



Procédés à usage-unique en Ultrafiltration

Minimiser les coûts de développement et de production

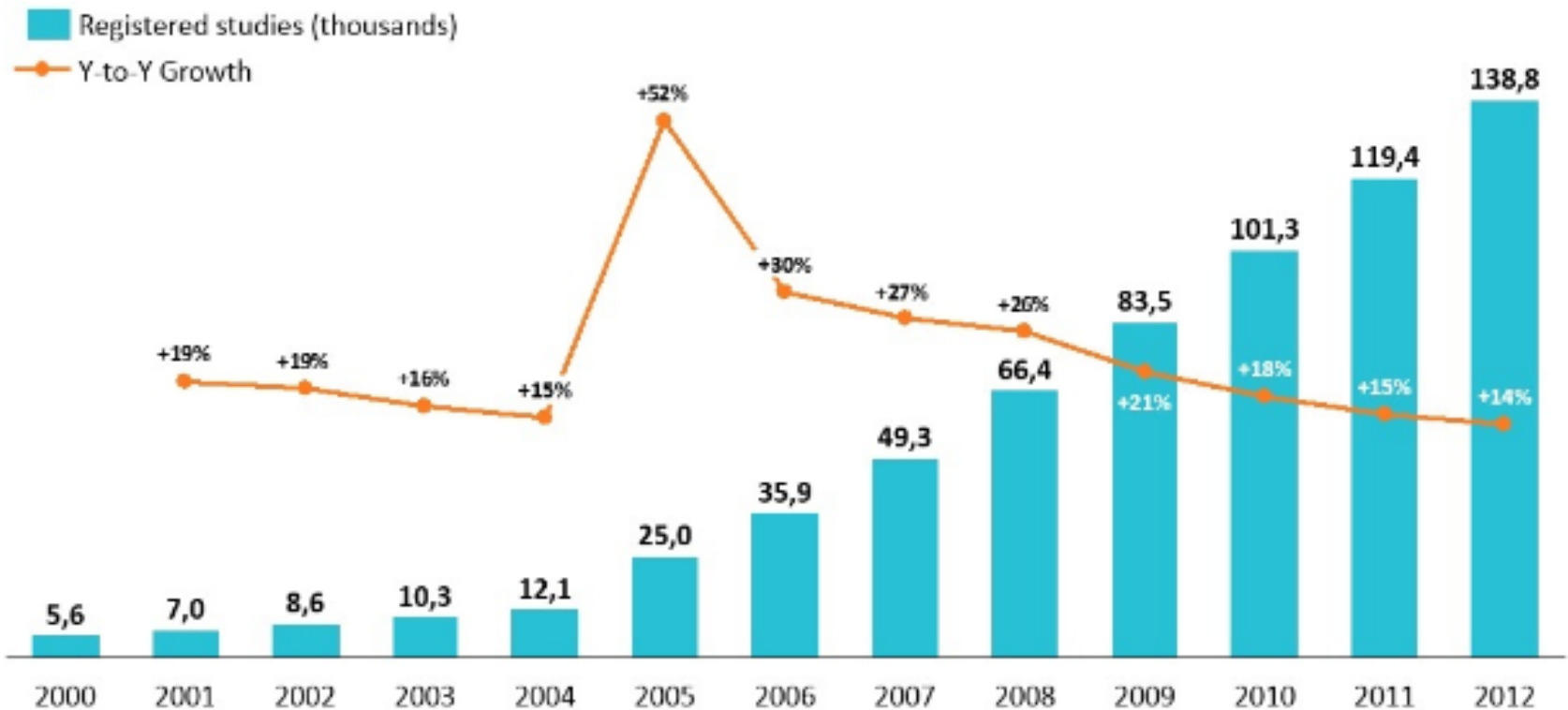
Colloque Adebiotech

30 Octobre 2013

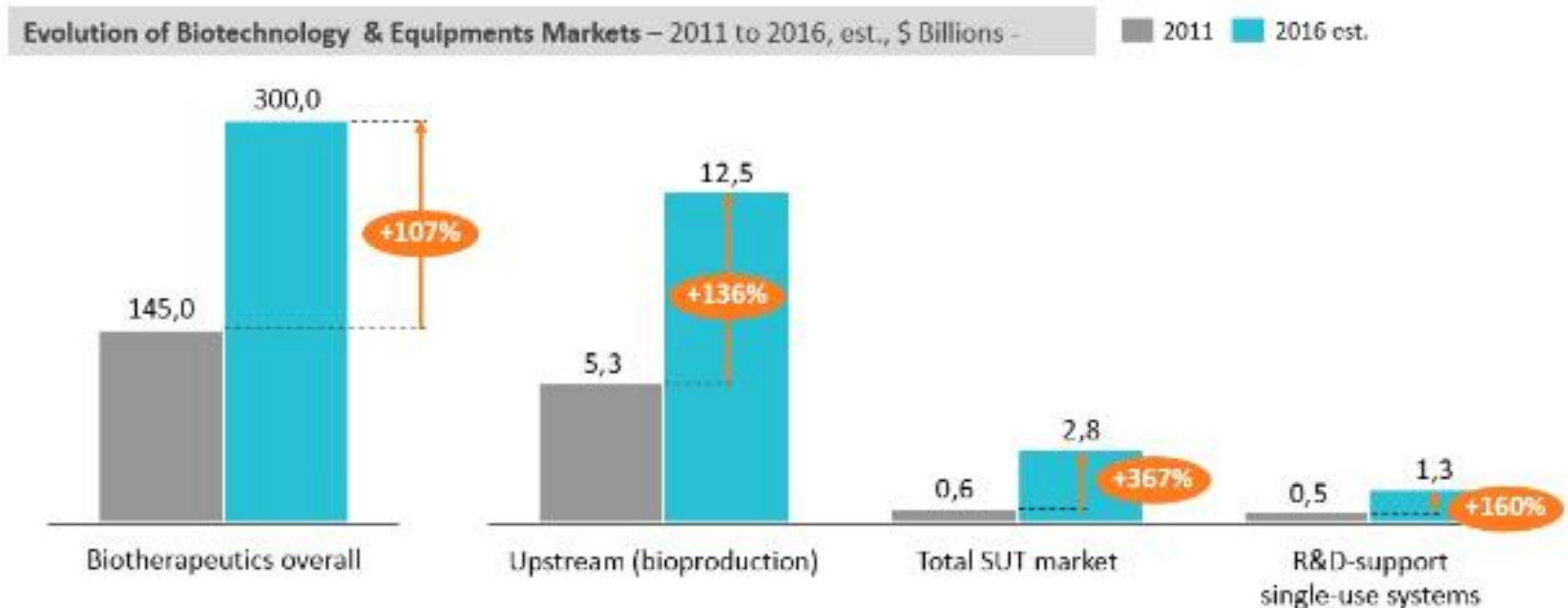
Jean Guillerm – Expert procédés biopharma

- Marché biopharmaceutique mondial: 140 milliards de \$
- Croissance de 15 – 18 %
- Part de l'usage-unique en croissance:
 - Besoin de limiter les investissements en R&D, productions pré-cliniques et cliniques
 - Facilité de mise en œuvre pour les produits en développement
 - Standardisation des procédés et systèmes de production pour installation n'importe où sans ingénierie complémentaire
- La moitié des nouvelles molécules sera produite dans des installations « usage-uniques » d'ici à 10 ans

Evolution of number of clinical trials – Thousands of clinical trials, 2000-2012 -



Source: www.fda.gov, AllyPrime's analysis



Source: Bioinfo.com, Upstream Single-Use Bioprocessing Systems Future Market Trends and Growth Assessment

Facteurs marché

Besoin de limiter les coûts

Plus de flexibilité des unités de
production

Montée des biosimilaires

Réduction de la taille des unités

Augmentation du nombre de
production de petits volumes

Facteurs de croissance de l'usage unique

Facteurs marché

- Besoin de limiter les coûts
- Plus de flexibilité des unités de production
- Montée des biosimilaires
- Réduction de la taille des unités
- Augmentation du nombre de production de petits volumes

