



Estapor®, une vaste gamme de nanosphères et de microsphères conçue, produite et distribuée par Merck Chimie SAS

Il est, au sein du groupe Merck, une équipe de chimistes et de biologistes dont l'expertise et le sens de l'écoute sont mis à profit pour développer et produire des nanosphères et microsphères de polymères. Cette équipe exerce depuis plus de 30 ans au service du diagnostic clinique, des biotechnologies et des sciences de la vie. Son nom : Estapor® Microsphères !

Le pôle Chimie du groupe Merck

Merck est l'entreprise pharmaceutique et chimique la plus ancienne au monde. Ses origines remontent en effet à plus de trois siècles et plus précisément, à 1668, en Allemagne, quand Friedrich Jacob MERCK achète l'officine « Engel-Apotheke ». En 1827, débute véritablement l'activité industrielle de la société qui est alors la première à garantir la qualité de ses produits.

Le groupe Merck, c'est aujourd'hui plus de 30 000 collaborateurs et des implantations dans plus de 60 pays. Son organisation s'articule autour de deux pôles : un **pôle santé** – regroupant les divisions pharmacie éthique, Merck Serono et médication familiale, Consumer Health Care - et un **pôle chimie** qui propose innovations, solutions et services sur des secteurs aussi variés que, les cristaux liquides pour affichage et écrans, la pharmacie, les biotechnologies, la cosmétique, les pigments à effets, la nutrition l'industrie technique, le diagnostic clinique et les sciences de la vie.

En France, les deux pôles emploient plus de 3000 personnes. Le pôle Chimie auquel appartient Estapor®, basé à Fontenay-sous-Bois en région parisienne (94), se nomme Merck Chimie SAS.

La récente modernisation et l'extension du site Estapor®, près d'Orléans

« Estapor® est une gamme de produits développée par Rhône Poulenc, il y a trente ans, sur le site pharmaceutique d'Aubervilliers et commercialisée par sa division Prolabo », explique Fabrice SULTAN, actuel responsable Vente et Marketing de la gamme Microsphères Estapor®. « Estapor® a donc été intégrée au sein du groupe Merck en 1993, quand ce dernier a fait l'acquisition de Prolabo auprès de Rhône-Poulenc... »

Depuis 1997, l'équipe technique Estapor® est installée à Pithiviers, à proximité d'Orléans (45). Elle y dispose de plusieurs

espaces de production, d'une unité R&D et de surfaces de stockage adaptées. Une plate-forme technique unique en France, d'autant plus qu'elle a bénéficié l'année passée d'une modernisation de son outil de production et de l'extension de son laboratoire, remarquablement bien équipé.

Une douzaine de personnes collabore aujourd'hui à Pithiviers au sein de l'équipe Estapor® ; cinq se consacrent à la production / conditionnement et sept exercent au laboratoire. Ces experts techniques, qui possèdent pour la plupart une formation d'ingénieur et/ou un doctorat, sont spécialisés en chimie des polymères, chimie organique et chimie de surface.

Des microsphères utilisées par les plus grandes sociétés de diagnostic clinique et des sciences de la vie

« Notre cœur de métier est la fabrication de supports solides ; des billes de polymères – généralement à base de polystyrène- dont la taille est comprise entre quelques dizaines de nanomètres et plusieurs micromètres », précise Fabrice SULTAN. « Ces nano- et microsphères sont aujourd'hui utilisées dans le monde entier par les plus grandes sociétés de diagnostic clinique et des sciences de la vie, dans de nombreux tests tels que les tests rapides sur membrane, les tests d'agglutination sur lame, d'immunoanalyse sur automate, ou encore, les méthodes de biopurification et de bioséparation... »

A chaque catégorie de tailles et de surfaces, correspondent des applications potentielles de purification, de concentration ou de détection de molécules. Ainsi, l'équipe Estapor®, acteur majeur de ce marché depuis plus de 30 ans, propose une gamme complète de nanosphères et de microsphères, particulièrement variée en termes de caractéristiques physico-chimiques et de propriétés physico-chimiques : blanches, colorées, fluorescentes, super-magnétiques (**photo séparation magnétique**) (avec différents groupements fonctionnels : carboxylés, aminés, groupes hydroxy, chlorométhyl...) ou encore bioactivées avec différents ligands (streptavidine, IgG ou IgM humaines, de souris, de lapin ou de rat...).

Citons pour exemples les billes fluorescentes, souvent utilisées pour la calibration d'appareils d'analyses (granulomètres...) (**photo avec microscope**) ; ou encore les billes

magnétiques, associant polystyrène et oxyde de fer, qui permettent des séparations de phases en quelques dizaines de secondes. « Comparée aux tests Elisa, la technologie Microsphère offre une surface d'échange multipliée par 50 ; d'où un gain important en réactivité et un impact direct sur la sensibilité du test », explique M. SULTAN.

