



Bonnes pratiques pour la stérilisation validée des dispositifs de flux tangentiel alterné (ATF)



Stérilisation des dispositifs ATF

Stérilisation des dispositifs ATF

Bonnes pratiques pour la stérilisation validée des dispositifs de flux tangentiel alterné (ATF)

Résumé

Les dispositifs de flux tangentiel alterné (ATF) jouent un rôle essentiel dans le biotraitement en amont, permettant une rétention cellulaire, un échange de nutriments et une élimination des déchets hautement efficaces dans les systèmes de culture en perfusion. Lorsqu'ils sont implémentés avec des bioréacteurs multi-usages, les dispositifs ATF en acier inoxydable doivent être stérilisés entre les cycles de production pour garantir la conformité, la sécurité et les performances.

Ce livre blanc détaille un cycle de stérilisation à la vapeur validé conçu pour protéger l'intégrité des composants des dispositifs ATF tout en atteignant les niveaux d'assurance de stérilité requis pour les environnements cGMP. Il met en évidence les considérations clés du procédé, notamment le contrôle de la température, la configuration de la charge et la régulation de la pression pour éviter d'endommager les membranes en fibres creuses sensibles.

Terminologie de cycle

- **Préchauffage (préparation)**
Le chauffage à sec indirect prépare la cuve et la charge au début du cycle, minimisant la formation de condensats au cours du cycle et contribuant à l'efficacité du séchage.
- **Purge (Préparation)**
La vapeur chasse l'air ambiant de la cuve et des boîtiers de filtre. L'élimination complète de l'air résiduel est essentielle pour obtenir une stérilisation uniforme.
- **Mise au vide**
Les injections alternées de vide et de vapeur éliminent soigneusement l'air emprisonné et permettent un équilibrage progressif de la pression à travers les membranes du filtre, protégeant ainsi l'intégrité structurelle.
- **Chauffage**
La température et la pression augmentent jusqu'aux points de consigne tout en éliminant les condensats via la soupape de purge.
- **Maintien (plateau de stérilisation/phase d'exposition)**
La cuve maintient une température de consigne validée et s'arrête conformément au cycle programmé pendant une durée définie pour garantir la destruction microbienne.
- **Séchage/refroidissement**
Le refroidissement passif ou assisté ramène le système aux conditions ambiantes tout en empêchant la recontamination ou l'endommagement de la membrane.

Introduction

Utilisés avec les bioréacteurs dans la culture cellulaire par perfusion, les dispositifs de flux tangentiel alterné (ATF) permettent une récolte continue des produits et un échange de milieu, améliorant ainsi la densité cellulaire, le rendement et la rentabilité. Les systèmes ATF sont couramment utilisés pour l'obtention de produits biologiques, tels qu'anticorps monoclonaux, vaccins et enzymes.

Les dispositifs des principaux fabricants de systèmes ATF, tels que Repligen et Spectrum Labs, intègrent des filtres à fibres creuses, dont certains présentent un diamètre aussi réduit que 0,65 µm. Ces filtres à fibres creuses sont particulièrement sensibles aux contraintes thermiques et mécaniques. Ils fonctionnent en créant un flux bidirectionnel du milieu à travers une membrane de filtration à l'aide d'une pompe à membrane, ce qui réduit considérablement l'encrassement de la membrane tout en permettant une culture cellulaire à haute densité.

Contrairement aux dispositifs ATF à usage unique, les dispositifs ATF en acier inoxydable sont conçus pour une utilisation répétée et doivent subir une stérilisation validée entre les lots. La stérilisation à la vapeur saturée reste la méthode privilégiée pour les équipements de procédé durables, mais des adaptations particulières sont nécessaires pour préserver l'intégrité des dispositifs ATF pendant le processus. Les cycles traditionnels de stérilisation à la vapeur doivent être adaptés pour tenir compte des structures de membranes fragiles des filtres, tout en garantissant une stérilisation validée de l'ensemble du dispositif ATF.