Avantages

- Réduction des coûts de construction et mise en service
- Réduction des risques de contamination croisée
- Changement rapide de produit
- Diminution des utilités (CIP et SIP)
- Besoins en validation réduits

Facteurs de croissance de l'usage unique

Facteurs marché

Besoin de limiter les coûts
Plus de flexibilité des unités de production
Montée des biosimilaires
Réduction de la taille des unités
Augmentation du nombre de production de petits volumes

Avantages

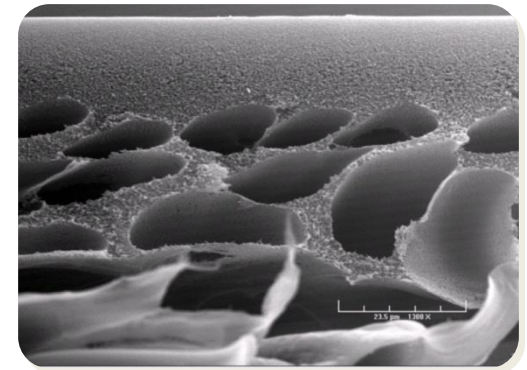
Réduction des coûts de construction et commissioning
Réduction des risques de contamination croisée
Changement rapide de produit
Diminution des utilités (CIP et SIP)
Besoins en validation réduits

Limitations

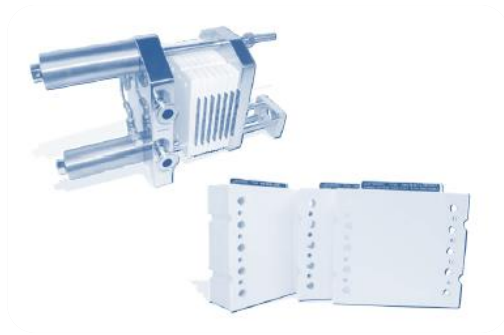
Lessivables et extractibles
Investissement préalable requis
Nombre de vendeurs limité (pas de concurrence ?)
Coût des produit à usage-unique
Pas de standardisation entre les fournisseurs
Rejet et traitement des rejets solides

- Cassettes spécialement conçues pour un usage-unique
- Surface allant de l'échelle laboratoire (0.01 m^2) jusqu'à la production (2.5 m^2)
- Membranes en Polyether Sulfone Modifié (mPES) identique avec la gamme pour filtration réutilisable:
 - ProStream: charge neutre, faible adsorption des protéines
 - HyStream: hydrophile, alternative à la cellulose régénérée
- Seuils de coupure:
 - 1 – 3 – 5 – 10 – 30 – 50 – 100 – 300 kD
 - 0,1 – 0,2 – 0,45 – 0,65 μm (HyStream uniquement)

Se reporter à la présentation de Vincent Monchois



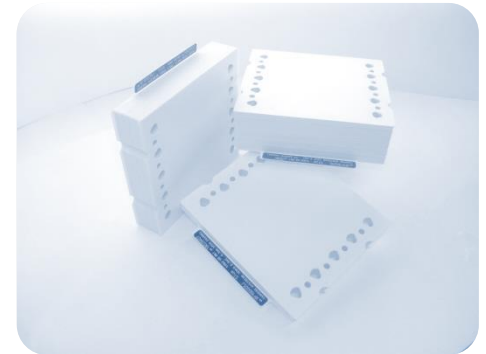
- Cassettes prêtes a l'emploi
 - Pré-sanitisées
 - Livrées dans NaOH 0,2 M
- Comptabilité universelle avec tous les holders du marché
- 3 configurations pour les tamis de séparation adaptés aux caractéristiques des produits



Cassettes et Holders Sius™



Echelle laboratoire
Sius™ LS 0.01 – 0.1 m²



Echelle industrielle
Sius™ 0.5 – 2.5 m²

Différentes échelles, différents besoins

Les besoins peuvent se définir pour plusieurs types d'utilisateurs.

Nous en avons défini trois, mais il peut y en avoir plus selon la compréhension que chacun pourra avoir des termes.

- Echelle du laboratoire: recherche et développement
- Echelle de la petite production (phase II, phase III ou jusqu'à 200 L)
- Echelle de la production volume standard

- Disponibilité d'un produit peu cher
- Nombre de cas à traiter important et produits très divers
- Changement rapide d'un produit à l'autre
- Pas de contaminations croisées



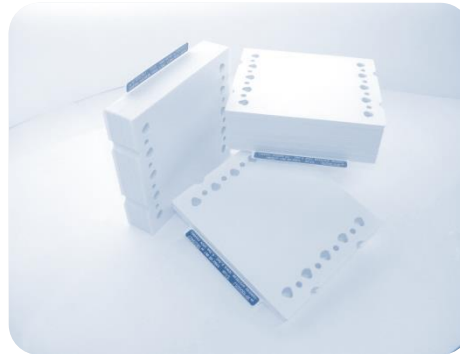
Echelle laboratoire
Sius™ LS 0.01 – 0.1 m²

- Phase II, III et petites productions
 - Diminution des coûts de validation
 - Pas de contamination croisée
 - Passage rapide d'un produit à l'autre
 - Gain de temps
 - Pas de stockage
 - Capacité de réaction

- Produits potentiellement dangereux
 - Diminution des temps/coûts de validation
 - Pas de contamination croisée
 - Elimination du matériel sans risque pour l'utilisateur
 - Gain de temps
 - Pas de stockage

- Diminution du CAPEX
- Protection de l'utilisateur
- Diminution des coûts de validation
- Pas de contamination croisée
- Passage rapide d'un produit à un autre
- Gain de temps
- Pas de stockage
- Pas de risque d'erreur lié à la réutilisation d'une mauvaise cassette

- Diminution des coûts de validation
- Temps de production identique pour chaque production
- Diminution des coûts de production



