

A-CH-Contrôle des mousses dans les bioréacteurs-20011601

## Contrôle des mousses dans les bioréacteurs utilisés dans l'industrie biopharmaceutique

La formation de mousse dans les bioréacteurs est un problème à l'échelle de l'industrie depuis des décennies. La tendance moussante des milieux nutritifs utilisés pour cultiver des bactéries, des algues ou des cellules animales dans la production d'antibiotiques, de vaccins, de stéroïdes et d'autres produits, peut poser des problèmes opérationnels. En outre, la recherche de densités cellulaires viables plus élevées, pour un meilleur rendement du produit, a augmenté la demande en oxygène des procédés. Pour répondre à cette demande accrue en oxygène, les taux d'agitation et d'aération ont également augmenté, ce qui a entraîné une production encore plus importante de mousse.

Le moussage a plusieurs conséquences indésirables : piégeage des cellules à l'intérieur de la mousse, les dommages cellulaires causés par l'éclatement des bulles à l'intérieur de la mousse, la réduction des taux de transfert de gaz de l'espace de tête et la surpression du bioréacteur et sa contamination due à des filtres de ventilation bouchés, pour n'en nommer que quelques-unes.

Il est courant de contrôler la formation de mousse dans les cuves des réacteurs avec des additifs chimiques antimousse. Les antimousses agissent en réduisant la tension superficielle des films liquides qui forment les bulles à l'intérieur de la mousse, ce qui les fait se décomposer et se dissiper plus rapidement. Toutefois, l'ajout d'antimousses peut avoir des effets néfastes, comme des effets toxiques sur le métabolisme, une diminution de l'absorption des gaz par les cellules et une réduction du rendement. A l'échelle laboratoire, ces effets peuvent nuire aux programmes de découverte de médicaments. A l'échelle de la production, outre le coût des antimousses eux-mêmes, par unité de produit (qui peut être important), ils peuvent avoir un impact négatif sur le produit fini du fait de leur addition. Par conséquent, il est essentiel que l'ajout de ces antimousses soit réduit autant que possible.

### **Les approches traditionnelles de contrôle de la mousse et d'optimisation des conditions du bioréacteur entraînent un surdosage des antimousses.**

Il est généralement admis qu'une surveillance fiable de la présence de mousse est essentielle pour réduire la quantité d'additif antimousse utilisée.

De nombreux fabricants de bioréacteurs proposent des capteurs de détection de mousse, ainsi que des systèmes de contrôle d'addition de mousse associés en option. Cependant, tous les systèmes de détection de mousse ne sont pas égaux et les systèmes standard des fabricants ne sont souvent pas assez fiables pour de longues périodes de traitement sans surveillance.

Les problèmes avec les systèmes de détection de mousse sont généralement liés au revêtement et à l'encrassement des capteurs qui génèrent de faux positifs. En raison de cette difficulté à automatiser le contrôle de la mousse, il est courant de constater que le processus d'ajout d'antimousse est une fonction manuelle - un technicien voit la formation de mousse et ajoute de l'antimousse pour l'éliminer. Le détecteur de mousse dans la cuve du réacteur est relégué à l'arrière-plan de l'observation visuelle. Lorsque des antimousses sont ajoutés manuellement de cette manière, le surdosage n'est pas rare. En outre, différents techniciens peuvent interpréter différemment la quantité d'additif nécessaire, ce qui entraîne des problèmes de répétabilité avec les lots et les expérimentations.

Afin d'atténuer les problèmes de répétabilité, l'ajout d'antimousse peut être obligatoire et systématisé dans les instructions de production du lot, le produit chimique étant ajouté à des intervalles ou à des moments précis au cours de la production, qu'il soit nécessaire ou non. Outre que cette pratique qui par excès de prudence conduit à un état de surdosage, les effets sur la productivité globale sont non négligeables, car les surdosages diminuent le transfert d'oxygène.

### **Il existe une grande variété d'instruments de détection et de mesure de la mousse.**

Les instruments déployés pour la détection de mousse sont généralement des dispositifs à un seul point de détection, de type interrupteur tout ou rien, qui se déclenchent lorsqu'une couche de mousse les atteint. Une sensibilité suffisamment élevée pour détecter les mousses légères est une exigence essentielle. Dans les bioréacteurs, l'encrassement et le revêtement des sondes de détection de mousse sont très fréquents, il est donc tout aussi important de faire la différence entre l'encrassement/le revêtement du capteur et la mousse qui monte à l'intérieur du bioréacteur. Les techniques de mesure typiques utilisées sont basées sur la conductivité, les ultrasons et l'impédance.