Préparation

Avant la stérilisation, le dispositif ATF doit être :

- Entièrement assemblé et soumis à un test d'intégrité conformément aux recommandations du fournisseur
- Exempt de tout résidu de produit ou de fluide
- Correctement configuré pour l'arrivée de la vapeur et l'évacuation

Considérations relatives au chargement et à la manutention

Étant donné que des filtres externes peuvent être raccordés au boîtier de filtration ATF, chacun avec des flexibles distincts, une attention particulière doit être portée à la procédure afin de garantir un processus reproductible et fiable. Les filtres externes doivent être en position verticale pour assurer l'évacuation des condensats. En raison de la complexité de la tubulure et de la présence de filtres externes, il est recommandé d'utiliser un chariot ou un panier spécialement conçu pour un chargement sûr et ergonomique.

- Les filtres doivent être maintenus verticalement pour faciliter l'évacuation des condensats.
- La tubulure doit être fixée et dégagée pour permettre l'élimination complète de l'air.



La conception de chariot personnalisée améliore la sécurité et l'ergonomie avec des colliers intégrés pour plus de stabilité et des emplacements définis pour clipser les tuyaux.

Validation de la température et de la pression

Les dispositifs ATF sont généralement stérilisés à l'aide d'un procédé à vapeur saturée sous vide, modifié pour protéger le système de filtration tout en garantissant une élimination complète de l'air ainsi que la stérilité de la charge.

Le procédé fonctionne en préchauffant initialement la chambre par circulation de vapeur dans la double enveloppe. Outre le préchauffage de la charge elle-même, cela permet de réduire la formation de condensats et donc de faciliter la phase de séchage en fin de cycle.

Une fois chauffé, l'air est évacué de la chambre à l'aide d'une purge de vapeur, suivi d'une série soigneusement contrôlée d'impulsions de vide et de vapeur pour éliminer l'air restant dans la chambre.

Une fois l'air évacué, la charge est portée à la température de stérilisation pendant la durée définie.

Dans la phase post-stérilisation, la charge est à la fois séchée et refroidie avant l'équilibre de pression.

1. Préchauffage (conditionnement)

La chaleur sèche indirecte réchauffe la charge pour réduire le choc thermique et pré-évaporer l'humidité.

2. Élimination de l'air (purge de vapeur + vide pulsé)

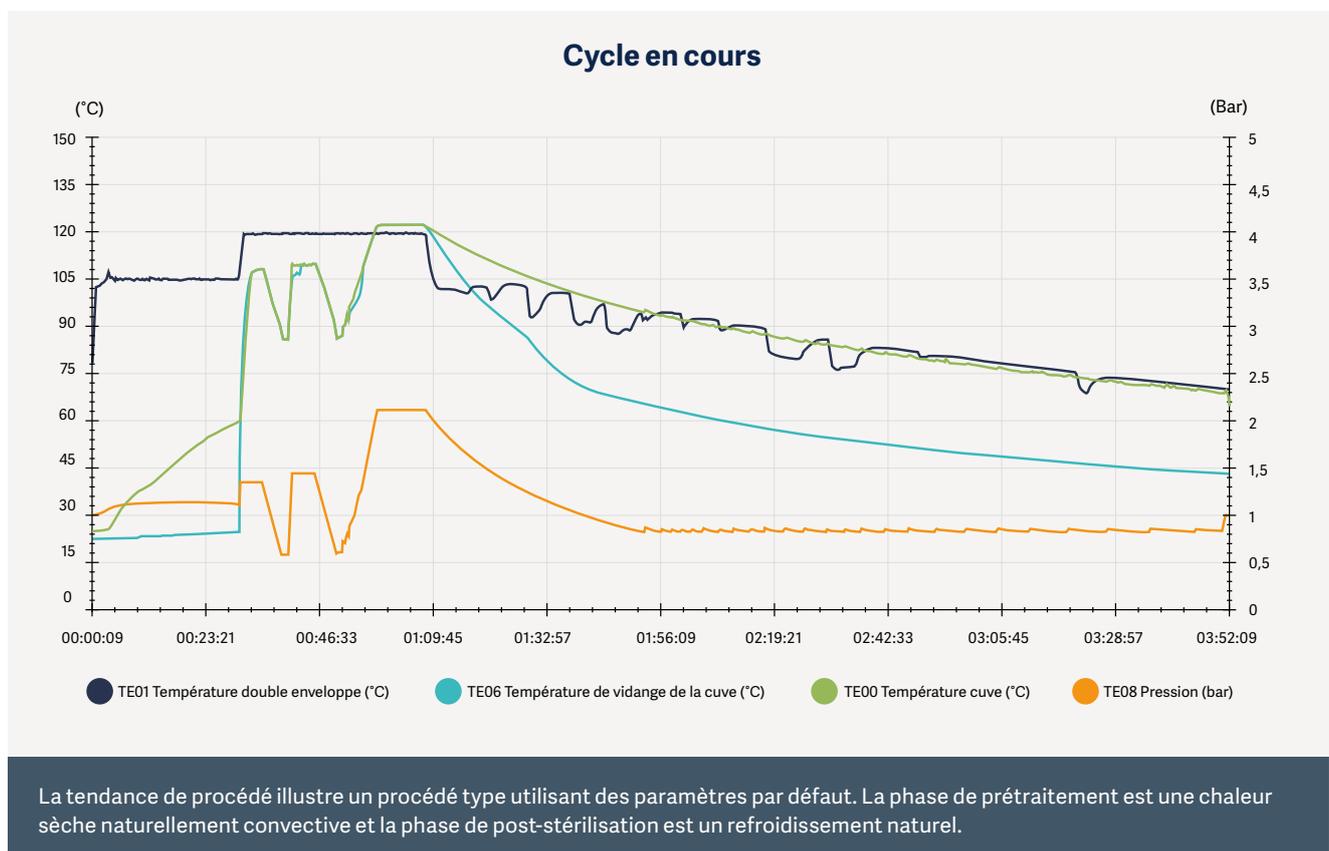
Le déplacement de la vapeur vers le bas élimine l'air en vrac, suivi d'impulsions de vide/vapeur accélérées pour évacuer l'air des filtres internes et de la tubulure. Les fréquences d'impulsion sont soigneusement contrôlées pour éviter d'endommager les membranes en fibre.

