



Chaima Ben Ahmed, sales engineer bij Suurmond, en Patrick Cerfontaine, hoofd proceschemie aan de UCB, poseren bij de onderzoeksopstellingen voor het synthetiseren van kandidaatmoleculen.

Chem-reactoren spil in medicijnonderzoek Kilolab

Kandidaatmoleculen synthetiseren als eerste stap naar een medicijn

Het Brusselse farmabedrijf UCB ontwikkelt kandidaatmoleculen voor medicijnen en moet ook onderzoek doen naar de toxiciteit van deze moleculen. Patrick Cerfontaine werkt al 35 jaar bij het Kilolab van UCB en beheert daar de chemische infrastructuur, waar chemreactoren een centrale plek innemen. Met veel enthousiasme vertelt hij over zijn drijfveren van zijn dagelijkse werk, dat in het teken staat van de synthese en productie van eerste batches van veelbelovende moleculen om te testen op hun toxiciteit.

Redactie Ilse Bos | Fotografie: Davy Coghe

De ontwikkeling van een medicijn begint met de drug discovery, vervolgens de opschaling in het Kilolab, en het uiteindelijk testen op werkzaamheid en toxiciteit van de moleculen in kleine proefdieren. Allemaal essentiële stappen voordat een kandidaat-molecuul naar de kliniek gaat. Daarnaast zorgt het Kilolab voor probleemoplossende ondersteuning bij de productie van op de markt gebrachte producten. Patrick Cerfontaine, beheerder van de chemische infrastructuur, werkt voor

het productieproces al enkele decennia met de chemreactoren van Büchi.

Onderzoek naar toxiciteit

Cerfontaine: "Ons Kilolab bij UCB maakt de eerste batches ofwel kilogrammen van nieuw ontwikkelde moleculen. Deze moleculen worden vervolgens getest op hun werkzaamheid en toxiciteit bij

“Om onze moleculen te maken, van 5 tot 10 kilogram synthetisch materiaal of tussenproducten, zijn de reactoren van Büchi zeer geschikt”

kleine proefdieren. Proefdieronderzoeken lopen in eerste instantie voor 4 dagen, dan 7 dagen en achtereenvolgens 2 weken en 4 weken. Daarna komen pas de klinische fases in beeld om de werkzaamheid en effectiviteit van de kandidaatmoleculen ook daadwerkelijk te testen in menselijke proefpersonen. Voor de synthese van onze ingewikkelde moleculen zijn vaak minimaal 10 stappen vereist, waar vaak meerdere chemreactoren en specifieke apparatuur bij betrokken zijn. Ons laboratorium op kilograamschaal streeft ernaar het syntheseproces zo duurzaam mogelijk te ontwikkelen en te verkorten. Dit garandeert ook in de toekomst een rendabele productie.”

ChemReactoren

“Om onze moleculen te maken, van 5 tot 10 kilogram synthetisch materiaal of tussenproducten, zijn de reactoren van Büchi zeer geschikt”, stelt Cerfontaine. “Het onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met Suurmond, de vertegenwoordiger van deze apparatuur. In totaal werken 25 chemici in ons departement met deze reactoren om de ontwikkeling en productie van synthetische moleculen te verbeteren. Het grote voordeel is de zichtbaarheid van het reactieproces door de glazen wand, dat maakt het eenvoudig om mee te werken.”

Eerste aanschaf reactoren

“Begin jaren 2000, tijdens de renovatie van het oude Kilolab, namen we contact op met Suurmond/Autoclave. Wij waren geïnteresseerd in de chemische reactorsystemen van Büchi. Van de kwaliteit van de Büchi-apparaten hadden wij al een beeld door de kleine autoclaven die wij in ons hogedruklaboratorium gebruikten. We werden uitstekend ondersteund bij het ontwerp van de eerste twee aangeschafte reactoren, 30 liter en 60 liter met glasbekleding. Een paar jaar later werd er een tweede reactor van 30 liter gebouwd, een kopie van de eerste. De installatie verliep snel en professioneel, met uitgebreide documentatie, wat vaak vereist is om te voldoen aan de lokale veiligheidsaanbevelingen. Onze apparatuur omvat nu ook filters van het type Nutsche om onze producten te isoleren, een decanter en een scrubber voor de neutralisatie van schadelijke, gasvormige afvalstoffen.”



▲ Onderzoek bij een van de reactoren van Büchi door Pierre Thilmann, process chemist.
▼ Detail van de Büchi-reactor.





◀ Patrick Cerfontaine: "Ons Kilolab bij UCB maakt de eerste batches, ofwel kilogrammen, van nieuw ontwikkelde moleculen."

