

Populärvetenskaplig sammanfattning

Biologiska läkemedel ger nya möjligheter

Biologiska läkemedel, alltså läkemedel som har bildats i en levande organism, är en väldigt utbredd kategori av läkemedel. Biologiska läkemedel har länge använts för att förebygga och behandla sjukdomar. Som exempel kan nämnas att 1923 års Nobelpris i medicin tilldelades Frederick Banting och James Macleod för deras upptäckt av insulin, som på den tiden tillverkades genom utvinning från bukspottskörtlar från grisar och kor. Utvecklingen har dock gått framåt och idag framställs insulin, och de flesta andra biologiska läkemedel, genom att odla genmodifierade jäst- bakterie- eller däggdjursceller i bioreaktorer. Denna del av läkemedeltillverkningen brukar kallas uppströms. Den här avhandlingen behandlar vad som händer nedströms, det vill säga efter att läkemedlet har odlats i produktionsstegen.

Ett framväxande område inom biomedicin är de så kallade avancerade terapiläkemedlen, på engelska *Advanced Therapy Medicinal Products* eller ATMP. Till dessa hör till exempel cell- och genterapi och de är läkemedel som på sikt kan komma att användas för att behandla eller till och med bota sjukdomar som cancer, diabetes och Parkinsons. Dessa läkemedel måste ofta skraddarsys för varje patient och tillverkningen blir därmed mycket resurskrävande och komplicerad i förhållande till mer traditionella biologiska läkemedel.

Kontinuerliga nedströmsprocesser

Nedströmsprocesser är de processteg som sker efter att lösningen med ett läkemedel har lämnat tanken där det odlats. I detta skede innehåller vätskan mycket annat som måste tas bort för att få ett rent läkemedel som kan användas till patienter. Dessa föroreningar kan till exempel vara rester av celler, som DNA eller endotoxiner, odlingsmedium och proteiner. För att ta bort föroreningarna används ofta en metod som kallas kromatografi och det är den metoden som har använts i den här avhandlingen. Kromatografi går ut på att separera ämnen efter fysikaliska och kemiska egenskaper som till exempel storlek eller laddning. Principen är att en vätska med de olika ämnena pumpas genom en kolonn som är packad med ett poröst material. Kolonnens packning har en viss egenskap som gör att olika ämnen stannar olika länge i kolonnen och de olika ämnena kan på så vis samlas upp vid olika tidpunkter.

Traditionellt så har dessa separationssteg körts för hand och satsvis. Detta är inte effektivt och det kräver mycket manuellt arbete. Läkemedelsindustrin håller nu på att röra sig mot att sätta ihop flera separationssteg och att automatisera hela processer. Detta brukar kallas för kontinuerliga nedströmsprocesser.

Smartare tillverkning med automation

Genom att använda mer automation, det vill säga att låta processer sköta sig och kunna ta vissa beslut själva, så kan forskningen, utvecklingen och tillverkningen av biologiska läkemedel effektiviseras. Detta innebär att resurser kan sparas och att tiden för tillverkningen kan minskas. Alltså skulle vi kunna få ut rätt läkemedel till patienter på kortare tid, för mindre pengar och med potentiellt lägre påverkan på miljön. Med mer automation skulle man också kunna minska behovet av expertkunskap för att hantera slutproduktionen av skraddarsydda läkemedel vilket betyder att tillverkningen skulle kunna ske närmare patienten, till exempel på ett lokalt sjukhus.

Verktyg för digitala tvillingar

För att uppnå visionen om automatiserade processer för biologiska läkemedel behövs ett antal verktyg och i den här avhandlingen har jag specifikt tittat på någonting som kallas för *digitala tvillingar*.

En digital tvilling kan ses som en digital representation av ett fysiskt objekt, en process eller ett förlopp. Det vill säga en datorversion av någonting. Det finns olika nivåer av digitala tvillingar där de enklaste bara beskriver någon egenskap hos ett objekt och där egenskapen inte automatiskt uppdateras när det verkliga objektet förändras. Ett väldigt enkelt exempel är om man hade mätt temperaturen i ett badkar då och då och uppdaterat temperaturen i sin digitala representation av badkaret manuellt. Denna digitala tvilling hade så klart haft ett ganska begränsat användningsområde men man hade haft ett hum om vad temperaturen ungefär var förutsatt att man mätte ofta eller om temperaturen inte förändrade sig så mycket. Om man dessutom sparar mätpunkterna hade man eventuellt kunnat lära sig något om hur badkarets temperatur förändras med tiden.

Nästa nivå av digitala tvillingar använder automatisk datainsamling. För exemplet med badkaret hade det inneburit att vi hade mätt temperaturen med en temperaturgivare som automatiskt uppdaterade värdet i den digitala tvillingen. Nu hade man kanske kunnat upptäcka trender i temperaturen automatiskt och till exempel larma om temperaturen understiger ett visst värde.

I tredje och sista nivån av digitala tvillingar går data åt bägge hållen. Det innebär att den digitala tvillingen också skickar signaler till det fysiska systemet. I exemplet ovan hade det kunnat innebära att när temperaturen i badkaret sjunker under ett visst värde så hade varmvattenkranen öppnats en stund för att fylla på varmare vatten.

Gemensamt för alla digitala tvillingar är att de grundar sig på någon typ av modell. En modell är helt enkelt en beskrivning av ett objekt eller förlopp och hur beskrivningen ser ut beror på vad modellen ska användas till. Inom tillämpningarna i den här avhandlingen sker beskrivningen med hjälp av matematik

och modellerna kallas följaktligen för matematiska modeller. De fungerar genom att beskriva fysikaliska fenomen och tillstånd med ekvationer och samband. Matematiska modeller innehåller någonting som kallas *parametrar* och dessa bestämmer hur modellen uppför sig när man simulerar, det vill säga beräknar, den. För att få bra modeller som beskriver system på ett tillfredställande sätt måste dessa parametrar hittas och det görs med en så kallad kalibrering.

Kalibrering kan göras på flera sätt och det enklaste är att för hand beräkna modellen och justera parametrarna tills resultatet överensstämmer tillräckligt bra med verkliga data. Detta är mycket tidskrävande och kräver en stor arbetsinsats om den ens är möjligt för avancerade processer. Därför har jag i den här avhandlingen tagit fram verktyg och metoder för att automatiskt kunna kalibrera matematiska modeller och på så vis enkelt kunna ta fram avancerade matematiska beskrivningar av kontinuerliga nedströmsprocesser.