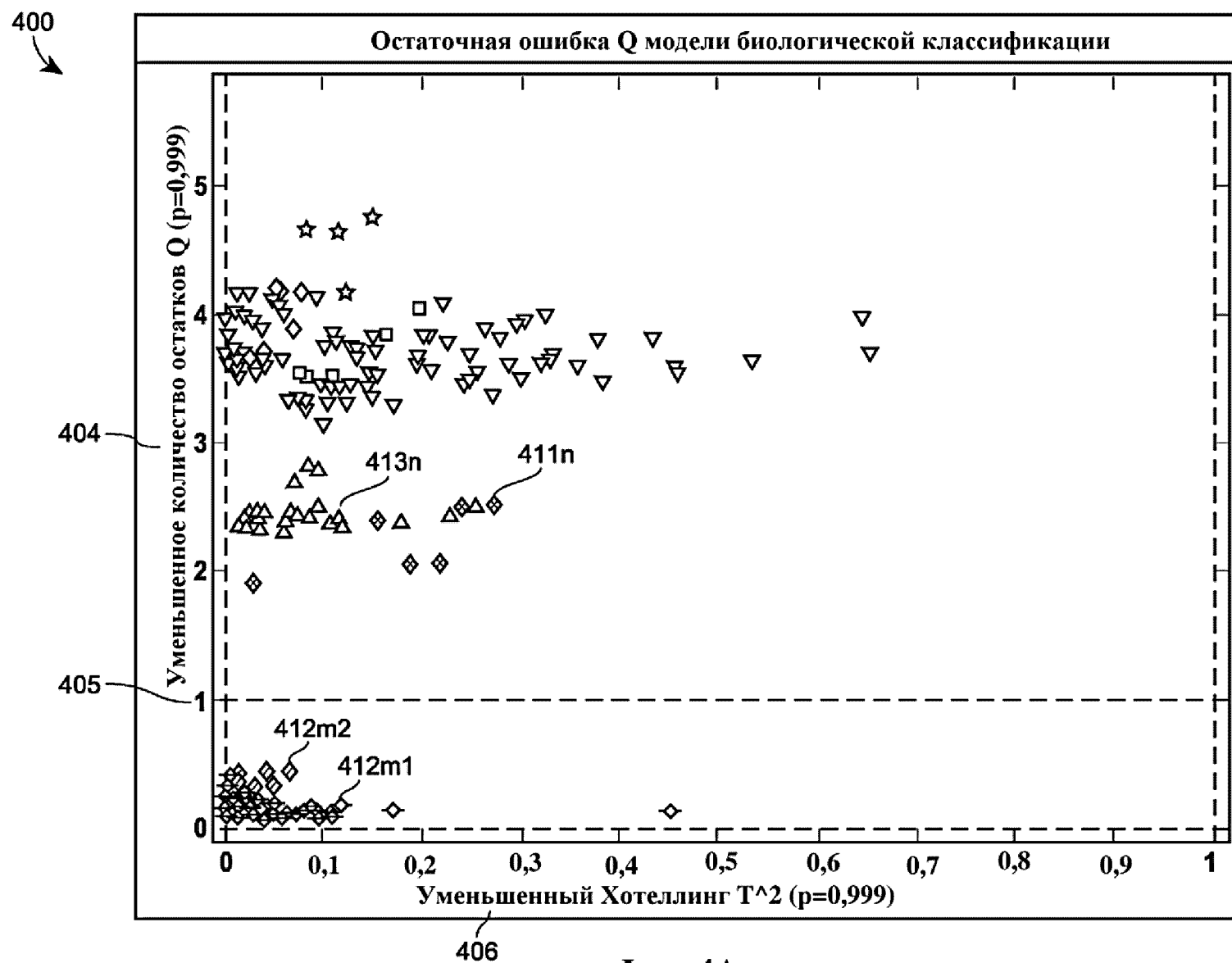
Фиг. 3А



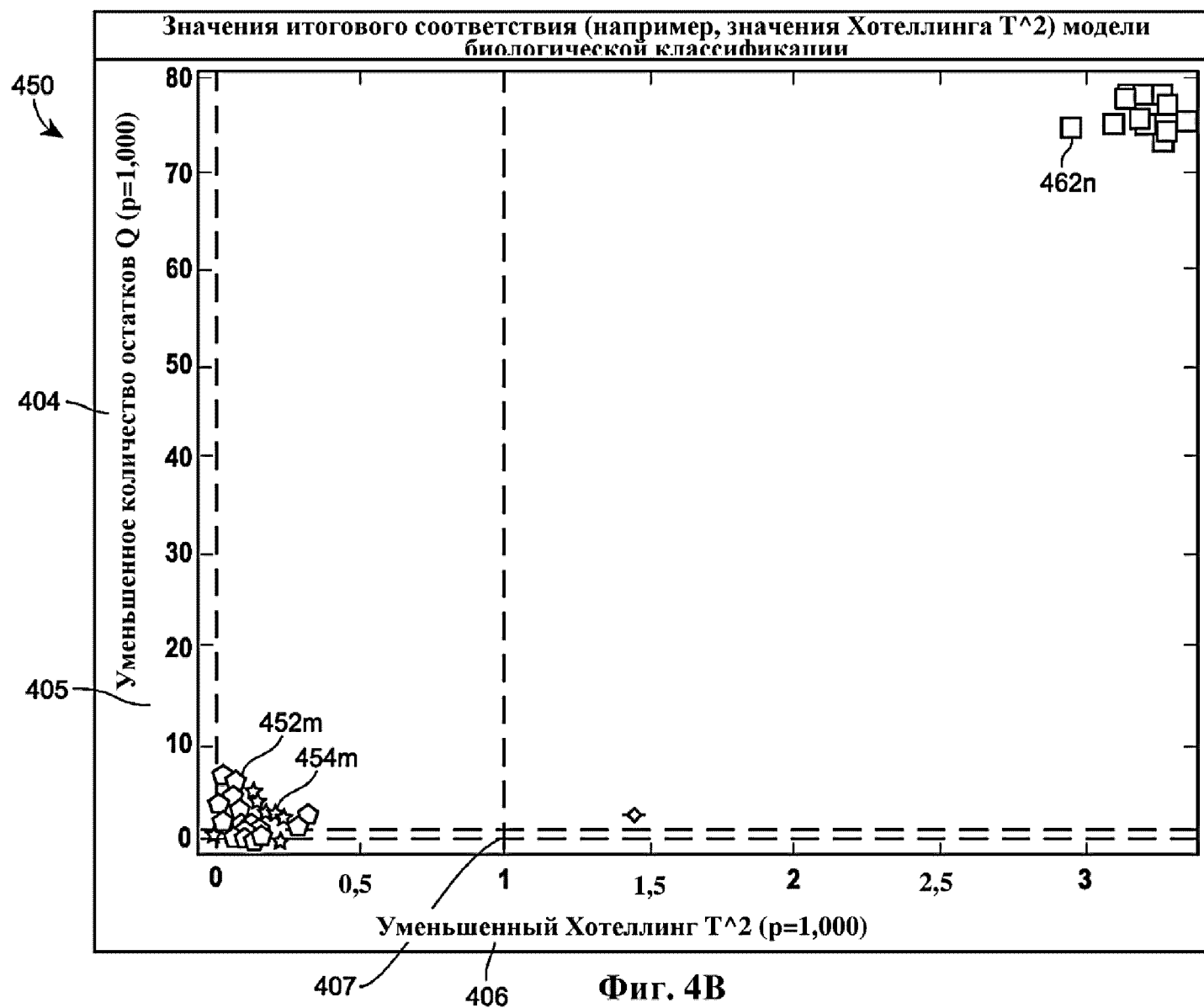
Фиг. 3В

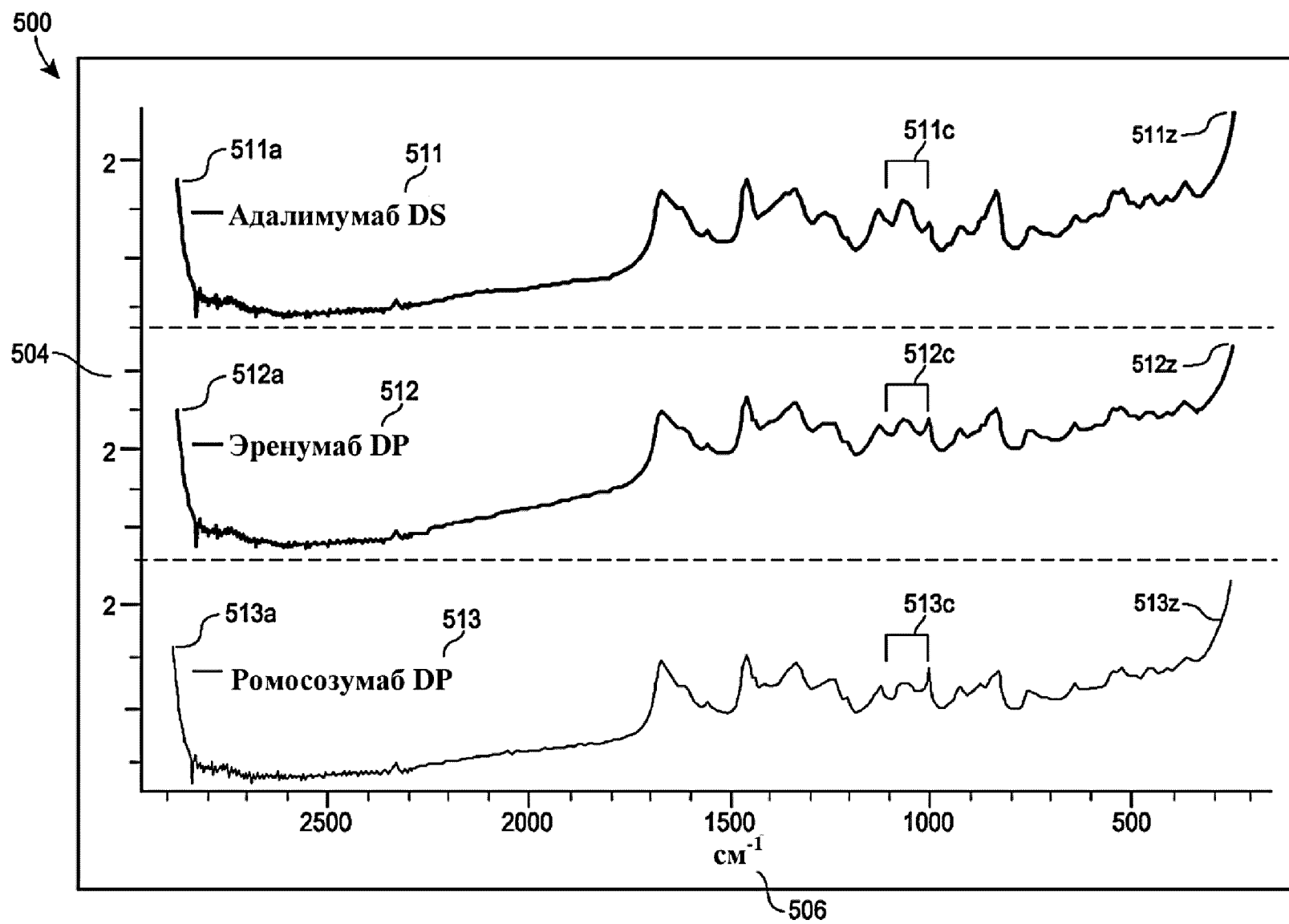


Фиг. 3С



Фиг. 4А





Фиг. 5

```

1  Code Section 1
2  <?xml version="1.0"?>
3  <model>
4  <modeltype class="string">PCA</modeltype>
5  ...
6
7  Code Section 2
8  <sr>Included: [ 1-293 ] [ 269-962 ] </sr>
9  <sr>Included (in axis units): [ 1-1041 ] [ 598.4-1499.3 ] </sr>
10 <sr>Preprocessing: 1st Derivative (order: 2,window: 21 pt, incl only, tails:
11 polyinterp), SNV, Mean Center </sr>
12 <sr>Num. PCs: 1 </sr>
13 <sr>Algorithm: SVD </sr>
14 ...
15
16 Code Section 3
17 <datasource class="cell" size="[1,1]">
