

QUELLES SOLUTIONS POUR OPTIMISER LE TRANSFERT DE VOS FLUIDES CRITIQUES ?

En collaboration avec



20 ANS AU SERVICE DE LA FILTRATION

PRÉAMBULE

Sofise est née de la réunion des sociétés SOFI – Solutions Filtration et Filtration Services. Deux entreprises aux expertises complémentaires réunissant, à elles deux, 20 ans d'expérience au service de la filtration.

Basée sur une expérience notoire dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique, SOFI fut créée en 2004. Elle s'est alors vu accorder la confiance de grands laboratoires ou industries pharmaceutiques

et biotechnologiques grâce à son expertise en matière de filtration dans ces secteurs d'activités.

Filtration Services fut également créée en 2004, afin de combler un manque sur le marché de la filtration en étant l'interface entre les utilisateurs finaux et les fabricants de filtres industriels à taille humaine. Filtration Services a développé son activité, notamment dans les secteurs chimiques, automobiles

et constructions mécaniques, powergen.

Depuis 2015, ces deux entités ne font donc plus qu'une seule. L'association de leurs synergies et de leurs compétences font désormais de Sofise un interlocuteur privilégié pour de très nombreuses applications filtration, et ce de façon multisectorielle.

PHARMA - BIOTECH

SOLUTIONS POUR VOS TRANSFERTS DELICATS

Notre expertise
est reconnue pour
l'optimisation de vos
unités de fabrication :

Chromatographie
Filtration des virus
Filtration tangentielle

Chaque domaine a des demandes
spécifiques et uniques auxquelles
répondent les pompes à
diaphragme .

NOTRE PARTENAIRE FABRICANT EN PHARMA-BIOTECH



QUATTROFLOW nous a
confié la distribution de ses
solutions pour le marché
français.



