

INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES  
DANS LA MANIPULATION DES  
PRODUITS STERILES A RISQUE

J.P Zambaux, OPI FEX-EQUIZA GROUP

---

L'industrie pharmaceutique constitue un moteur majeur de l'économie, et possède une forte puissance financière. Le coût de développement d'un nouveau médicament à l'échelle mondiale peut dépasser le milliard de francs, ce chiffre témoigne de l'enjeu économique colossal, représenté par le secteur pharmaceutique. Ce marché constitue la cible privilégiée visée par Opifex pour la commercialisation d'équipements plastiques à usage unique et de cloisons en polymère et matériaux composites destinés à la construction de salles blanches.

La technologie développée par Opifex s'adresse tout particulièrement aux unités de fabrication de formes liquides.

Globalement, les produits pharmaceutiques se présentent sous deux formes : les formes sèches (poudres, gélules et comprimés) et les formes liquides (injectables, solutions buvables, sirops et pommades).

Les unités de fabrication réalisant des formes liquides, utilisent des installations spécifiques qui pour l'essentiel, sont constituées d'un ensemble de réacteurs et cuves étanches en inox plus ou moins complexes et de taille variable. Ces cuves sont reliées entre elles par un ensemble de lignes de transfert suivant un procédé de fabrication donné.

Ces installations fixes représentent des investissements très élevés et sont utilisées pour la fabrication de lots successifs de médicaments. Du fait de leur réutilisation, ces installations doivent être nettoyées, décontaminées et stérilisées après chaque utilisation, évitant ainsi toute contamination croisée entre chaque lot ou la contamination par le développement de micro-organismes. Le contrôle et la validation de l'ensemble de ces étapes constituent un élément-clé pour l'obtention de l'agrément délivré par les différentes agences réglementaires (Agence Française du Médicament ; FDA ...)

En raison de la spécificité des procédés de fabrication, chaque installation est généralement dédiée à un produit unique garantissant l'absence d'une contamination accidentelle entre différents produits. Les opérations de fabrication de produits pharmaceutiques sont réalisées suivant les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF ou GMP aux US) éditées régulièrement par les différentes Agences Réglementaires.

Les opérations de fabrication sont effectuées à l'intérieur de locaux confinés et dans un environnement hors poussière strictement contrôlé, de manière à éviter toute contamination du produit par l'environnement ou de l'environnement par le produit qui, dans certains cas, peut présenter une toxicité élevée. Ce résultat est obtenu par la mise en œuvre de cloisons spécifiques pour salles blanches, et la mise en place de systèmes de traitement d'air sophistiqués.

L'industrie pharmaceutique est organisée selon des normes rigoureuses et contraignantes imposées par les agences réglementaires. Elle fait appel à des installations lourdes, fixes et non flexibles avec des coûts de fonctionnement et de maintenance élevés. Tout ceci s'accompagne de procédures de contrôle et de validation qui induisent une surcharge importante en personnel très qualifié et un coût très élevé.

## PRESENTATION GENERALE

Un marché porteur Le marché pharmaceutique, malgré la maîtrise des dépenses de santé, demeure un secteur économique de premier plan. La production de formes liquides, secteur dans lequel se positionne Opifex, comprend l'ensemble des formes liquides issues des molécules chimiques ou des principes actifs d'origine naturelle mais également les protéines thérapeutiques de nouvelles générations issues des biotechnologies et obtenues par fermentation à partir de micro-organismes génétiquement modifiés ou de cellules animales en culture.

Les procédés biotechnologiques de fermentation ou de culture de cellules animales connaissent depuis une dizaine d'années un véritable essor et progressent régulièrement comme moyens de production de molécules thérapeutiques majeures. Les procédés biotechnologiques utilisent largement des réacteurs comme moyens de production (fermenteurs et bioréacteurs cellulaires).

Les enjeux principaux sur le marché des équipements de production pharmaceutique sont liés à la baisse des coûts de fonctionnement tout en augmentant la flexibilité de l'installation par une utilisation multi-produits.

Une ligne de produits      Cette ligne s'adresse au marché des procédés de fabrication, ce marché comprend deux segments suivant que l'on s'adresse au secteur des biotechnologies ou au secteur plus classique des produits d'origine chimique et naturelle.

Cette segmentation du marché prend en compte les différences culturelles et technologiques qui séparent ces deux secteurs d'activité. Ainsi nous parlerons de bioréacteurs pour les applications de fermentation et de culture de cellules animales utilisées en biotechnologie et de procédés de fabrication à usage unique pour les ensembles de réacteurs simplifiés, poches plastiques et flacon utilisés dans un procédé de fabrication de produits d'origine chimique ou naturelle.

Des facteurs clés de succès      Les bioréacteurs et procédés de fabrication à usage unique développés par Opifex présentent plusieurs atouts :

- Suppression d'investissements lourds
- Produits prêts à l'emploi ce qui évite toute opération de stérilisation, du réacteur lui-même, des différentes cuves et lignes de transfert.
- Usage unique: cette propriété supprime toute procédure de nettoyage, décontamination et traitement des effluents qui sont des tâches obligatoires dans une installation classique en inox. L'usage unique supprime toute possibilité de contamination croisée.
- Flexibilité : le volume des bioréacteurs et poches plastiques est facilement adaptable au besoin du client alors que la capacité d'une installation inox est définitivement figée.
- Sécurité : la livraison d'un ensemble homogène de réacteur et poches interconnectées qui préfigurent le procédé de fabrication en circuit fermé permet de prévenir des erreurs de manipulation.

- Meilleure rentabilisation des locaux : L'utilisation de procédés à usage unique permet d'envisager la fabrication de différents produits dans les mêmes locaux.