Echelle industrielle
Sius™ 0.5 – 2.5 m²

Conception du système de filtration

Coûts et allocation du travail

Consommables

Optimisation des flux

Système de filtration: réduire le CAPEX

Skid TFF Sius™
80 000€



Skid classique automatisé
À partir de 120 000€



Différence de CAPEX: 40 000€

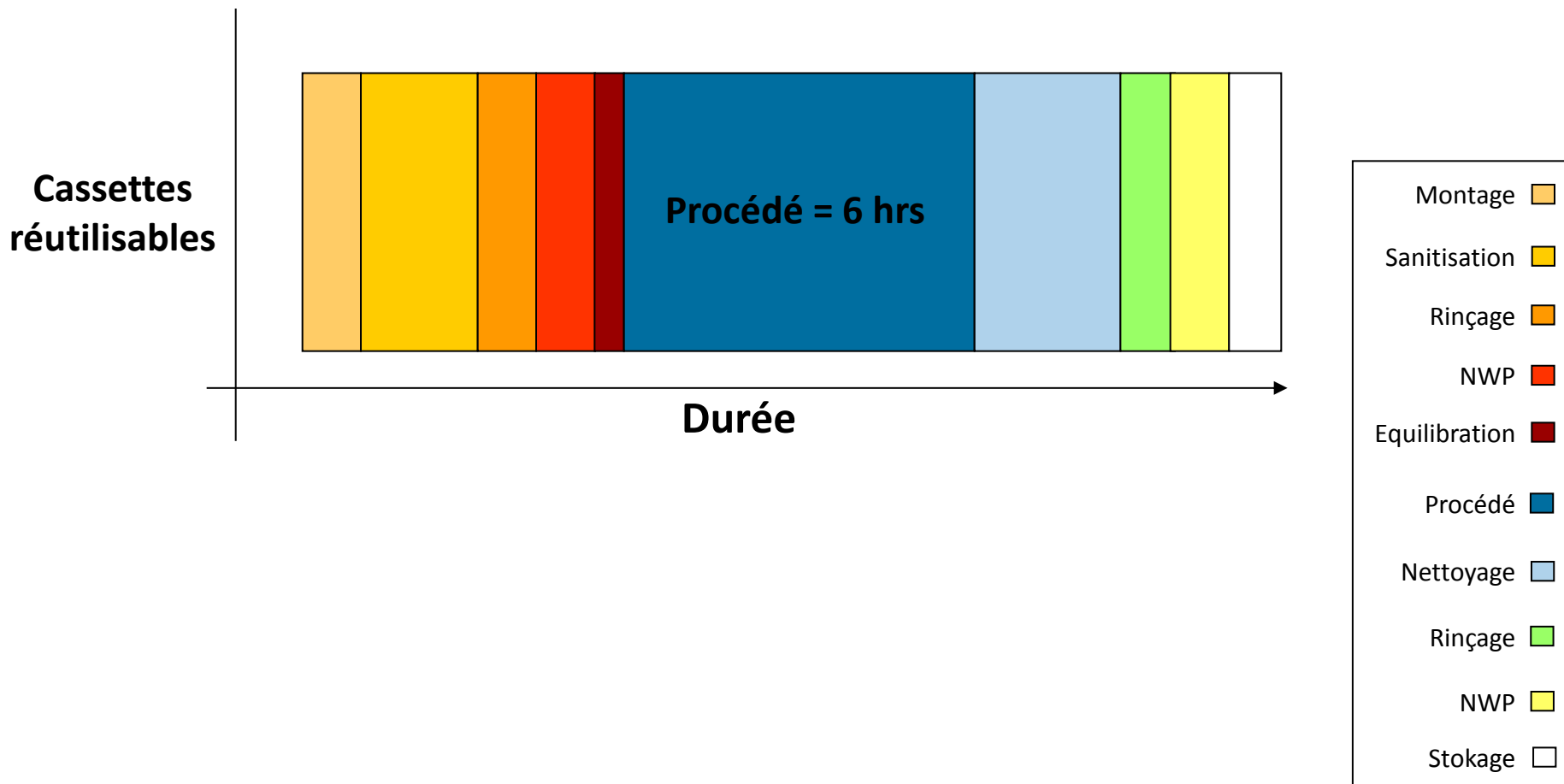
Conception du système de filtration

Coûts et allocation du travail

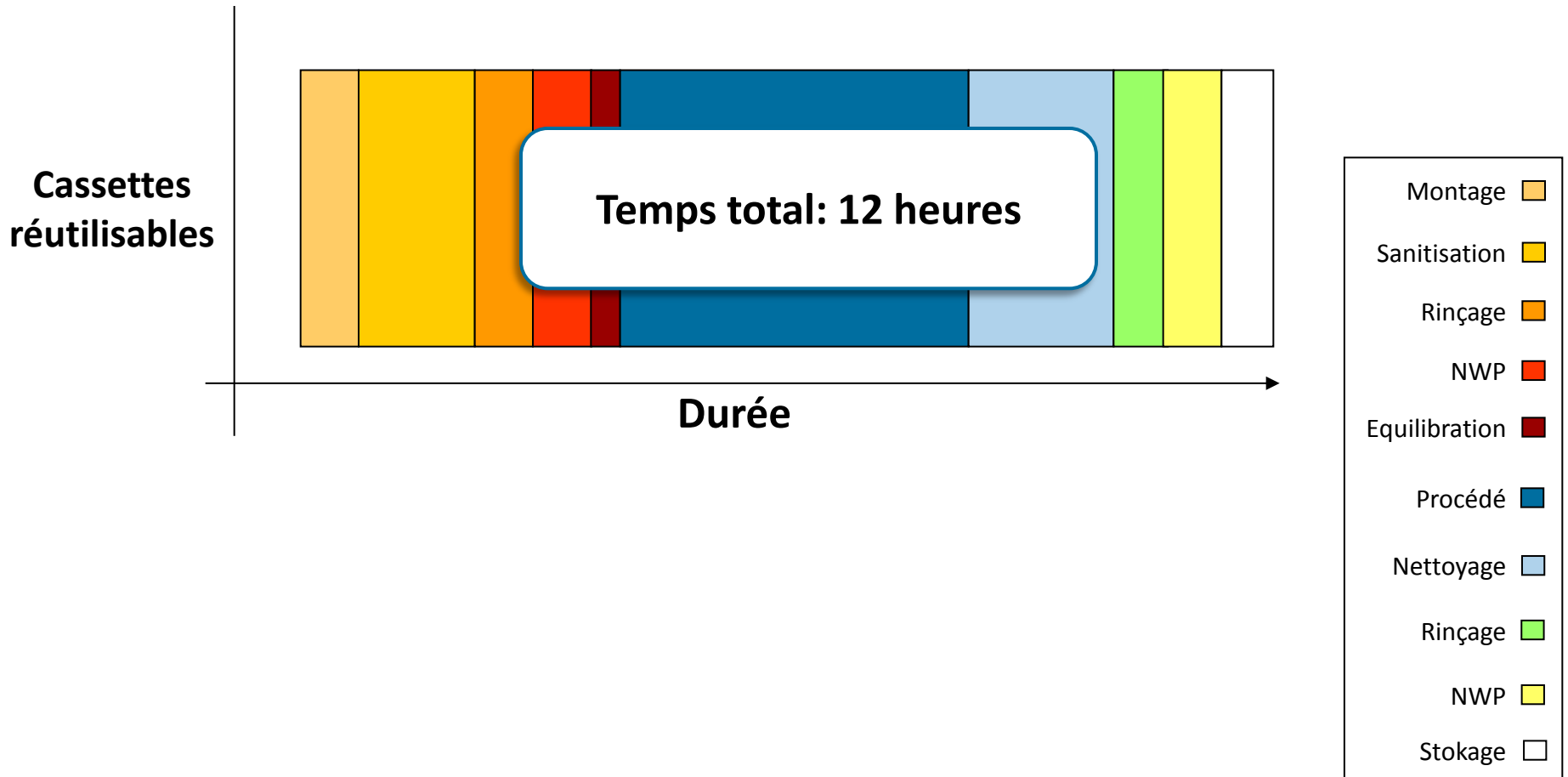
Consommables

Optimisation des flux

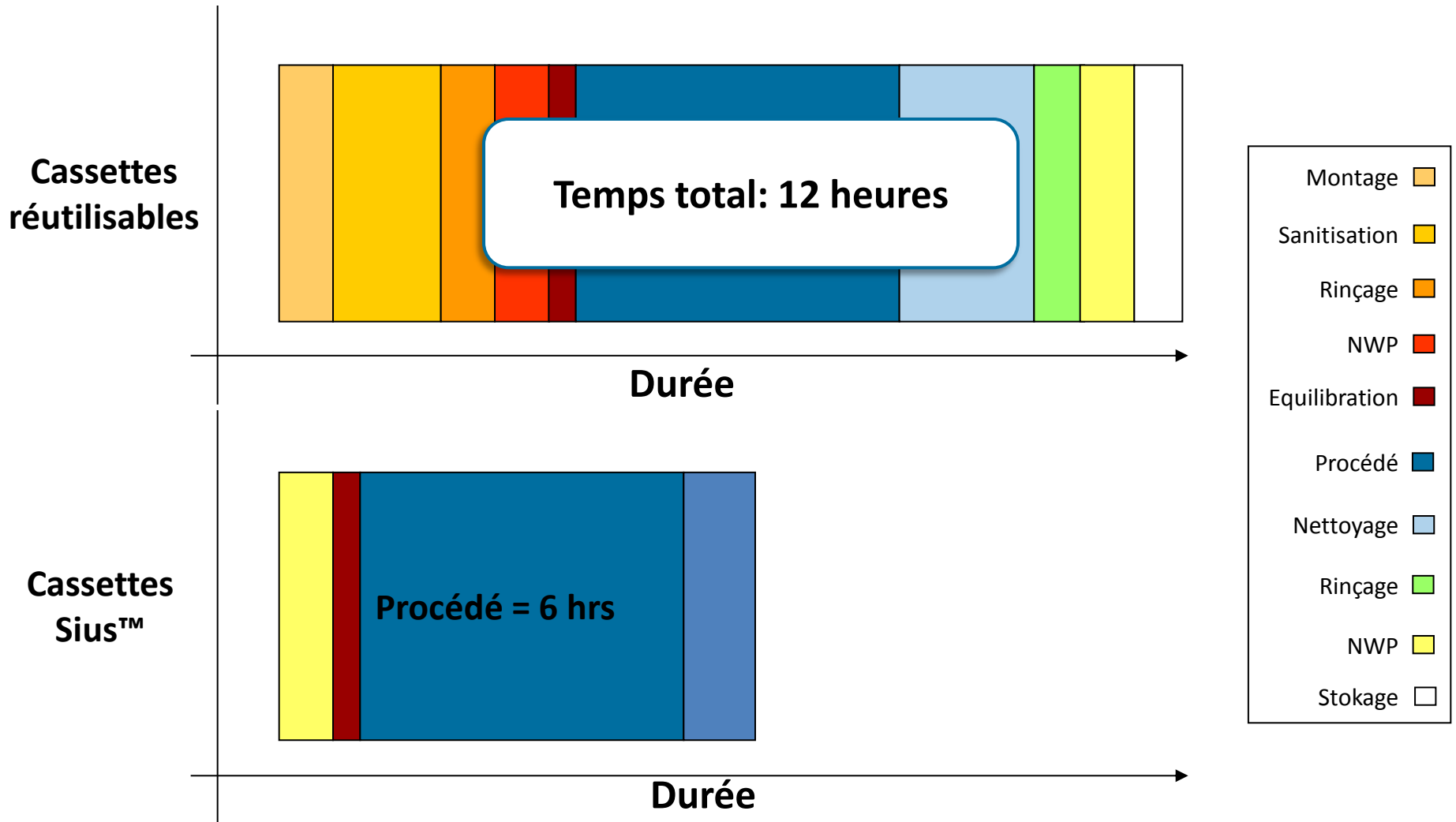
Durées comparées