18 <name class="string">Multiple SPC Files</name>
19 <type class="string">data</type>
20 <date class="numeric" size="[1,6]">2019,4,10,11,10,37.844</date>
21 <moddate class="numeric" size="[1,6]">2019,4,18,9,53,48.384</moddate>
22 <size class="numeric" size="[1,2]">293,2020</size>
23 <include_size class="numeric" size="[1,2]">293,694</include_size>
24 <description class="string">
25 <sr>Run-rowagner-20170525-154858 </sr>
26 <sr>Run-ravaklan-20170602-082421 </sr><sr>
27 <sr>Run-ravakian-20170622-093536 </sr><sr>
28 ...
29
30 Code Section 4
31 <script class="string">
32 <sr>cv = cols(x,c1); </sr>
33 <sr>cv = times(cv,c0); </sr>
34 <sr>cv = plus(cv,c1); </sr>
35 <sr>xsum = mtimes(cv,xsum); </sr>
36 <sr>dg1 = mtimes(cv,dg1); </sr>
37 <sr>dg2 = mtimes(cv,dg2); </sr>
38 <sr>dg3 = mtimes(cv,dg3); </sr>
39 <sr>dg4 = mtimes(cv,dg4); </sr>
40 <sr>dg5 = mtimes(cv,dg5); </sr>
41 <sr>dg6 = mtimes(cv,dg6); </sr>
42 <sr>dg7 = mtimes(cv,dg7); </sr>
43 <sr>dg8 = mtimes(cv,dg8); </sr>
44 <sr>dg9 = mtimes(cv,dg9); </sr>
45 <sr>dg10 = mtimes(cv,dg10); </sr>
46 ...

```

Фиг. 6А

47 **Code Section 5**

```

48 <step>
49 <description class="string">Apply SNV</description>
50 <constants>
51 <offset class="numeric" size = "[1,1]">0</offset>
52 <m class="numeric" size = "[1,1]">694</m>
53 <A class="numeric" size = "[694,1]">1; 1; 1; 1; 1; ...</A>
54 <At class="numeric" size = "[1,694]">1, 1, 1, 1, 1, ...</At>
55 <c2 class="numeric" size = "[1,1]">2</c2>
56 <c05 class="numeric" size = "[1,1]">0.5</c05>
57 <c1 class="numeric" size = "[1,1]">1</c1>
58 </constants>
59 <script class="string">
60 <sr>b = mtimes(x,A); </sr>
61 <sr>b = rdivide(b,m); </sr>
62 <sr>b = mtimes(b,At); </sr>
63 <sr>x = minus(x,b); </sr>
64 <sr>x2 = power(x,c2); </sr>
65 <sr>x2 = mtimes(x2,A); </sr>
66 <sr>m2 = minus(m,c1); </sr>
67 <sr>x2 = rdivide(x2,m2); </sr>
68 <sr>x2 = power (x2,c05); </sr>
69 <sr>x2 = plus (x2,offset); </sr>
70 <sr>x2 = mtimes(x2,At); </sr>
71 <sr>x = rdivide (x,x2); </sr>
72 </script>
73 </step>
74 ...