## Les bioréacteurs L'OFFRE PRODUITS

en plastique Le produit central de l'offre d'Opifex est le bioréacteur en plastique à usage unique, destiné à remplacer les bioréacteurs en inox actuellement utilisés sur le marché de la culture de cellules animales. Ce produit très technique et hautement innovant sera la base technologique pour la déclinaison de nouveaux produits destinés à l'ensemble de la fabrication de formes liquides.

La gamme d'installations visée, dans les deux ans à venir, est celle des volumes compris entre 20 et 600 litres.

Le réacteur présente les caractéristiques suivantes :

- Le bioréacteur est entièrement réalisé en matière plastique.
- Les matériaux plastiques directement ou indirectement au contact des cellules sont biocompatibles.
- Tous les matériaux potentiellement au contact des cellules sont stérilisables par des méthodes validées (irradiation).
- Le système d'agitation permettant d'homogénéiser la culture est étudié de façon à éviter toute force de cisaillement ou d'abrasion susceptible d'endommager les cellules.
- L'environnement cellulaire est identique en tous points du bioréacteur, de manière à éviter les gradients de température, de pH et de pO<sub>2</sub> à l'intérieur du milieu de culture.

- La répartition des cellules dans le volume du réacteur est parfaitement homogène.
- Toutes les ouvertures du bioréacteur permettant de réaliser des ajouts d'ingrédients ou des prélèvements d'échantillons sont conçues de manière à maintenir un confinement strict et une asepsie totale de culture.
- Les capteurs de pH sont des sondes à usage unique livrées avec le bioréacteur et stérilisées par irradiation.
- Dans la mesure du possible, étant donnée la conception particulière du système d'aération, le milieu est constamment saturé en O<sub>2</sub>. Cependant, si la réalisation des préséries ne permet pas d'atteindre cet objectif, il est envisagé d'évaluer de nouvelles approches de mesure de la pression d'O<sub>2</sub> ou de recycler les sondes traditionnelles.
- La conception des bioréacteurs restreint au maximum les périphériques (de type système de régulation) de manière à faciliter leur utilisation et supprime totalement l'existence de circuit de vapeur pure nécessaire à la stérilisation.
- Les volumes utiles de bioréacteurs couvrent la gamme du 20 ou 600 litres de manière à proposer un produit qui corresponde aux besoins des équipes de recherche et développement, tout en étendant la gamme jusqu'à une échelle correspondant à un volume moyen évalué aujourd'hui aux alentours de 400 litres.

Ces bioréacteurs à usage unique présentent deux avantages majeurs :

- En terme financier : les bioréacteurs en plastique présentent des coûts peu élevés ; ils coûtent moins cher que le coût de fonctionnement des bioréacteurs inox.
- En terme de temps : les bioréacteurs en plastique livrés stérilisés alors que la stérilisation des bioréacteurs en inox est le résultat d'un processus

long et complexe (utilisation de jets de vapeur d'eau de qualité pharmaceutique).

Le marché des procédés de fabrication à usage unique

Les opérations de fabrication de formes liquides, sont généralement des opérations simples qui consistent à mettre en solution un ensemble de composés (excipients et principe actif) conduisant à la formulation du médicament dans sa forme finale. En raison des risques importants de contamination de la préparation par la prolifération potentielle de micro-organismes, l'ensemble de ces opérations doit se faire dans un environnement clos et en conditions aseptiques, d'où l'utilisation de cuves stériles étanches. La stérilité obligatoire des produits complique fortement le procédé de fabrication en multipliant les contraintes et les coûts de production. Ces contraintes ont un impact direct sur les investissements et les frais de fonctionnement.

Pour alléger grand nombre de ces contraintes, Opifex développe des poches plastiques pour remplacer les cuves inox utilisées pour la fabrication des formes pharmaceutiques liquides. Ces poches, qui seront vendues stérile et prêt à l'emploi permettront de réaliser d'importantes économies par la suppression d'investissements lourds et la réduction des effectifs consécutive à la diminution des étapes du procédé de fabrication.

Les allégements des contraintes de fabrications opérés par la mise en place du procédé Opifex figurent dans le tableau suivant :

Etapes du procédé	Procédé classique	Procédé Opifex
Stérilisation des cuves	Oui	Non
Introduction des matières premières	Oui	Oui
Mélange des MP	Oui	Oui
Stérilisation du mélange par filtration	Oui	Oui
Conditionnement du produit en vrac	Oui	Oui
Décontamination des cuves	Oui	Non
Nettoyages des cuves	Oui	Non
Traitement des effluents	Oui	Non

A la lecture de ces tables, il apparaît que le nombre d'étapes est réduit d'un facteur deux si l'on adopte le procédé Opifex. Suivant la nature du procédé, et le souhait du client, la poche pourrait être livrée avec les matières premières. Seule l'étape d'introduction du solvant serait à la charge du client de manière à réduire les volumes et les coûts du transport.



Le conditionnement des formes liquides se fait généralement dans des flacons ou ampoules en verre, Opifex propose des flacons plastiques stériles et prêts à l'emploi, ce qui supprime le lavage et la stérilisation des flacons en verre. Dans ce secteur d'activité, qui représente un chiffre d'affaire très important (30 milliards de francs)., Opifex souhaite développer un concept global basé sur l'utilisation de matériaux plastiques adaptés à chaque étape de fabrication. Dans bien des cas, cette approche est out à fait réaliste et présente des avantages évidents pour le client. Dans le cadre de cette activité, la prestation d'Opifex serait double, d'une part une prestation de conception du procédé de fabrication basée sur l'utilisation de consommables plastiques et, d'autre part, la fourniture de ces consommables tout au long de la vie du médicament qui généralement est supérieure à 10 ans.