INTRODUCTION..... 6

LES POMPES SUR LE DEVANT DE LA SCÈNE 8

LES POMPES À USAGE UNIQUE RÉPONDENT AUX DÉFIS DE LA PRODUCTION BIOPHARMA 10

LE DÉFI 13

LES PROCÉDÉS UTILISÉS..... 14

LES TECHNOLOGIES DE POMPES UTILISÉES..... 18

LA NÉCESSITÉ DE POMPES À USAGE UNIQUE 20

LA SOLUTION 22

LES POSSIBILITÉS OFFERTES PAR LA GAMME QUATTROFLOW..... 28

CONCLUSION..... 34

ANNEXES 36

INTRODUCTION

POMPES A

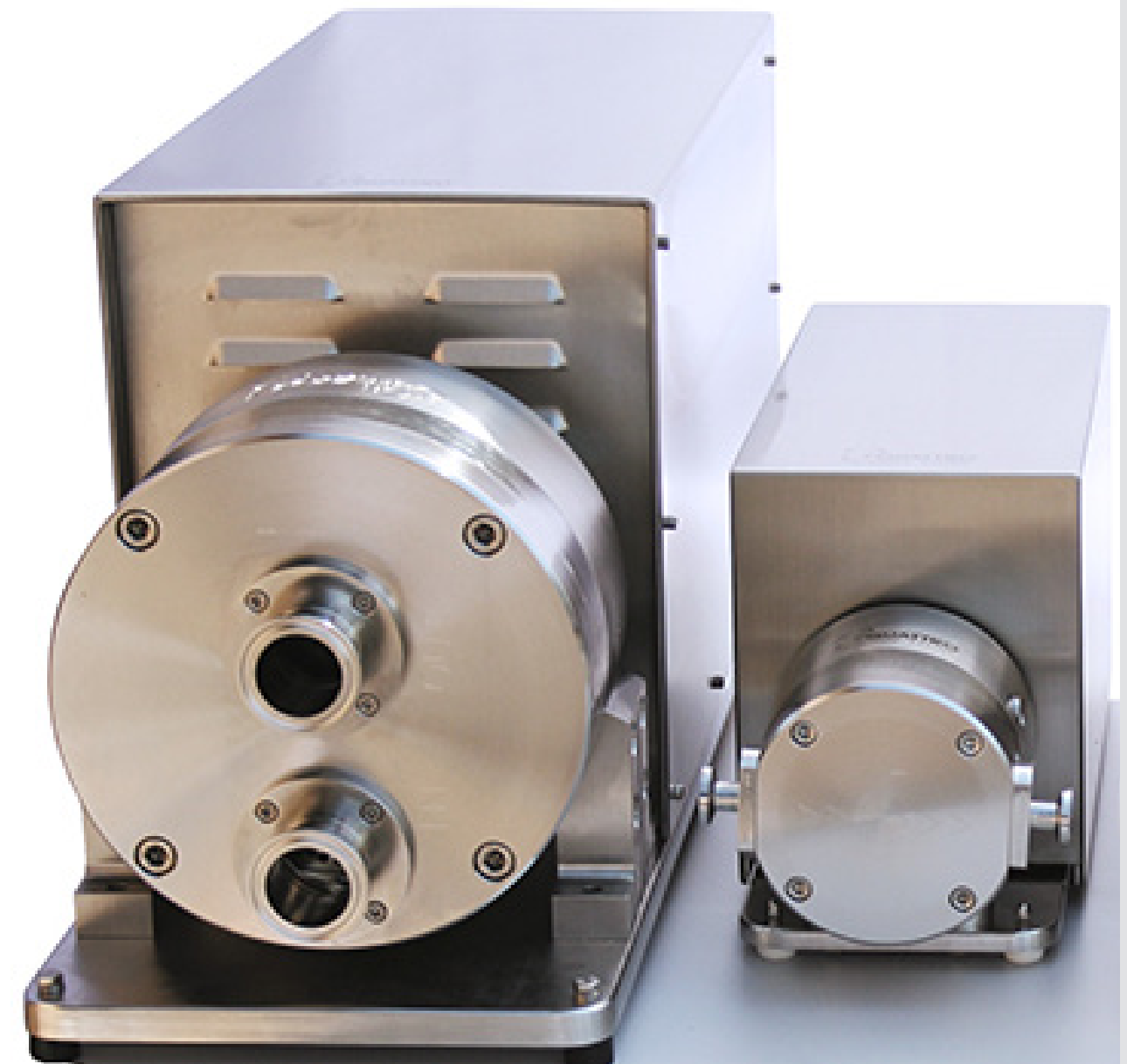
DIAPHRAGME

L'industrie Bio-pharmaceutique a des contraintes de production toujours plus élevées. Non seulement, la majorité des solutions sont fragiles et nécessitent des précautions de manipulation élevées, mais les problématiques de contamination doivent être maîtrisées et supprimées. De plus, au fur et à mesure de l'avancement du process, la valeur du produit ne cesse d'augmenter imposant une technologie sans faille et offrant de hautes performances.

Afin de juguler au mieux les contraintes de risque de contamination, les acteurs de cette industrie se sont petit à petit orientés vers la technologie de l'usage unique, permettant de s'affranchir d'une grande partie des procédures de nettoyage et stérilisation - et des validations qui vont avec - et de toujours commencer les fabrications et les procédés dans des conditions optimums. Cela a conduit les fabricants de matériels à développer des solutions complètes et à proposer des kits avec les tubings, vannes, capteurs, ... afin d'éviter les manipulations liées à la «construction» de ces sous-ensembles sur site et de permettre également de proposer des solutions clé-en-main, customisées et bien souvent gamma-irradiées.

Un rôle très important dans ce process est celui tenu par les pompes. Elles se doivent d'apporter de la précision, d'avoir de larges plages de débit et de pression, d'être facilement nettoyables ou stérilisables et bien entendu de pouvoir répondre à la problématique du Single-Use.

Nous verrons dans ce livre blanc comment la technologie développée par Quattroflow a permis d'obtenir la quadrature du cercle avec la présentation des procédés de fabrication nécessitant l'usage de ces pompes, la technologie employée et l'extrapolation faite pour rentrer dans les contraintes du Single-Use permettant d'optimiser et de simplifier l'usage de ces pompes.



LES POMPES SUR LE DEVANT DE LA SCENE

LES POMPES À USAGE UNIQUE RÉPONDENT AUX DÉFIS DE LA PRODUCTION BIOPHARMACEUTIQUE

Dans l'industrie biopharmaceutique globale déjà multimilliardaire, une étape supplémentaire se dessine dans le développement et la fabrication de produits de dérivés biologiques avancés. (Appelés ici les produits biologiques). Ces produits biologiques offrent un potentiel passionnant pour le développement de médicaments « block-buster » qui pourront créer des traitements non encore connus à ce jour pour une large étendue de maladies. Alors que les produits pharmaceutiques sont dérivés de réactions et de procédés plus traditionnellement chimiques, les médicaments basés sur des produits biologiques sont le résultat, comme le nom l'indique, de procédés induits biologiquement tels que des procédés de croissance intracellulaire (cellules de mammifères, bactéries, virus et autre) donnant ensuite le prélèvement et la purification de substances cibles telles que protéines, molécules et enzymes. Ces substances sont ensuite utilisées pour créer des médicaments, des vaccins ou des antitoxines. Par essence, les cellules sont utilisées en tant que moyen de procédé miniature pour créer de nouvelles substances.