```

76 **Code Section 6**

```

77 <step>
78 <sequence class= "numeric" size="[1,1]">4</sequence>
79 <description class= "string"> Apply Mean Center</description>
80 <constants><m class="numeric" size="[1,694]">-0.686540905996,-
81 0.65403111506,-0.654254215746,-0.652271026855,-0.6342816221, ... </m>
82 <c1 class="numeric" size = "[1,1]">1</c1><c0 class="numeric"
83 size = "[1,1]">0</c0></constants>
84 <script class="string">
85 <sr>cv = cols(x,c1); </sr>
86 <sr>cv = times(cv,c0); </sr>
87 <sr>cv = plus(cv,c1); </sr>
88 <sr>m = mtimes(cv,m); </sr>
89 <sr>x = minus(x,m); </sr>
90 </script>
91 </step>
92 ...

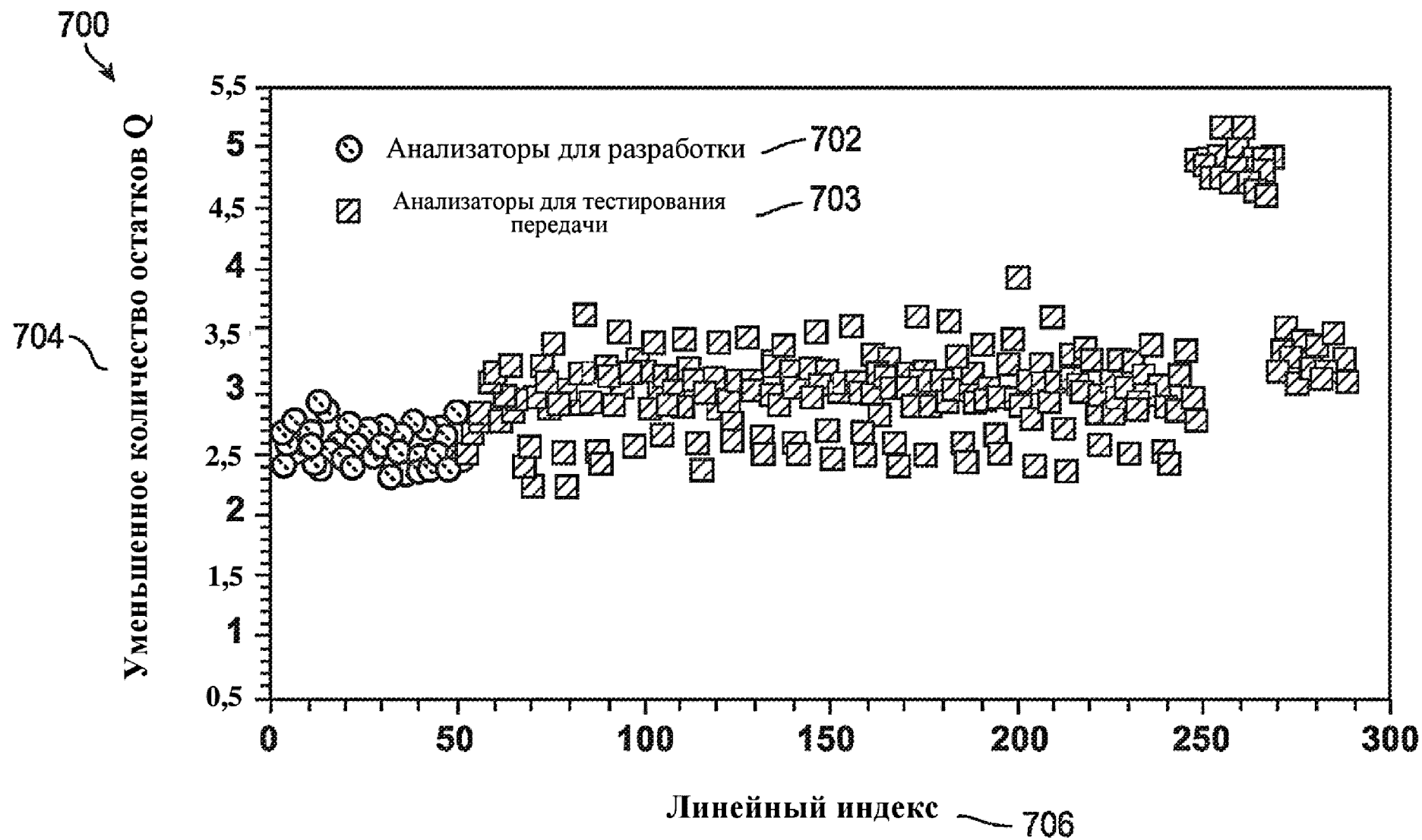
```

```

93  Code Section 7
94  <step>
95  <description class="string"> PCA Prediction</description>