Durées comparées

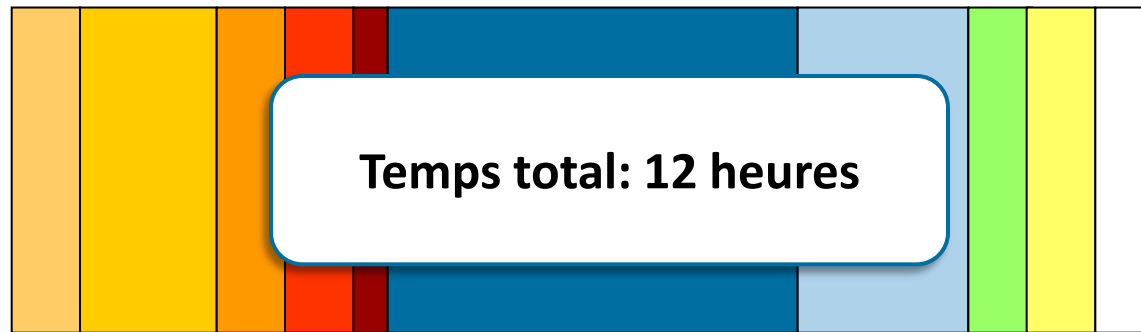


Durées comparées



Durées comparées

Cassettes réutilisables



- Montage
- Sanitisation
- Rinçage
- NWP
- Equilibration
- Procédé
- Nettoyage
- Rinçage
- NWP
- Stokage

Cassettes Sius™



Durée

Conception du système de filtration

Coûts et allocation du travail

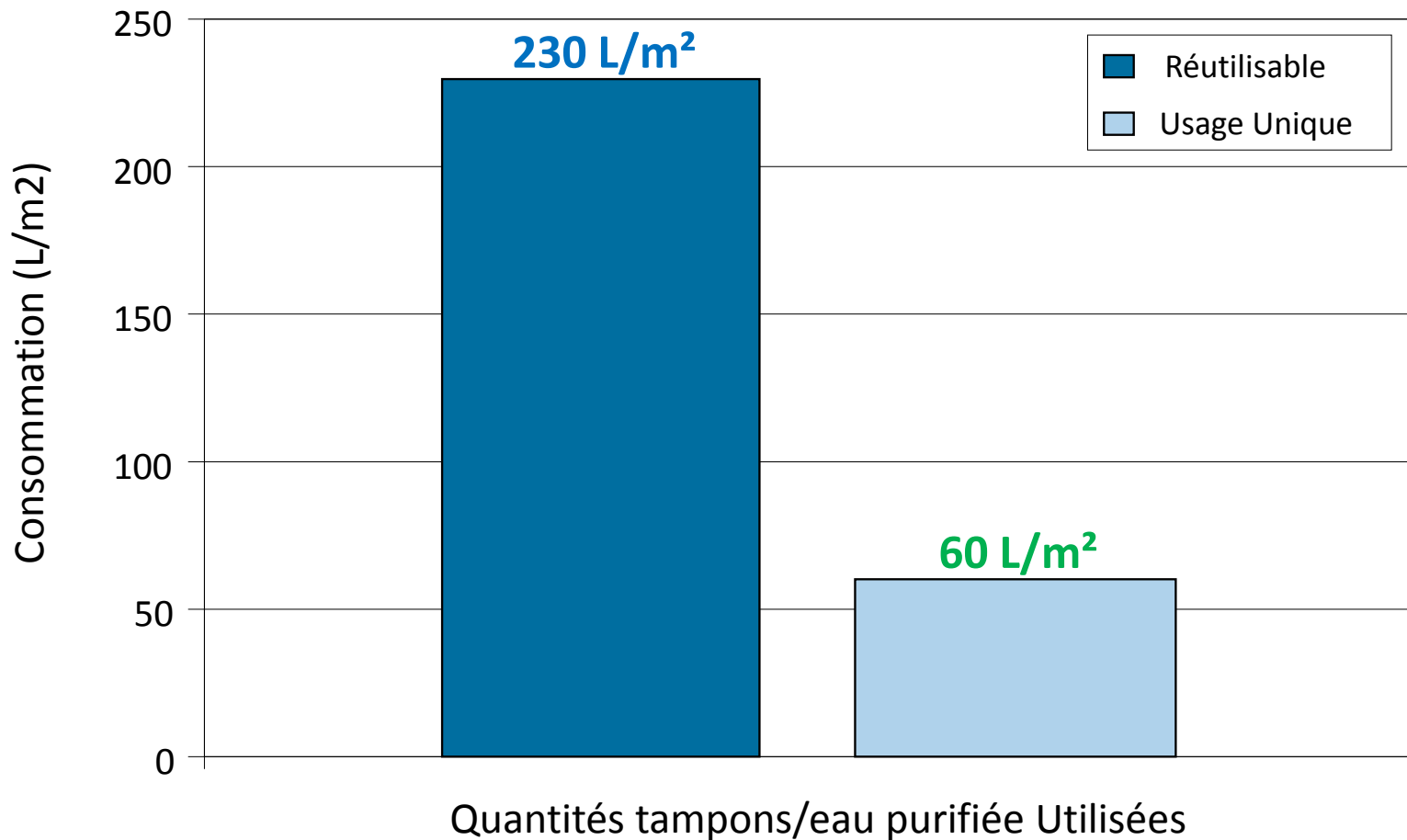
Consommables

Optimisation des flux

- Les consommables comprennent:
 - L'eau purifiée
 - Les tampons
 - Les solutions de nettoyage
 - Cassettes de filtration