Le développement de nouveaux médicaments dérivés biologiquement est vraiment une opportunité pour les fabricants. Un autre but de même importance est de commercialiser ces produits avec un brevet de 20 ans. La demande de brevet a besoin d'intervenir durant le procédé de développement du médicament. Suite à une demande de brevet, beaucoup de choses se produisent incluant de nouveaux développements du produit, des vérifications de toxicité et des essais cliniques. Heureusement l'accord de la FDA (Food & Drug Administration) arrive également durant cette période. Après l'accord de la FDA, les chercheurs ont besoin de suivre toutes les étapes nécessaires pour produire de manière conforme le produit à échelle commerciale et suivre le plan de mise en place sur le marché.



Si le développement du médicament prend plus de temps, après l'obtention du brevet, le brevet pourrait courir sur une partie de sa validité avant que le médicament ne soit finalement commercialisé. Dans certains cas, il ne reste plus qu'environ sept ans sur le brevet quand le produit arrive sur le marché. Chaque année couverte par le brevet peut valoir des milliards de dollars en vente, ce qui veut dire que chaque jour gagné sur le développement signifie beaucoup plus de résultat au final.

LES POMPES A USAGE UNIQUE REPONDENT AUX DEFIS DE LA PRODUCTION BIOPHARMACEUTIQUE

D'un point de vue d'équipement de process, les pompes permanentes ou à usage unique, telles que les pompes Quattroflow, représentent une technologie croissante qui aide aussi bien le développement efficace de nouveaux médicaments biologiques que la mise en place rapide du produit final. Les pompes à usage unique, telles que celles utilisant des chambres de pompe jetables, disposent de pièces en contact avec le produit qui sont remplaçables, ce qui signifie qu'aucun processus de nettoyage n'est nécessaire durant le process de validation du produit qui pourrait nécessiter de multiples essais et validations. Ceci est un énorme avantage pour les fabricants de médicaments qui cherchent à augmenter leurs opérations de production par la mise en place de techniques de pointe. D'ailleurs, l'avènement du Single Use a beaucoup changé les méthodes de validation des utilisateurs.

Celles-ci sont plus simples et moins coûteuses du fait que la problématique du nettoyage et de la décontamination a en grande partie disparu. L'usage de têtes Gamma-irradiées, voire d'ensemble complet comprenant également les tubings, capteurs divers, etc, permet en effet de simplifier grandement ce poste.

« L'industrie pharmaceutique est en train d'adopter plus de jetables que la population n'essaye, elle, de recycler » dit Mark Sitcoske, à la tête de High Purity New England, Smithfield, RI, USA, une société spécialisée dans la technologie des pompes à usage unique. D'ailleurs, le marché du « disposable » de manière générale a plus que doublé en moins de 10 ans, et ainsi, on trouve maintenant tout un panel d'équipements et d'accessoire Single Use.

L'élément moteur du procédé de création de ces produits cibles est de promouvoir la croissance de matériels biologiques dans un environnement hautement contrôlé et stérile en collant à des paramètres opérationnels stricts tels que le bon taux de pH (acidité), la température, le taux d'oxygène et l'apport des nutriments. Un déséquilibre dans un de ces paramètres peut provoquer des procédés biologiques non souhaités tels que la formation ou la croissance d'organismes inverses et indésirables

qui pourrait engendrer de ne pas atteindre le procédé biologique ciblé. Une fois que le produit biologique brut est obtenu, les composants cibles désirés (protéines, molécules, etc...) peuvent être purifiés en utilisant un grand nombre de techniques. Ces techniques incluent la filtration (telle que la chromatographie et la filtration tangentielle TFF), la séparation (au travers d'une centrifugeuse) ou certaines réactions chimiques.

Le point critique dans ces techniques d'extraction du composant cible reste que les produits biologiques sont extrêmement sensibles aux changements ou influences externes tels que le cisaillement, les changements de températures ou la lumière. Ce qui signifie que le procédé d'extraction auquel sont soumis les éléments cibles nécessite un type de pompe qui doit, de manière certaine et fiable, rendre les caractéristiques opérationnelles souhaitées ci-contre.