Zichtbaar systeem

Bovendien had het laboratoriumpersoneel van Cerfontaine het werken met de reactoren snel onder de knie. "Hoewel het aantal buizen en kleppen indrukwekkend is, begrepen we al snel hoe het werkt. Dankzij een volledig glazen systeem hebben we bovendien goed zicht op wat er in ons proces gebeurt. Dit is belangrijk, want vaak willen we, nadat we een proces in een klein lab hebben ontwikkeld, eerst 'zien' hoe het op grote schaal werkt. Goede reproduceerbaarheid is essentieel om de kwaliteit van geïsoleerde producten te garanderen. Moleculen moeten volgens hoge kwaliteitsnormen worden bereid voor betrouwbare toxiciteitstesten op proefdieren."

Weinig onderhoud

Bovendien heeft de apparatuur weinig onderhoud nodig. Cerfontaine vervolgt: "Soms is het nodig een beschadigde teflon klep te vervangen, of een bodemklep grondig te reinigen bij het wisselen van chemische projecten. Maar we hebben weinig reserve-onderdelen op voorraad. We weten ook dat we erop kunnen rekenen dat onze leverancier snel reageert wanneer dat nodig is, al 25 jaar."

Digitalisatie

Naast de praktische aspecten van de chemie, hebben de laboratoria van UCB zich ook gericht op het verzamelen en registreren van data uit alle reactoren. "Hiervoor hebben we interne software

"Moleculen moeten volgens hoge kwaliteitsnormen worden bereid voor betrouwbare toxiciteitstesten op proefdieren"

ontwikkeld die de mantel-, proces- en damptemperaturen, de interne druk en de roersnelheid van elk van onze reactoren registreert. Hiermee kunnen we ook de temperatuur op afstand regelen en temperatuurgradiënten creëren, bijvoorbeeld voor kristallisatie. Met deze grafische data kunnen we in één oogopslag zien wat er gebeurt."

Büchi-reactoren: specs en voordelen

Büchi-reactoren zijn geschikt voor het uitvoeren van chemische reacties binnen een grote temperatuurrange, van -60 graden tot aan 150 graden.

De apparatuur van Büchi is verder lek- en luchtdicht, bevat een TÜV-certificering, en heeft een lange levensduur. Büchiflex koppelingen hebben geen compensatoren nodig. Omdat de Büchi reactoren nauwelijks uitvallen, hoeven er zelden vervangingsonderdelen besteld te worden. Dit zorgt voor een goede continuïteit. De apparatuur van Büchi heeft ook weinig onderhoud nodig. Het grote voordeel van Büchi-reactoren zijn bovendien de nauwkeurige regelbaarheid van de temperatuur. Doordat er een fijne laag glas over de staalreactor is heengebracht, is de warmte-overdracht tussen de mantel en het reactiemedium optimaal. Wanneer je in de mantel de temperatuur bijvoorbeeld op 50 graden Celsius instelt, duurt het slechts een kwartier voordat het reactiemedium in de reactor dezelfde temperatuur bereikt. Dat duurt bij andere reactoren met een dikkere glaslaag vaak langer, soms wel tot een uur. Er is daardoor meer controle over het reactieproces, wat bijdraagt aan een efficiënt productieproces.



Met zelf ontwikkelde software is het mogelijk de mantel-, proces- en damptemperaturen, de interne druk en de roersnelheid van alle reactoren direct op het scherm uit te lezen en vast te leggen.

"We weten ook dat we erop kunnen rekenen dat onze leverancier snel reageert wanneer dat nodig is, al 25 jaar"

Certificering

Cerfontaine legt uit dat ze in het verleden gekozen hebben voor een niet-GMP laboratorium, om onderscheidend te blijven op een snel ontwikkelingsproces. "We hadden destijds een discussie over de vraag of we een GMP- of een niet-GMP-laboratorium moesten hebben. Omdat we nog maar aan het begin zijn met de ontwikke-

ling, en juist flexibiliteit en snelheid van uitvoering nodig hebben, hebben we gekozen voor een niet-GMP-laboratorium. Ook al zijn de reactoren van Büchi wel GMP-gereed."

Uitbreiding apparatuur

In de komende jaren is het Kilolab van plan hun faciliteiten uit te breiden en het aantal reactoren en de bijbehorende apparatuur, voor filtratie en verdamping bijvoorbeeld, te vergroten. Hiermee is het mogelijk het aantal groeiende projecten in de onderzoekspijplijn te kunnen ondersteunen. Ook op andere niveaus worden er verbeterlagen doorgevoerd op het gebied van veiligheid, digitalisering, ergonomie en technologie. "Wij hopen dat deze projecten kunnen worden uitgevoerd met onze huidige samenwerkingen." Maar dat zal niet meer onder leiding van Cerfontaine plaatsvinden. Cerfontaine: "Het is nu 2025 en ik begin met het plannen van mijn pensioen, dat over minder dan twee jaar zal zijn. Uiteraard ga ik wel mijn kennis van dit laboratorium en mijn verantwoordelijkheden overdragen aan mijn collega's, en zorgdragen voor een goede toekomst van ons Kilolab." L