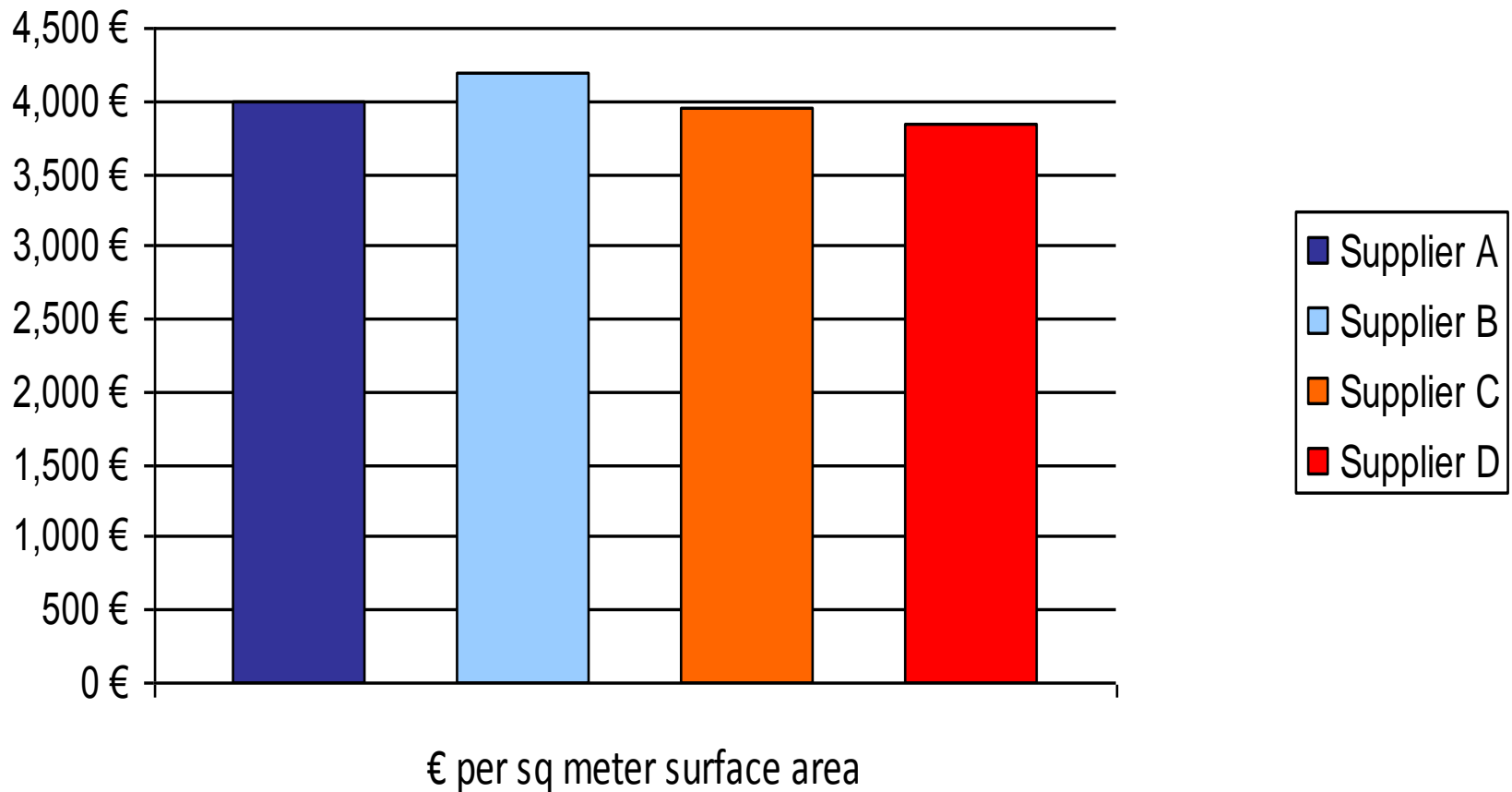
Eau, tampons et solutions de nettoyage

75 % d'économie sur les tampons et solutions



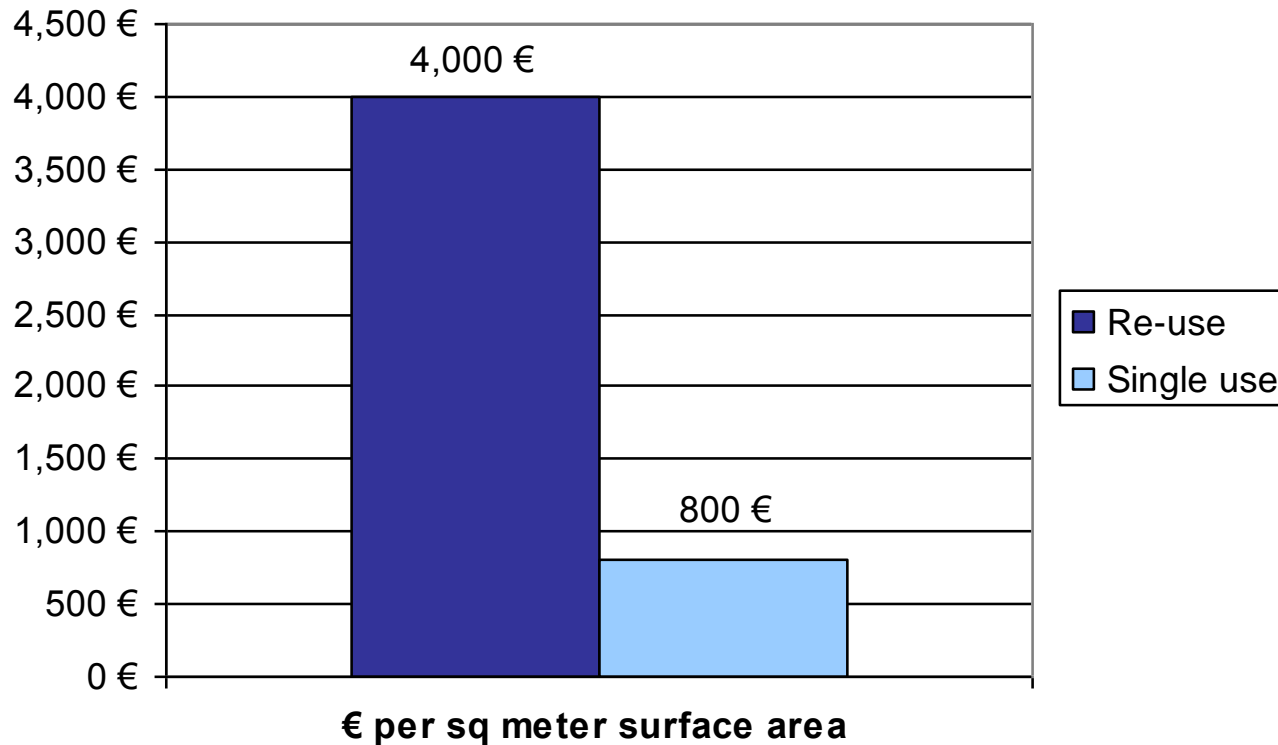
Cassettes: coût du marché

En moyenne 4 000 €/m²



Vrai usage unique et offre du marché

4 000 vs 800 €/m²
80 % moins cher au m²



Conception du système de filtration

Coûts et allocation du travail

Consommables

Optimisation des flux

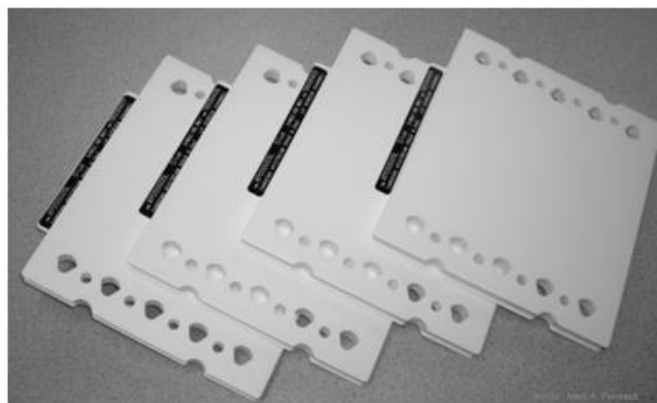
- Réduction des besoins en validation
- Flexibilité des procédés pour les productions multiples.
- Réduction des risques de contaminations croisées
- Réduction du stockage des cassettes
- Elimination des goulots d'étranglements– Amélioration des flux
- Performance des membranes identique de lot à lot