Qualité, capacité de production et développement à façon : trois atouts de la gamme Estapor®

Estapor® se distingue de la concurrence par l'étendue de son offre et ses remarquables capacités de production. Merck Chimie possède en effet toute l'expertise pour comprendre au mieux les besoins de ses clients et réaliser des billes de toutes tailles (à partir de 20 nanomètres jusqu'à plusieurs microns) adaptées à l'application visée. La flexibilité de sa production sur le plan quantitatif constitue elle aussi un atout incontestable, avec des capacités pouvant atteindre 500 g pour des billes Estapor® fluorescentes et bi colorées, 6 kg pour des billes magnétiques, et jusqu'à 20 kg pour des billes blanches.

Par ailleurs, outre son vaste catalogue de nanosphères et microsphères, l'équipe Merck Chimie offre l'opportunité de développer des produits à façon. Modifications de taille, de surface, de couleur ou encore des propriétés magnétiques... : le laboratoire Estapor® est à même de concevoir et de produire sur mesure des supports innovants pour toutes applications spécifiques, amélioration de processus ou optimisation des coûts de production.

C'est l'assurance pour chacun de trouver en l'équipe Estapor® le partenaire idéal, capable de mettre au point le produit qui correspondra pleinement à ses attentes, avec toutes les garanties de qualité, de reproductibilité et de validation de la matière première... « Après développement et production, chaque lot est en effet validé et peut être stocké dans nos locaux ; nos clients disposent ainsi d'une réserve de matière première sécurisée et validée pour un approvisionnement sur plusieurs mois... », ajoute M. SULTAN.

Vers de nouvelles applications...

Au-delà des applications de ses microsphères sur le marché du diagnostic clinique, le centre technique Estapor® est aujourd'hui une véritable plate-forme nanotechnologique, capable de développer des produits originaux pour des applications innovantes dans de nombreux domaines. Parmi ces nouveaux champs d'investigation, figurent notamment :

→ **l'anti-contrefaçon**, avec notamment le développement ces dernières années de microsphères Estapor® fluorescentes qui présentent des spectres spécifiques d'absorption et d'émission de la lumière qui signent l'authenticité quand elles sont intégrées dans les procédés de fabrication de produits, tels le cuir (chaussures, sacs, vêtements) ou le papier (emballages de produits de luxe et de grandes marques).

→ **la cosmétique**, avec en particulier la mise au point de nanoparticules magnétiques qui, mises dans la formulation d'un mascara, contribuent à l'accentuation de la courbure des cils.



De gauche à droite : Linda Chang (Responsable des Ventes PLS , Merck Chine), Dr. Richard Vidal (Directeur, Merck Chimie), Dr. Fabrice Sultan (Responsable Ventes et Marketing , Merck Chimie), Elonne Petrin (Responsable des Ventes, EMD Chemicals, USA), Salvatore Intorce (Responsable des Ventes, LSS, Merck Italie) et Dr. Hugues de Cremiers (Responsable des Ventes Europe, Merck Chimie).

→ **le drug delivery**, avec une étude menée sur l'encapsulation de principes actifs au sein même de nanosphères biodégradables qui transportent les principes actifs des médicaments aux organes cibles permettant ainsi une plus grande efficacité et moins de réactions secondaires en thérapeutique.

→ **les empreintes moléculaires** : « Les microsphères sont très largement utilisées comme support solide à des réactions immunologiques (antigène / anticorps). Il est nécessaire pour cela de procéder à une bioactivation en surface, souvent coûteuse et dont la stabilité dans le temps est limitée par la durée de vie de l'anticorps », explique M. SULTAN. « La possibilité d'imprimer, pendant le processus de polymérisation, la structure tridimensionnelle (l'empreinte moléculaire) d'une protéine ou de ses sites d'intérêt à la surface de la bille permet de réduire les coûts et d'augmenter la stabilité ».

Avec de tels polymères intelligents, capables de reconnaître spécifiquement certaines molécules, un vaste champ d'applications s'ouvre, depuis la détection d'antibiotiques ou d'explosifs, au relargage séquentiel de substances aromatiques, jusqu'à la traçabilité d'un médicament chez un patient en cours de traitement pour optimiser la posologie.

L'équipe Merck Chimie Estapor® est aujourd'hui le fournisseur privilégié des principales sociétés de diagnostic clinique dans le monde. Elle s'impose par ailleurs comme le partenaire de nombreux laboratoires de recherche académiques : INSERM, CNRS, CEA, INRA, universités.....

S. DENIS

Pour en savoir plus, n'hésitez pas à contacter l'équipe Estapor® Merck Chimie :

Richard VIDAL, directeur (richard.vidal@merck.fr)
Jean-Pierre CRAPEAU, responsable Production (jeanpierre.crapeau@merck.fr)
Cécile GENIES, responsable Laboratoire (cecile.genies@merck.fr)
Fabrice SULTAN, responsable Vente/ Marketing (fabrice.sultan@merck.fr)



Le labo d'analyse et de contrôle