3. Chauffage et durée du plateau de stérilisation

La température de la chambre augmente jusqu'au point de consigne de stérilisation (généralement 121 °C) et est maintenue pendant un délai validé. La propagation de la température doit rester à ± 1 °C sur toute la charge, conformément à la norme EN285:2016.

4. Refroidissement et séchage

Le refroidissement passif ou dynamique (par double enveloppe ou ventilateur) ramène la charge à la température ambiante. Les condensats sont évacués pour éviter l'humidité résiduelle. Une charge sèche est essentielle pour maintenir la performance des filtres et assurer la validation.



Considérations relatives au contrôle du cycle

Répartition de la température

Dans tout processus de stérilisation, la répartition de la température conformément aux normes reconnues, telles que la norme EN 285:2016 est primordiale. Plusieurs facteurs peuvent influencer la répartition de la température, mais dans tout processus de stérilisation à la vapeur saturée sous vide, l'élimination de l'air est un élément clé.

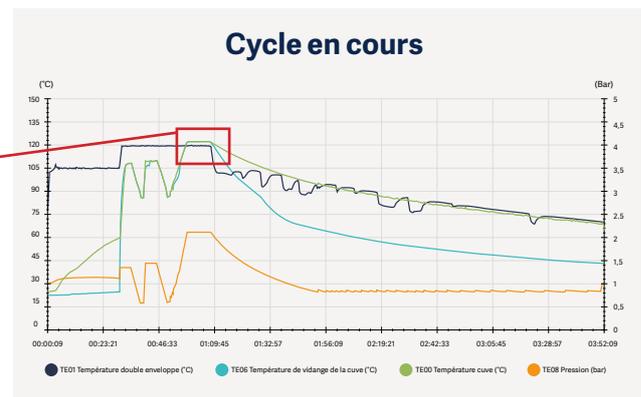
Étant donné que le dispositif AFT nécessite un contrôle des niveaux de pression et des taux de vide limités pendant les phases d'impulsion, une répartition uniforme de la température dans l'ensemble de la charge doit être soigneusement validée.