96  <constants>
97  <loads class="numeric" size="[694,1]"> 0.152768287233; 0.126914743232;
98  0.115169496652; 0.0935524251239; 0.0677159234539; ... </loads>
99  ...
100
101  <script class="string">
102  <sr>scores = mtimes(x,loads); </sr>
103  <sr>Tcon= mtimes(scores,tconbasis); </sr>
104  <sr>loads = transpose(loads); </sr>
105  <sr>Xhat = mtimes(scores,loads); </sr>
106  <sr>Qcon = minus(x,Xhat); </sr>
107  <sr>temp = power(Tcon,c2); </sr>
108  <sr>T2 = mtimes(temp,sum); </sr>
109  <sr>T2 = rdivide(T2,tsqlim); </sr>
110  <sr>temp = power(Qcon,c2); </sr>
111  <sr>Q = mtimes(temp,sum); </sr>
112  <sr>Q = rdivide(Q,reslim); </sr>
113  </script>
114  </step>
115  ...

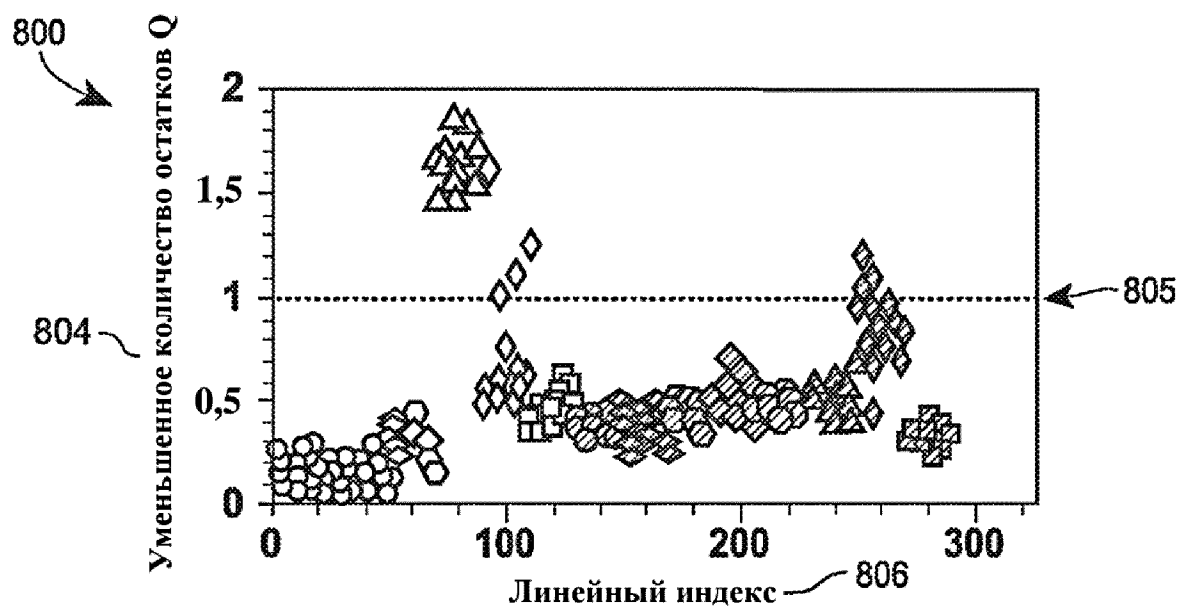
```

