BARBARA MACÉ
Consultante Senior chez AKTEHOM

© Aktehom

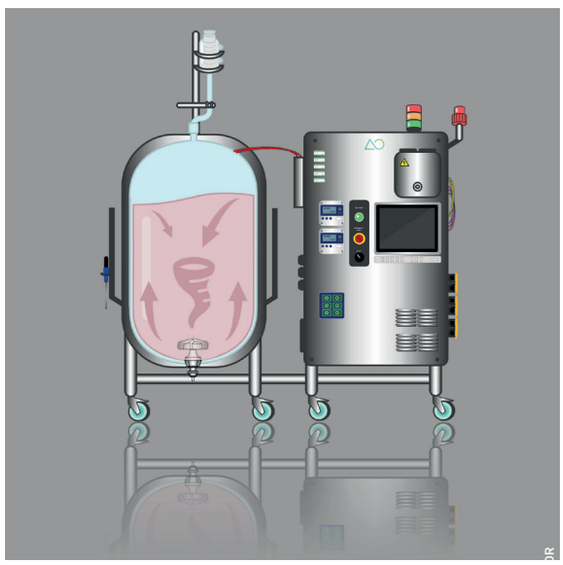
PRISCILLE PINGAULT
Experte Process Single Use chez AKTEHOM

© Aktehom

USAGE UNIQUE Afin de gagner en flexibilité, des bioréacteurs à usage unique (SUS) sont fréquemment utilisés pour effectuer les étapes upstream du procédé. La structure des bioréacteurs SUS est composée d'une partie hardware, incluant la double enveloppe, le système d'entrainement et de régulation de l'agitation et d'un consommable, constitué de la poche, la pâle d'agitation et les tubings. À l'instar des équipements en acier inoxydable, la vérification de l'homogénéité sur les SUS est un enjeu majeur de leur qualification.

Comment **vérifier l'homogénéité** sur un **bioréacteur SUS** ?

Les bioréacteurs SUS présentent une particularité structurelle : le hardware reste fixe, en général standard, et s'associe à un consommable qui peut varier (standard ou à façon). Le choix des poches est réalisé avec le fournisseur, pour répondre aux contraintes techniques du procédé, assurant une agitation homogène et propice au développement cellulaire. Le binôme hardware-consommable fait l'objet d'une qualification, en particulier d'une vérification de l'homogénéité issu du mélange dans le bioréacteur. L'objectif est de vérifier la robustesse du procédé dans les plages de fonctionnement et/ou en conditions worst-case.


DR

La première étape est d'évaluer la criticité du procédé aux étapes de croissance cellulaire. En effet, à ces étapes amont, l'homogénéité impacte le rendement du procédé (enjeu économique) mais pas nécessairement la qualité du produit final et donc sans obligation réglementaire. L'industriel doit définir la nécessité de réaliser des tests spécifiques pour évaluer ce point. Après la culture cellulaire, les bioréacteurs assurent des étapes procédé critiques comme la transfection ou la lyse cellulaire. Dans ce cas, l'homogénéité doit être démontrée au plus tard lors de la validation.

La deuxième étape est de définir les critères d'acceptation pertinents pour démontrer l'homogénéité et de choisir des indicateurs de mesure adéquats (température, conductivité, DO, pH, ...). Les critères d'acceptation doivent être fixés en fonction des gammes opératoires du procédé.

La troisième étape est de définir le mode de prélèvement ou d'introduction des systèmes de mesure en différents points du bioréacteur. Les poches standards disposent rarement de points d'insertion permettant d'introduire des cannes de prélèvement. Percer la poche peut la fragiliser, la rendant inutilisable pour d'autres essais, et/ou impacter le résultat du test. Trois solutions sont possibles pour l'industriel en cas d'utilisation de poches standards. Primo, designer des poches sur mesure, représentatives des poches standards, mais dotées de ports complémentaires permettant l'introduction de sondes ou de cannes de prélèvement, tout en conservant la structure de la poche. Secundo, il est possible de faire les mesures en sortie de bioréacteur, via une vidange progressive. Cette méthode, moins coûteuse, permet uniquement de conclure sur l'état homogène pour l'étape de procédé suivante, mais pas de corréler les résultats à une localisation dans le bioréacteur. Tertio, valoriser les rapports d'étude fournisseur sur l'efficacité du mélange en bioréacteur en démontrant l'équivalence du système testé avec les conditions d'exploitation. L'homogénéité est dans ce cas confirmée par des références bibliographiques. Cette stratégie de valorisation doit être discutée avec le fournisseur dès la phase d'appel d'offre pour assurer la disponibilité des études et leur adéquation avec les exigences de test.

En fonction de l'enjeu de la démonstration, il convient de choisir la solution parmi les trois apportant à moindre coût le niveau d'assurance suffisant au regard de l'impact réel sur la qualité finale de la molécule produite.

En cas de bioréacteurs à façon, le risque de zones mortes est plus important, les données fournisseurs sont peu exploitables par extrapolation. Une analyse spécifique est recommandée, pour étudier les risques liés au design des bioréacteurs et affiner la stratégie de vérification de l'homogénéité. Ceci implique d'utiliser des poches dotées de tous les ports complémentaires nécessaires à la validation.

Le nombre et le design des poches de test, la définition d'indicateurs de mesure pertinents par rapport au procédé sont autant d'éléments à anticiper dès la qualification de conception. Il apparaît clé de définir les objectifs des tests d'homogénéité des bioréacteurs SUS pour d'une part répondre aux exigences réglementaires, et d'autre part, optimiser les coûts et adapter le bon délai d'exécution des essais, en phase de qualification ou au cours des engineering run. Le fait d'anticiper des tests d'homogénéité en QP et non en VP permet de confirmer le bon design avant la mise en œuvre de lignée cellulaire.

AKTEHOM SANTÉ

Cet article est proposé par la société AKTEHOM, cabinet de conseil et d'expertise, qui accompagne les industriels de la pharmacie et des biotechnologies dans la maîtrise de leurs procédés de fabrication et dans la compréhension du produit et du procédé, dans un objectif qualité permettant de garantir la sécurité du patient. AKTEHOM s'oriente depuis sa création dans l'apport de valeur ajoutée à ses clients pour leur permettre d'intégrer les évolutions techniques, réglementaires, scientifiques et humaines.

www.aktehom.com