- Haute pureté et stérilité
- Volume et surface exposée très faibles : 10ml/72 cm² pour la plus petite pompe
- Faible niveau de substances lixiviables et extractibles
- Pas d'élément pouvant se détériorer, s'écarter et relarguer au contact du produit
- Nécessité d'avoir un débit contrôlé/constant
- Faible cisaillement
- Pulsation faible
- Amorçage automatique
- Pression contrôlée
- Pas d'élévation de chaleur
- Haute efficacité volumétrique





LE DÉFI

La fabrication de Produits biopharmaceutiques se présente sous des formes extrêmement variées mais chaque version d'une unité de production doit répondre à un ensemble de paramètres et structures inflexibles pour atteindre le résultat désiré.

L'exploitation et la purification de matières biologiques cibles est possible en utilisant des procédés de séparation et de filtration. La Chromatographie, la filtration des virus et la filtration tangentielle (TFF) sont les trois applications les plus courantes -avec dans certains cas la centrifugation- pouvant être utilisées dans la fabrication de produits biopharmaceutiques. Afin de fournir des process rentables, fiables, efficaces et

reproductibles, et afin de garantir la production de médicaments adaptés et appropriés à la consommation humaine et animale, les fabricants doivent utiliser une technologie de pompes présentant de faibles pulsations et de faibles phénomènes de cisaillements également, même lors de variation de débit et/ou de pression de refoulement.

Pour mettre en place ces opérations avec succès, l'opérateur doit être informé de leurs caractéristiques opératoires très spécifiques. Par exemple, la chromatographie nécessite des débits de fluide constants durant son fonctionnement mais peut avoir besoin de pressions variables. La filtration de virus, quant

à elle, nécessite des pressions de refoulement constantes, alors que les débits peuvent changer quand les filtres sont colmatés ou encrassés. En ce qui concerne la TFF, le challenge principal consiste à maintenir le débit et la pression constants tout au long du process.

La technologie qui répond à toutes ces spécificités opérationnelles est la pompe à diaphragme à 4 pistons de Quattroflow, qui offre la souplesse pour fonctionner efficacement dans une configuration de chambre en acier inoxydable fixe, tout comme dans le cadre de toutes les applications de fabrication à usage unique qui sont en constante augmentation.

LES PROCÉDÉS UTILISÉS

Commençons tout d'abord par la présentation précise des procédés les plus courants utilisés par l'industrie biopharmaceutique :

Les colonnes de chromatographie: une colonne de chromatographie typique est un tube en verre, en acier ou en plastique qu'on remplit de résines compressées selon un certain format et à travers lequel le flux d'alimentation passe soit pour capturer, soit pour purifier ce flux d'entrée.



Séries PKP, utilisant deux Q150sOEM (PALL)

Ces colonnes de chromatographie contiennent des médias filtrants qui doivent être manipulés avec précaution. Une résine par exemple peut coûter jusqu'à 10,000 € le litre rendant l'alimentation appropriée de la résine extrêmement importante.

Certains systèmes

de chromatographie nécessitent des tampons afin d'effectuer la purification des protéines. Les tampons sont des composés qui ne sont pas sensibles aux changements dans leur taux de pH quand une quantité limitée d'acide ou de base leur sont ajoutés. Par exemple, des sels tamponnés ont une vaste plage de pH et peuvent effectivement stabiliser le pH du produit.

Dans la plupart des cas, plus d'un tampon est nécessaire, ce qui oblige à utiliser deux ou plusieurs pompes. Dans cette application, des tampons à haute et faible salinité sont mélangés de façon constante et avec des ratios changeants afin d'affecter l'adsorption de la molécule ciblée à la résine de chromatographie. De ce fait, un pompage précis est nécessaire afin d'atteindre le bon pH par rapport aux conditions de conductivité dans le cas d'adsorption spécifique et de purification à haute résolution. Par exemple, un tampon A et un tampon B peuvent être utilisés afin de créer un

gradient allant d'un tampon à faible salinité à un tampon à forte salinité dans un mode linéaire. De manière spécifique, le processus commencera avec le tampon A produisant 95% du débit, le tampon B produisant le reste soit 5%. Tout au long de l'opération, les taux de débit du tampon A et du tampon B diminueront et augmenteront sur un mode linéaire. (90% pour A et 10% pour B; 75% pour A et 25% pour B et tout du long: 5% pour le tampon A et 95% pour le tampon B).