VALIDATION GUIDE

TANGENX
SIUS™ TANGENTIAL FLOW FILTRATION
CASSETTES

VGD-102-TX1001



SIUS™-LS & SIUS™
SINGLE-USE TFF CASSETTES

TABLE OF CONTENTS

1.0	INTRODUCTION.....	3
1.1	OBJECT AND SCOPE OF THE VALIDATION GUIDE.....	3
1.2	PRODUCT DESCRIPTION.....	3
2.0	PRODUCT INFORMATION.....	5
2.1	CASSETTE DESIGN.....	5
2.2	MATERIALS OF CONSTRUCTION.....	5
2.3	PHYSICAL DIMENSIONS.....	5
2.4	CARE AND USE.....	6
2.5	CATALOG AND SERIAL NUMBERING SYSTEM.....	9
3.0	PRODUCT PERFORMANCE.....	11
3.1	MEMBRANE PERFORMANCE.....	11
3.2	NON-SPECIFIC PROTEIN BINDING.....	13
3.3	CASSETTE HYDRAULIC PERFORMANCE.....	14
3.4	CASSETTE INTEGRITY.....	16
3.5	CASSETTE PRE-FLUSHING STUDY.....	17
3.6	CASSETTE LEACHABLES.....	19
3.7	ROBUSTNESS STUDY.....	22
3.8	SHELF LIFE STUDY.....	23
3.8.1	MEMBRANES.....	23
3.8.2	SIUS™ CASSETTES.....	24
3.9	CHEMICAL COMPATIBILITY.....	26
4.0	SAFETY INFORMATION.....	27
4.1	USP CLASS VI.....	27
4.2	EXTRACTABLES.....	30
4.3	ENDOTOXIN.....	32
4.4	BSE FREE MATERIALS.....	33
4.5	PARTICULATES.....	34
5.0	DOCUMENTATION SYSTEM.....	36
6.0	PRODUCT MANUFACTURING.....	38
7.0	QUALIFICATION.....	39
7.1	EQUIPMENT QUALIFICATION.....	39
7.2	QUALIFICATION OF QC INSTRUMENTS.....	39
7.3	QUALIFICATION OF CRITICAL UTILITIES.....	39
8.0	MANUFACTURING PROCESS VALIDATION.....	40
8.1	MEMBRANE PROCESS VALIDATION.....	41
8.2	CASSETTE PROCESS VALIDATION.....	43
9.0	RELEASE TESTING.....	46
9.1	ANALYTICAL METHOD VALIDATION.....	46
9.2	MEMBRANE QC METHOD VALIDATION.....	46
9.3	CASSETTE QC METHOD VALIDATION.....	46
9.4	RELEASE SPECIFICATIONS.....	47
9.5	CERTIFICATE OF COMPLIANCE.....	50
10.0	LIST OF TANGENX STUDY REPORTS.....	51
11.0	REFERENCES.....	51

**L'intérêt de l'usage unique pour la
diminution des couts**

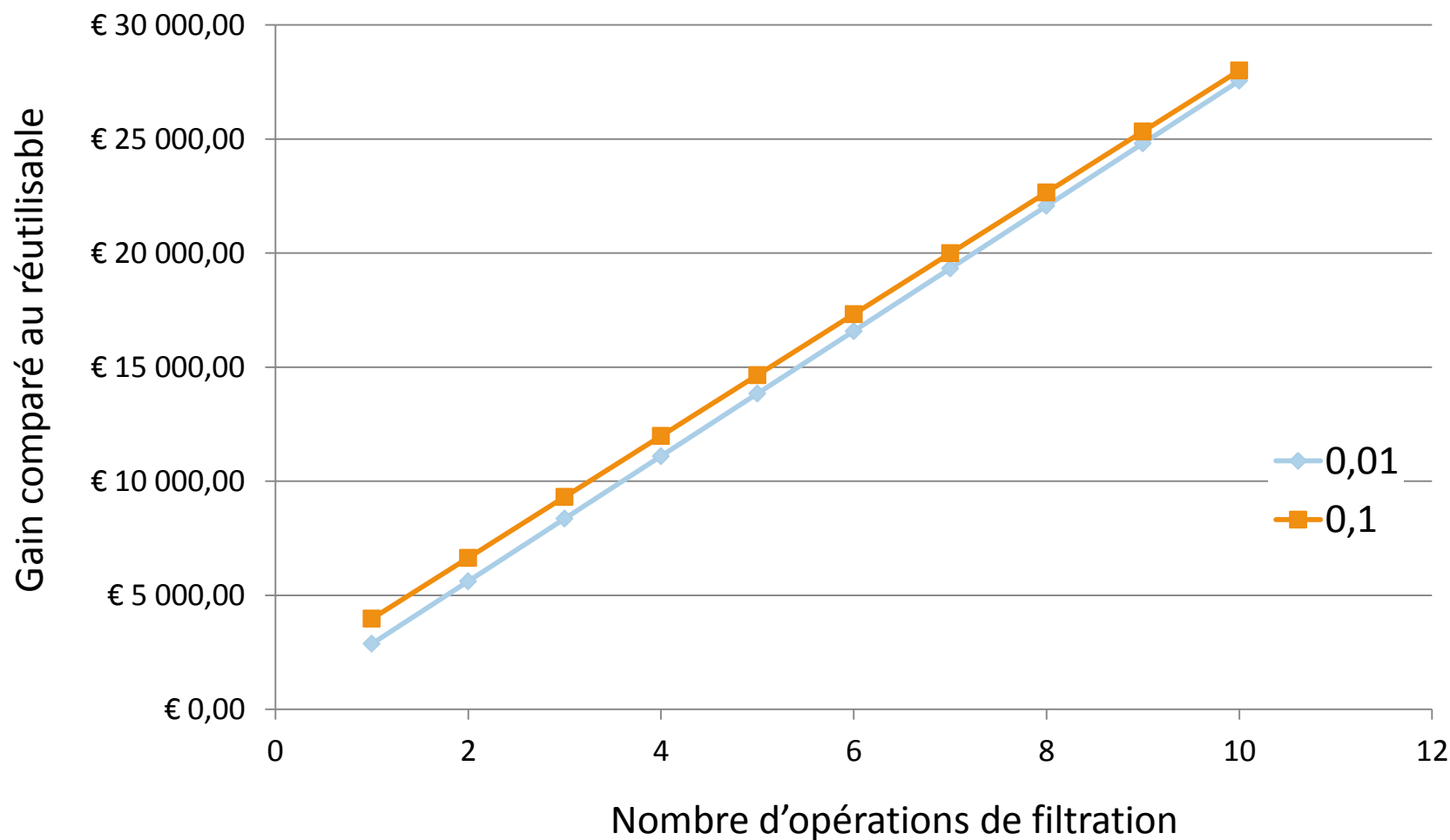
Analyse des coûts: éléments pris en compte

Analyse des coûts en fonction des différents besoins décrits ci-dessus.

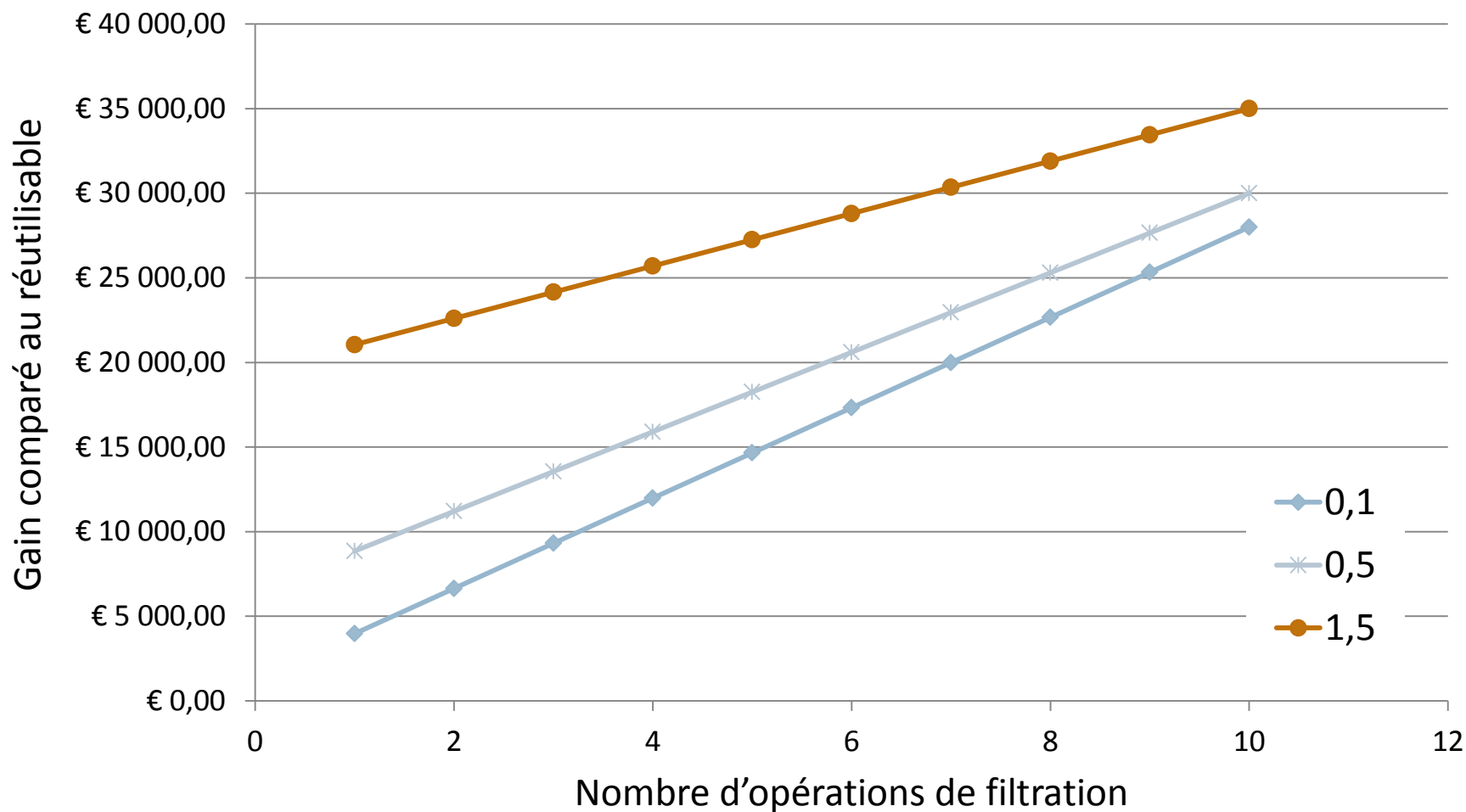
Qu'avons-nous mis dans l'étude ?