Temps de cycle

Le temps de cycle total de ces dispositifs peut être de plusieurs heures. Cela est dû à plusieurs facteurs, notamment :

- Temps de préchauffage nécessaire pour réchauffer initialement la charge
- Changements de pression progressifs pour réduire la contrainte sur les membranes en fibres
- Temps nécessaire au séchage et au refroidissement

Avec les technologies de stérilisateurs modernes, trois méthodes peuvent être employées pour réduire le temps de cycle.



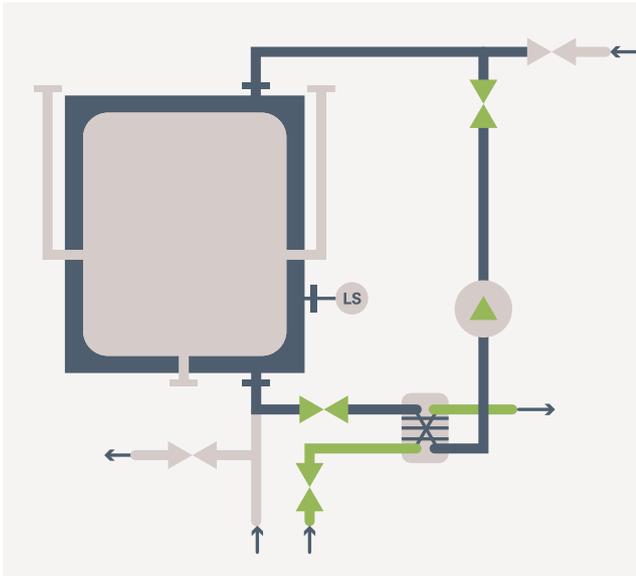
Exemple de validation



La cartographie par thermocouple a démontré des températures de stérilisation constantes dans les ensembles de filtres dans la plage autorisée de ± 1 K pendant la phase d'exposition. Un dépassement et un temps de maintien contrôlés garantissent une inactivation microbienne efficace sans surcharger la structure du filtre.

Option 1 – Refroidissement assisté de la double enveloppe

La phase finale de refroidissement du dispositif avec une configuration de cycle standard est de loin la partie la plus longue du processus, prenant jusqu'à 50 % du temps total. Une méthode pour réduire le temps de refroidissement final consiste à utiliser un refroidissement indirect assisté via le refroidissement de la double enveloppe plutôt qu'un refroidissement naturel. Cette méthode permet de refroidir la chambre et la charge à un rythme beaucoup plus rapide, mais il est essentiel d'éviter la condensation sur la charge ; elle ne peut donc être utilisée qu'une fois toute la vapeur évacuée.



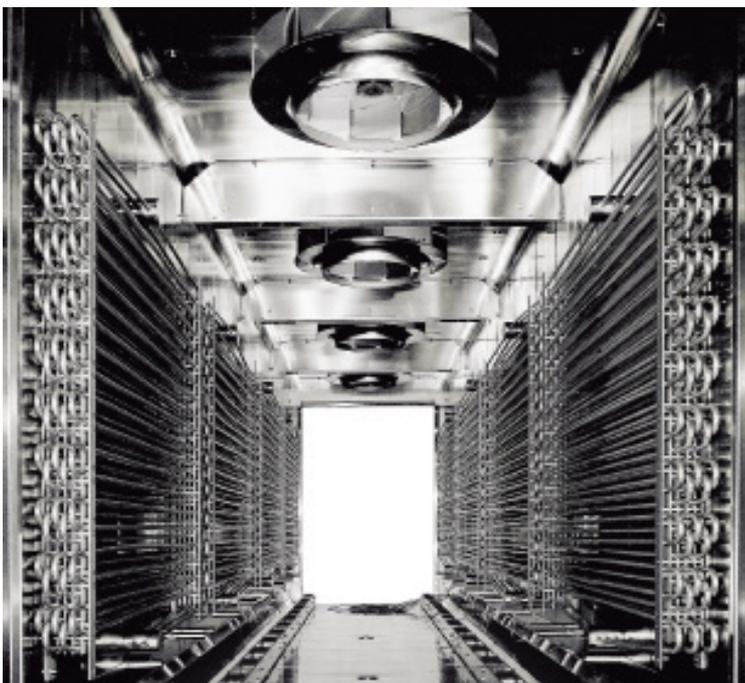
Option 3 – Préchauffage et refroidissement par air sec forcé

Un ventilateur de cuve peut également être utilisé pour réduire considérablement le temps nécessaire au préchauffage. Ce système, associé à des échangeurs thermiques internes, permet d'obtenir les temps de cycle les plus rapides possibles avec des temps de préchauffage, de séchage et de refroidissement raccourcis.