De ce fait, une technologie de pompe spécifique est nécessaire afin de produire un débit de haute précision ayant un taux de variation qui peut produire des taux de débit élevé et faible



Poste de remplissage "Pack&Run" (PROXCYS)

tandis que l'étape d'élution continue. La pulsation de la pompe doit être également minimisée afin d'éviter toute perturbation dans la colonne (2). Si la pompe ne peut répondre à ces exigences, il est impossible d'atteindre la concentration exacte du tampon. De la même manière, si le pompage

produit des pulsations excessives, les tampons sont susceptibles de rencontrer des pics dans leur conductivité. Ceci peut affecter le taux de purification du produit, le taux de sel dans le tampon pouvant être compromis.



Millipore Mobius® SUTFF Chromatographie



La filtration de virus : dans la fabrication de produits biopharmaceutiques, la filtration de virus est assurée par des systèmes qui sont utilisés afin de s'assurer de la viabilité et de la sécurité des médicaments qui sont produits en éliminant les contaminants des produits qui sont créés et en mettant les cellules en culture. Si la chromatographie présente des débits constants et des pressions variables, les systèmes de filtration de virus quant à eux, sont à l'opposé -la plupart des applications de filtres à virus utilisent des pressions constantes avec des débits variables. En d'autres termes, il se peut que vous ayez à augmenter ou réduire

le débit ou la vitesse afin de garder et maintenir une pression constante.

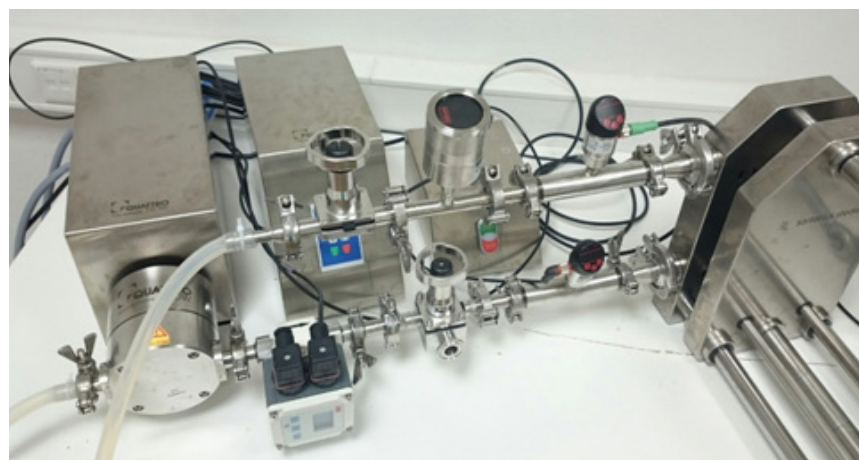
Comme mentionné précédemment, les débits varient si le filtre à virus est colmaté. La plupart des systèmes de filtration de virus fonctionnent à pression constante, par exemple, 2 bars (29 psi), ceci étant dû au fait que les pores du filtre sont serrés, mais les débits diminueront si les pores s'obstruent. Si cela a lieu, le débit ne diminuera pas de manière linéaire ce qui affectera défavorablement les performances du filtre, le rendement du produit et la qualité de manière générale.

La filtration tangentielle (TFF) connue également sous le nom de filtration Cross-Flow. Dans ce procédé, le fluide biologique d'alimentation va passer tangentiellement à une membrane avec une pression positive. La partie plus petite que la dimension des pores de la membrane et/ou poids moléculaire passe à travers la membrane. C'est différent de ce qui est connu sous le nom de filtration flux normal (NFF) ou filtration frontale dans laquelle le flux passe entièrement au travers de la membrane, la taille des pores déterminant alors la partie du fluide pouvant passer au travers et celle des particules qui resteront bloquées dans la membrane de filtration (différence de tailles des particules vs taille des pores). Le procédé TFF peut se faire continuellement, avec des charges en solides élevées sans encrasser le filtre, car le flux pourra être constant et générera moins de phénomène de colmatage à la surface de la membrane du fait d'une « érosion » continue de la surface de la membrane lors de la concentration.

Pour réaliser un scale-up d'un procédé TFF, 2 variables doivent être contrôlées efficacement. La recirculation (flux tangential) qui est nécessaire afin de

minimiser la formation d'une couche de gel et la pression en tant que force motrice permettant de pousser le perméat à travers la membrane.