- Surface de membrane utilisée
- Nombre de cycles de production
- Main d'oeuvre
- Quantité de tampons et solutions de nettoyage.
- Circuit fluidique si c'est le cas
- Diminution des coûts de validation (pris en compte en faible partie pour les productions)

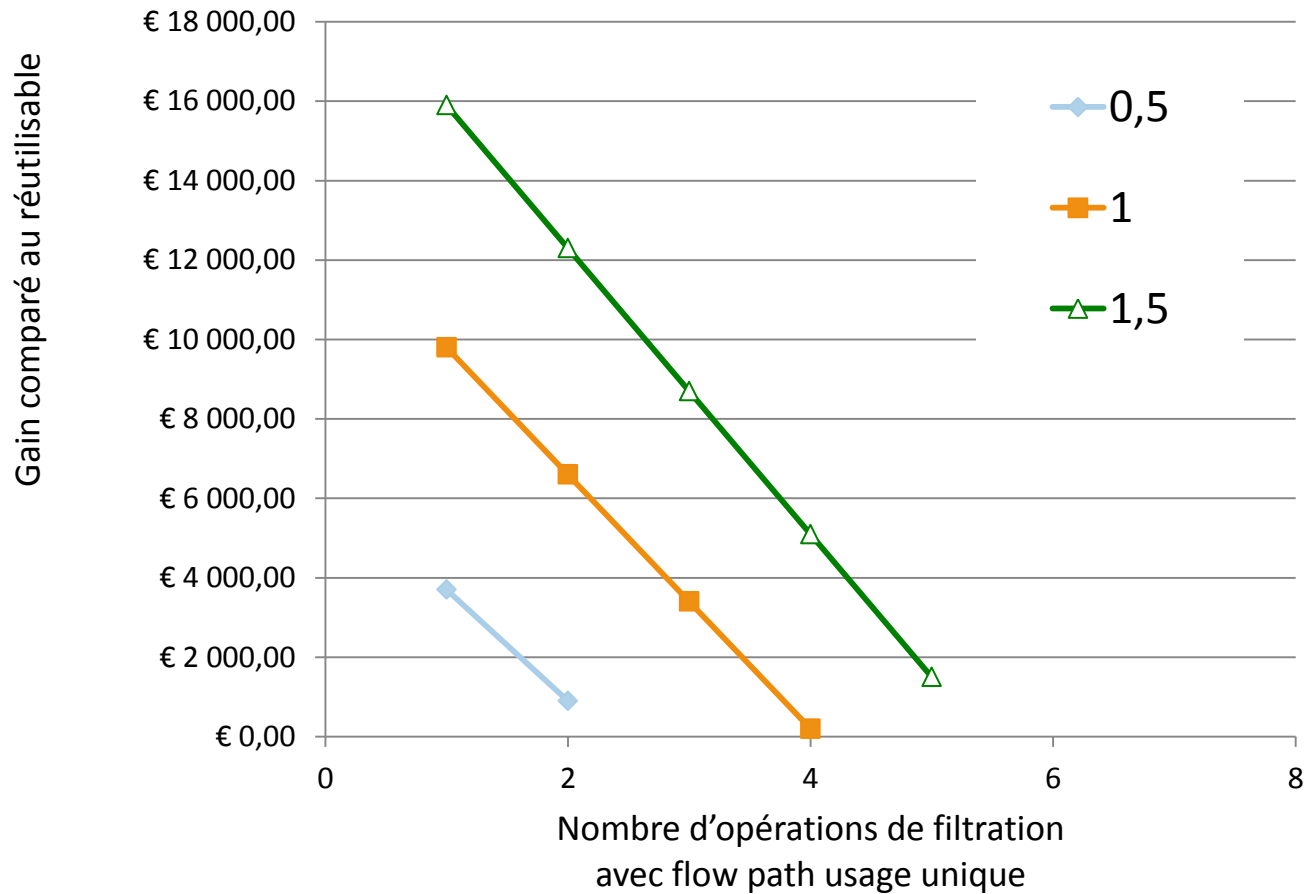
Cassettes Sius™ en R&D et pilote



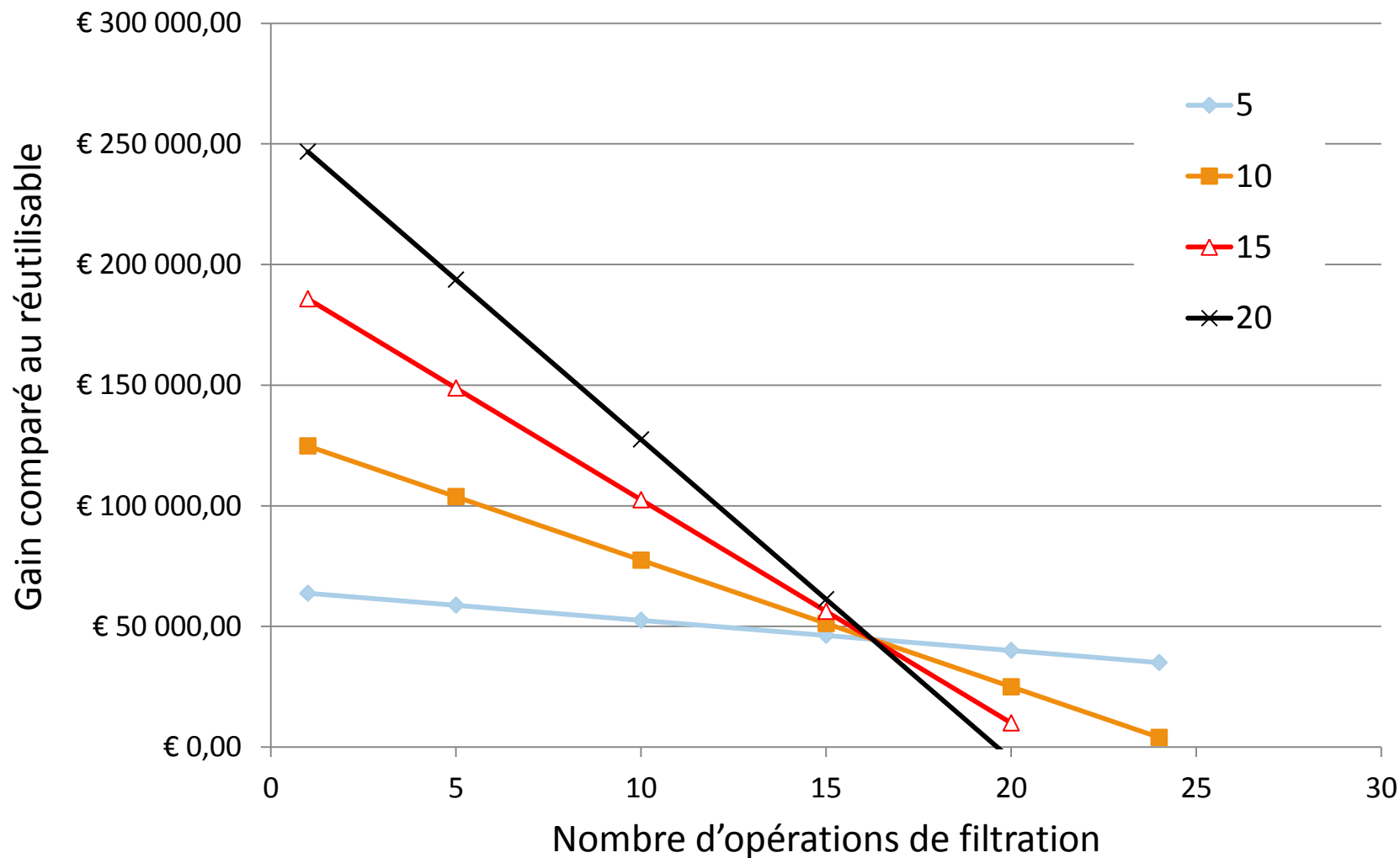
Cassettes Sius™ pour les petites productions