Фиг. 6С

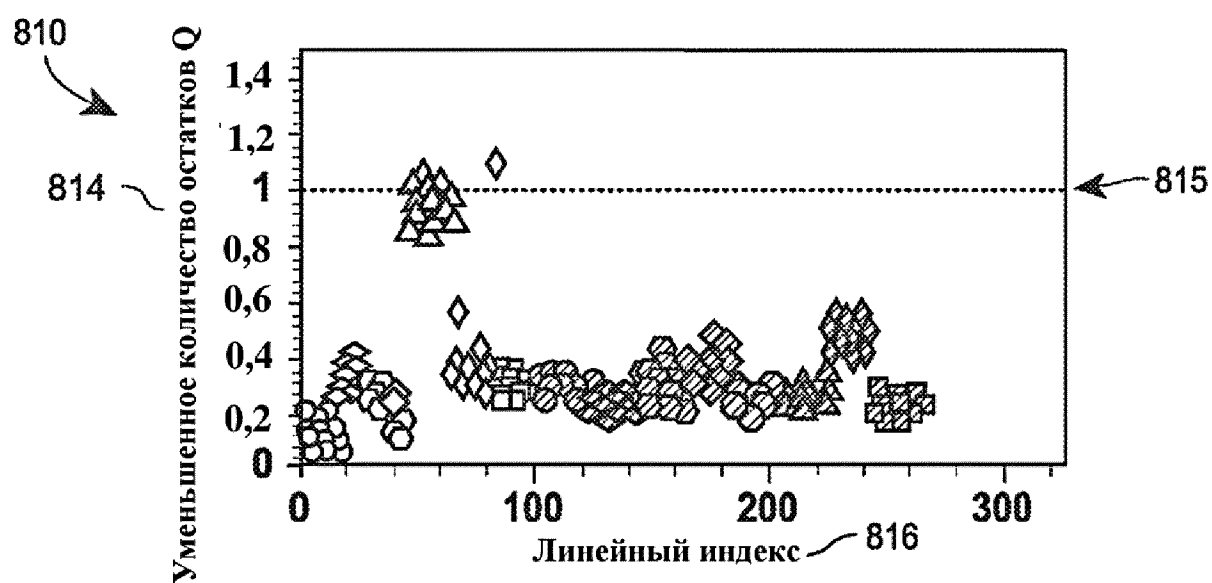


Фиг. 7

Фиг. 8А



Фиг. 8В



802

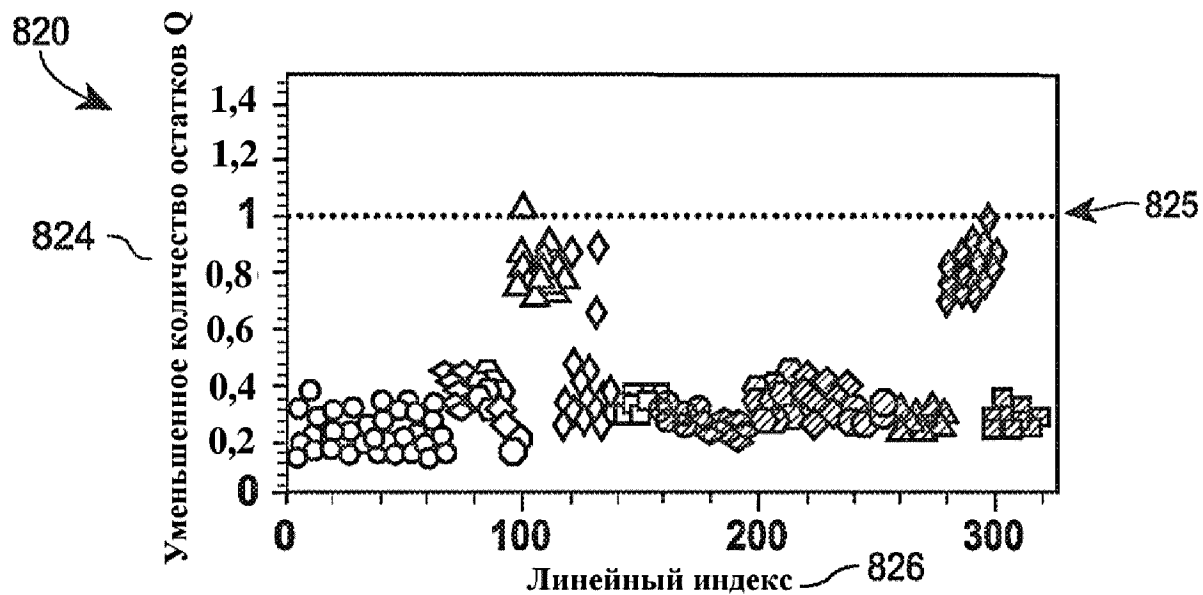
Рамановский анализатор

○ 1-3
◇ 4
◇ 5
◇ 6
○ 7
△ 8
◇ 9
□ 10

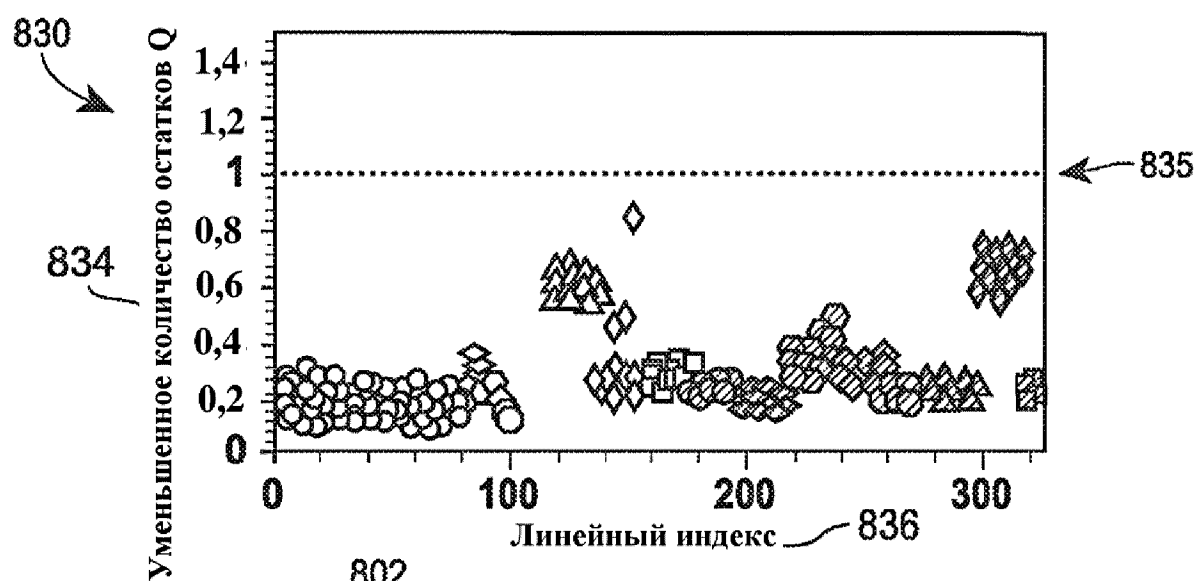
⊙ 11
◇ 12
⊙ 13
◇ 14
⊙ 15
△ 16
◇ 17
⊠ 18