Option 2 – Refroidissement par air forcé

L'ajout d'un ventilateur de recirculation interne à la cuve permet de réduire davantage la durée de la phase de refroidissement grâce à la convection forcée. En outre, un mouvement d'air important dans la cuve peut également réduire le temps de séchage.



Bioréacteurs Getinge

Les stérilisateur Getinge sont conçus pour répondre aux exigences de stérilisation avancées des dispositifs ATF multi-usages et des accessoires de bioréacteur.

Les stérilisateur Getinge sont entièrement compatibles avec d'autres composants en amont tels que cuves de bioréacteur, platines et ensembles de tubulures. Cela permet aux fabricants biopharmaceutiques d'adopter un protocole de stérilisation unifié pour tous les dispositifs.

Bioréacteurs en verre et en acier inoxydable

Le portefeuille de Getinge comprend à la fois des bioréacteurs en acier inoxydable (BioBench/BioPilot/BioProduction) et des bioréacteurs en verre (Applikon), ce qui permet une intégration flexible des systèmes ATF pour toutes les échelles de traitement en amont. En savoir plus sur <https://www.getinge.com/fr/campagnes/de-la-culture-a-la-therapie/>

Conclusion

La stérilisation à la vapeur validée des dispositifs ATF en acier inoxydable est essentielle pour maintenir la conformité aux cGMP, la sécurité du produit et la longévité du dispositif. En raison de la sensibilité des filtres à fibres creuses, les cycles de stérilisation doivent être soigneusement configurés pour équilibrer l'assurance de stérilité et l'intégrité mécanique.

Les stérilisateur cGMP de Getinge fournissent le contrôle, la fiabilité et la documentation nécessaires pour les applications de bioprocédés complexes, y compris celles impliquant des systèmes ATF multi-usages. Grâce aux caractéristiques de cycle avancées, aux solutions de chargement flexibles et à la compatibilité avec une large gamme de technologies de bioréacteurs, Getinge garantit une stérilisation efficace et validée dans les environnements les plus exigeants.



Références :

1. "XCell™ ATF Systems Filter Preparation and Autoclave." Repligen. Consulté le 30 juin 2025. https://www.repligen.com/Products/xcell-ATF/devices-and-controllers/resources/user_guides/ATF-FPAG.PDF.
2. "SpectrumLabs Tangential Flow Depth Filtration Product Instructions for Use Page 2." Manuals Library. Consulté le 30 juin 2025. <https://www.manualslib.com/manual/1479856/Spectrumlabs-Tangential-Flow-Depth-Filtration.html?page=2#manual>.
3. 285: 2015 Sterilization–Steam sterilizers–Large sterilizers, BS EN - BSI Standards Limited, 2016



Convaincu que tout le monde devrait pouvoir bénéficier des meilleurs soins possibles, Getinge propose aux établissements de santé et de sciences de la vie, des solutions visant à améliorer les résultats cliniques et à optimiser les flux de travail. La gamme de produits est destinée aux soins intensifs, aux procédures cardiovasculaires, aux blocs opératoires ainsi qu'aux services de stérilisation centrale et des sciences de la vie. Avec plus de 12 000 employés dans le monde, les solutions Getinge sont commercialisées dans plus de 135 pays.

Ekebergsvägen 26 · Box 69 · SE-305 05 Getinge · Sweden

Getinge France, société par actions simplifiées au capital de 8.793.677,10 euros, dont le siège social est situé à MASSY (91300) – Carnot Plaza, 14/16 Avenue Carnot - immatriculée sous le numéro 562 096 297 RCS EVRY · 02 38 25 88 88
operation-ventes.projet.fr@getinge.com

PUB-2025-0248-A, version de juillet 2025

www.getinge.fr