



Détection en ligne de l'agrégation des protéines

Dans une industrie pharmaceutique en constante expansion, on retrouve aujourd'hui une part non négligeable de la bioproduction, qui ne cesse de croître au sein de la production globale de médicaments. L'agrégation de protéines est l'un des critères les plus importants pour la qualité des biomédicaments, pour de multiples raisons. Afin de garantir la qualité ainsi que le potentiel thérapeutique du produit final, les protéines doivent être parfaitement stables dans leur forme native. Au cours du processus de développement du procédé de fabrication il est donc essentiel d'identifier les conditions qui risquent de favoriser l'agrégation grâce à une mesure en ligne.

Objectifs

Indatech propose une gamme d'accessoires optiques pour effectuer des mesures UV-VIS dans différentes configurations, notamment dans des bioréacteurs (avec une sonde), sur un flux (avec une cellule de flux) ou en laboratoire lors de la phase exploratoire (avec un système de cuvette multi-angle).

Dans le cadre d'une preuve de concept, l'équipe scientifique d'Indatech s'est intéressée à l'agglomération de protéines spécifiques, processus biologique fréquent de mauvais repliement dû à différents facteurs externes et/ou internes. Ces facteurs peuvent être diverses, comme les mutations, les défauts de synthèse, le vieillissement de protéines ou encore un stress environnemental.

En utilisant les accessoires optiques d'Indatech, on peut mesurer avec précision l'agglomération des protéines et identifier les facteurs qui contribuent à ce phénomène. Ces informations sont essentielles pour le développement, la production et le suivi physiologique de biomolécules à haut potentiel thérapeutique.



Expérimentation pour la mesure en ligne

Une étude qualitative de l'immunoglobuline G (IgG) en solution a été réalisée en soumettant les solutions à un stress thermique. Pour limiter l'utilisation de volumes importants, les mesures ont été effectuées à l'aide d'une sonde en transflexion et du spectromètre multicanaux Asuryan UV-VIS à haute cadence d'acquisition.

Le logiciel Indatech ASR Ready a permis de réaliser les mesures ainsi que la modélisation univariée du facteur d'agglomération. Ce logiciel est certifié conformément à la réglementation CFR Part 11 et peut communiquer avec des automates de production via OPC UA. Cette fonctionnalité facilite l'intégration des mesures de qualité dans les processus de production et assure la traçabilité des données.

Exemple :

Qualification du niveau d'agrégation d'immunoglobuline G

Une solution d'IgG à concentration de 0.5 mg/mL a été suivie pendant près de 4 heures en augmentant de 5 °C la température toutes les 15 minutes jusqu'à 75 °C.

Les spectres ont été acquis avec une sonde en transfexion équipée d'un trajet optique de 2 mm et enregistrés en absorbance, utilisant de l'eau distillée comme référence blanche (I_0).

L'indice d'agrégation (AI) a été calculé via

$$AI = \left(\frac{A_{350}}{A_{280} - A_{350}} \right) \times 100$$

Cet indice est un indicateur semi-quantitatif du taux d'agrégation des protéines.

La figure 1 montre l'augmentation de l'absorbance en fonction de la température. On observe une augmentation de la ligne de base de l'ensemble du spectre UV/Vis et particulièrement une augmentation de l'absorbance à 280 nm.

La figure 2 représente le calcul de l'indice d'agrégation des protéines. Un indice d'agrégation inférieur à 10, comme au début de l'expérience, correspond à des solutions avec un nombre insignifiant d'agrégats solubles. En fonction du stress thermique induit, on observe ensuite une augmentation de l'indice d'agrégation, indiquant la création des agrégats.

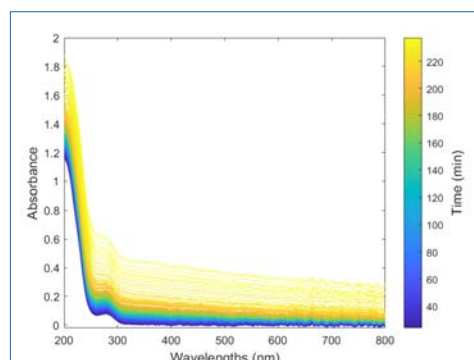


Figure 1 :
Evolution des spectres d'absorbance,
colorés en fonction du temps de chauffe

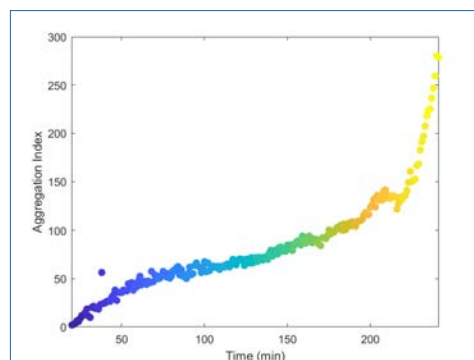


Figure 2 :
Suivi de l'indice d'agrégation des protéines
en fonction du temps de chauffe



Nos équipes INDATECH
seront ravies de répondre à vos questions
par téléphone +33 4 80 78 01 40

Avantages de l'Asuryan

L'Asuryan offre un moyen de mesure et de contrôle en ligne et/ou at-line, adapté à la production biopharmaceutique :

- Sensibilité et précision de mesure dès les premières variations de température (température ambiante + 10 °C)
- Stabilité dans le temps grâce à une mesure de référence interne
- Possibilité de mesures en plusieurs points via des trajets optiques et angles de diffusion différents

Ce dispositif offre une variété de sondes adaptées à la mesure précise sur l'évaluation de l'agrégation de protéines thérapeutiques permettant ainsi le suivi qualitatif du produit fini (validation de bioproduction, remplissage, conservation, ...).