Cassettes Sius™ pour les produits dangereux

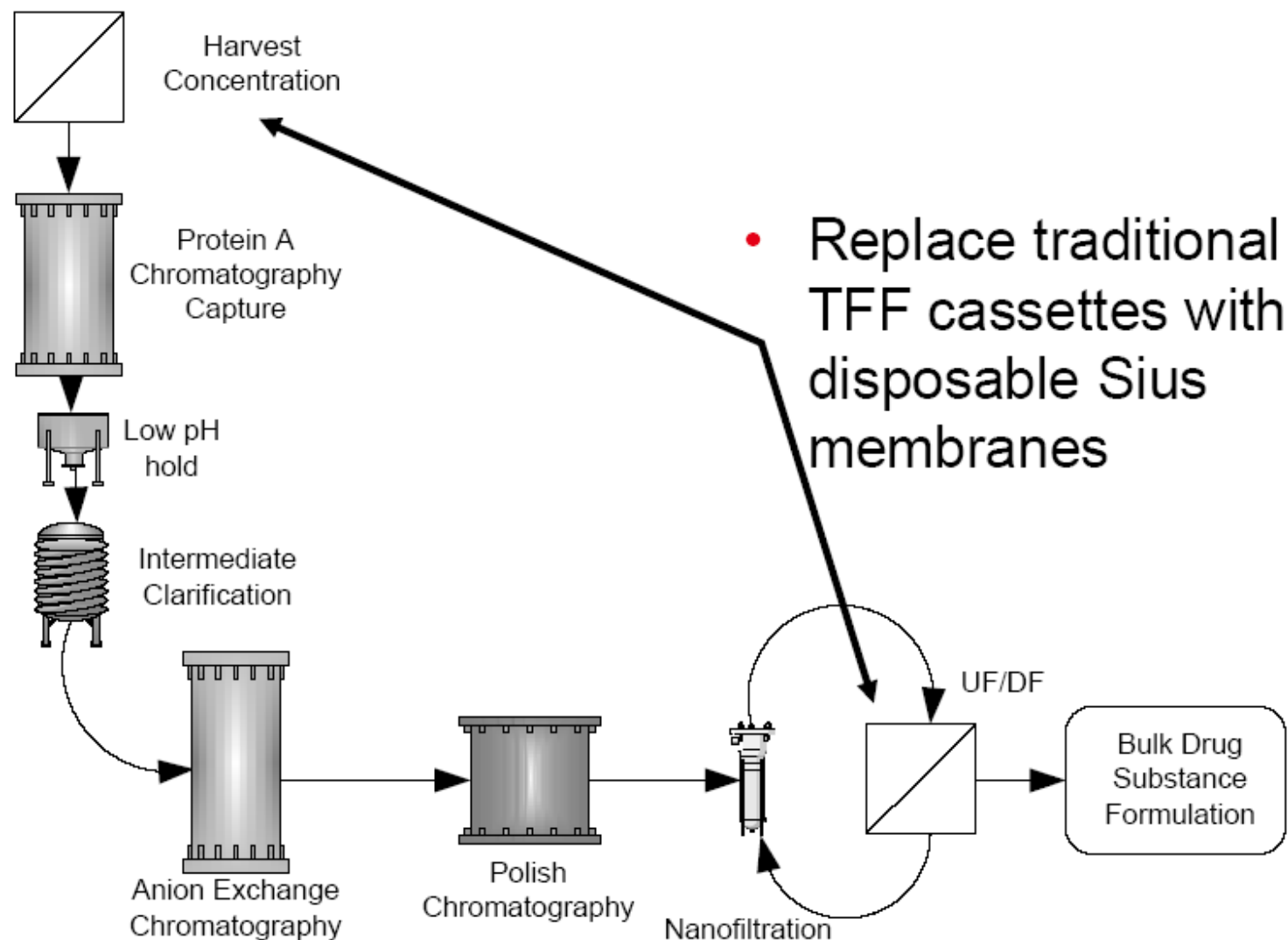


Cassettes Sius™ en production



**Et nos clients ?
Qu'en disent-ils ?**

Platform Downstream Process



Old UF/DF Process Breakdown



Install	Buffer Usage	Time (hr)	Total Time (hr)
1. WFI Flush	>70L/m ²	0.4	2.7
2. 0.5N NaOH sanitize	>20 L/m ²	1.0	
3. WFI Flush	>50 L/m ²	0.3	
4. CWF Test	0.3	
5. Integrity Test	0.5	
6. Storage	>25 L/m ²	0.2	
	>165L/m ²		

Day 0 Prep	Buffer Usage	Time (hr)	Total Time (hr)
1. 0.5N NaOH sanitize	>20 L/m ²	1.0	1.8
2. WFI Flush	>50 L/m ²	0.3	
3. Equilibration	>50 L/m ²	0.5	
	>120 L/m ²		

Total process time = 11.3 hours, not including initial install

Day 1 Run	Buffer Usage	Time (hr)	Total Time (hr)
1. Prep		1.5	8.6
2. Concentration	0.5	
3. Diltration	2.5	
4. Recirc	1.7	
5. Push	0.6	
6. Sanitization	>100L/m ²	1.0	
7. WFI Flush	>50L/m ²	0.3	
8. CWF Test	0.4	
9. Storage	>25 L/m ²	0.2	
	>175 L/m ²		

New UF/DF Process Breakdown



Install	Buffer Usage	Time (hr)	Total Time (hr)
0.2N NaOH flush	>50 L/m ²	0.3	1.0
Integrity Test	0.5	
0.2N NaOH storage	>20 L/m ²	0.2	
	>70 L/m ²		

Day 1 Run			
WFI Flush	>25 L/m ²	0.2	4.1
Membrane Equil	>20 L/m ²	0.5	
Concentration	0.8	
Diafiltration	2.5	
Recirc Chase	0.2	
	>45L/m ²		

Total process time = 5.1
hours, including install

Sius TFF Implementation Results



Per 4 Run Campaign:

- Buffer consumption reduced by **75%**
- Number of bags reduced from **23** to **12** (@ \$400/bag)
- Number of FTE hours reduced by **54%**
- Raw material costs (resin vs. filter) reduced by **40%**

Customer Requirements:

- ✓ High Quality
- ✓ Reduce Waiting
- ✓ Adequate Space
- ✓ Reduce Time
- ✓ Appropriate Expiration Dates
- ✓ "Green"



Merci de votre attention !

Jean.guillerm@novasep.com

Expert Procédés Biopharma