..... Уменьшенное пороговое значение Q или T^2

Фиг. 8С



Фиг. 8D

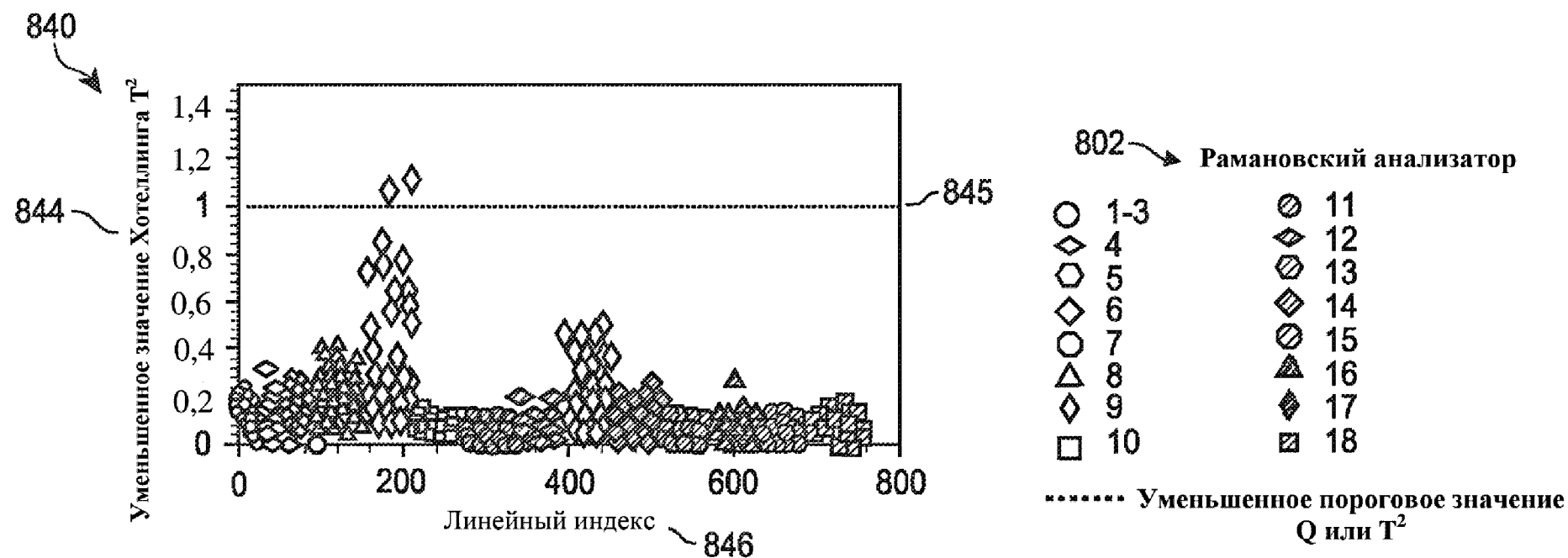


802

Рамановский анализатор

○	1-3	⊗	11
◇	4	◇	12
⬡	5	⊗	13
◇	6	◇	14
○	7	⊗	15
△	8	△	16
◇	9	◇	17
□	10	⊗	18

..... Уменьшенное пороговое значение Q или T²



Фиг. 8Е