#### **Commutateur de conductivité**

Les interrupteurs de conductivité se composent d'une seule sonde qui est installée au-dessus du niveau du liquide dans le bioréacteur. Il y a une électrode active à son extrémité et son corps est recouvert d'un matériau isolant tel que du PTFE qui l'isole du reste de la structure du bioréacteur. L'instrument est réglé pour détecter lorsque la pointe de l'électrode passe de la position dans l'air à contact avec une couche de mousse. Malheureusement, ces commutateurs de conductivité sont connus pour donner des faux positifs en raison de leur encrassement par projection de milieu qui revête le capteur, créant ainsi un pont conducteur entre l'électrode active et la masse du système. Dans ces conditions de faux positif, une pompe doseuse antimousse distribuera continuellement l'additif jusqu'à ce que l'événement de détection de faux positif soit reconnu. Dans des cas extrêmes, de tels faux positifs peuvent conduire à la ruine de l'ensemble du lot de fabrication.

#### **Commutateur d'espacement à ultrasons**

Les détecteurs à ultrasons fonctionnent en envoyant un signal acoustique à travers une fente formée par un capteur en forme de Y. Dans le capteur se trouvent deux cristaux piézoélectriques, l'un émettant et l'autre recevant. Le signal transmis est produit à une amplitude trop faible pour traverser l'espace lorsqu'il est dans l'air ou dans le gaz. Mais lorsqu'une phase liquide remplit l'espace, le signal acoustique peut se propager à travers la phase liquide jusqu'au cristal récepteur. Ce changement de niveau du signal est utilisé pour indiquer la présence de mousse.

Malheureusement, comme la mousse est principalement composée de gaz piégé, Ce n'est pas un bon milieu, comme le liquide, pour conduire un signal acoustique, de sorte que le seuil de détection de ces appareils doit être réglé au niveau le plus sensible pour détecter de la mousse. Cela peut donner lieu à de faux positifs lorsqu'il n'y a pas de mousse, souvent à cause d'éclaboussures de produit dans la cuve. De plus, après un événement de formation de mousse, le matériau laissé sur les surfaces du capteur peut provoquer une atténuation du signal acoustique, empêchant ainsi la commutation lorsque le niveau de mousse atteint le capteur. Dans cet état, la mousse peut ne pas être détectée, encrasser les filtres et éventuellement endommager d'autres équipements et instruments.

### **Sondes de détection d'impédance IMA à mousse**

Les dispositifs d'impédance fonctionnent de la même façon que les dispositifs de conductivité, sauf qu'au lieu de surveiller un changement de diélectrique, ils fonctionnent en faisant passer un petit courant alternatif dans la mousse détectée, qui est utilisé pour en mesurer l'impédance. L'impédance du matériau détecté est utilisée pour déterminer la présence ou non de mousse.

Les systèmes de détection de mousse basés sur la mesure d'impédance sont disponibles avec des circuits de mesure IMA (Intelligent Multi-Action) qui peuvent détecter et atténuer l'encrassement/revêtement sur le capteur, prévenant les faux positifs et assurant une mesure fiable là où les autres techniques échouent. Les systèmes équipés de ce type de sonde peuvent fonctionner sans surveillance en mode entièrement automatique et n'utilisent que la quantité d'additif antimousse nécessaire pour tenir la mousse à distance à l'intérieur de la cuve.

**Cette mesure permet aussi de discriminer la mousse du liquide.**

Les avantages de cette approche sont évidents et significatifs et c'est pourquoi nous conseillons toujours d'intégrer les capteurs [Hycontrol Suresense+](#), pionniers dans l'utilisation des circuits de mesure IMA, dans toute solution de détection et de contrôle de mousse.



Parce que les systèmes SureSense+ sont conçus pour résister à l'encrassement et à l'accumulation et qu'un seul transmetteur peut gérer des données provenant d'un maximum de trois points de détection sur un même bioréacteur ou plusieurs cuves, le résultat est un système de contrôle de mousse qui peut être automatisé à un degré beaucoup plus élevé que les approches basées sur d'autres méthodologies, tout en éliminant les problèmes les plus significatifs associés au contrôle de mousse, à savoir les faux positifs.

### **Trouver l'équilibre entre trop peu et trop de gestion de la mousse.**

Des études ont montré que le dosage de produits chimiques antimousses a des effets à la fois positifs et négatifs sur les processus de fermentation et de culture cellulaire. D'un point de vue positif, la dispersion de mousse augmente le taux de transfert des gaz dans le milieu, empêche l'obstruction des filtres de sortie d'air et permet à d'autres équipements, tels que la mesure de concentration de gaz, puissent fonctionner sans problème. D'autre part, il a été démontré qu'une utilisation excessive d'antimousses a un impact négatif sur la croissance cellulaire et, par conséquent, sur le rendement des produits dans les bioprocédés.

Il faut trouver un juste équilibre entre trop d'additif antimousse et pas assez. Les systèmes automatisés utilisant une technologie de détection fiable peuvent aider à maintenir l'équilibre entre le rendement élevé du produit et la réduction de la mousse pour prévenir les problèmes lorsque le bioréacteur est en service.