Le taux de recirculation a besoin de travailler en



TFF en configuration manuelle

conjonction avec la pression (connu sous le nom de pression transmembranaire, ou TMP, qui est la différence entre les pressions exercées de part et d'autre de la membrane). Maintenir une TMP constante est très difficile car si elle est trop élevée, cela peut causer la formation d'une couche de gel qui ne peut être évacuée par la recirculation et si elle est trop basse, l'efficacité du process s'en trouve réduite. Par conséquent, les pompes offrant des caractéristiques de débit avec de faible pulsation seront beaucoup plus performantes et sûres en réduisant la fluctuation des variables.

Les centrifugeuses : une centrifugeuse, est plutôt un séparateur qu'un filtre. Il consiste en un récipient qui, rempli avec une substance biologique, tourne autour d'un axe afin de séparer les matières selon leur

différence de poids ou de gravité spécifique, ou de séparer des particules en suspension dans le liquide. La cible peut être la phase de faible, moyenne ou forte gravité qui est rejetée de la centrifugeuse. Comme les centrifugeuses tournent

très rapidement, un taux d'alimentarité régulier et constant est essentiel afin de minimiser les potentiellement sévères vibrations qui pourraient endommager les équipements.

Dans ces procédés utilisés dans la purification ciblée de flux, les exigences pour la pompe sont précises :

- Débit constant
- Pas d'écrasement
- Pas de cisaillement
- Pas de friction

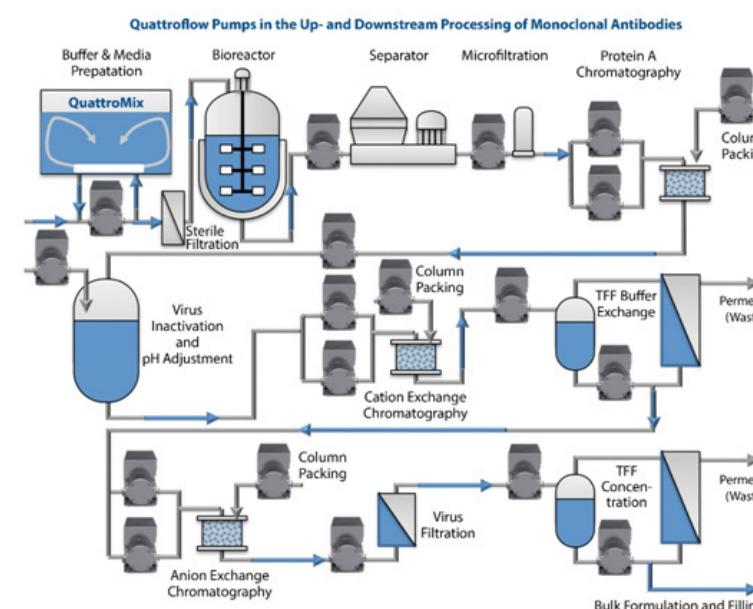
Ne pas suivre ces exigences peut avoir un effet nuisible sur la substance manipulée aussi bien qu'endommager

le média utilisé dans le filtre (membranes pour la TFF et résines pour colonnes de chromatographie), qui sont coûteux.

Les taux de débit et de transfert non appropriés peuvent aussi provoquer l'opération inverse qui résulte en une centrifugeuse endommagée.

Par conséquent, pour déterminer la conception fonctionnelle des colonnes

de chromatographie, des systèmes de filtration de virus et des systèmes TFF, le fil conducteur, afin de garantir l'efficacité, la fiabilité, la rentabilité des opérations est d'identifier et d'utiliser une technologie de pompe capable de produire à la fois de faibles pulsations et un faible cisaillement et ce en dépit de la variation des débits et des pressions de pompage.



Voir le schéma en Annexe p.36

LES TECHNOLOGIES DE POMPES UTILISÉES

En gardant ces données et exigences opérationnelles à l'esprit, au fil des années, différentes technologies de pompes ont été testées et évaluées pour la chromatographie, la filtration de virus ou le process TFF. Deux d'entre elles comptent parmi les plus populaires des choix des fabricants biopharmaceutiques, ce sont les pompes péristaltiques et les pompes à lobes. Néanmoins, les deux, en raison de certaines inefficacités opérationnelles, sont insuffisantes à l'utilisation dans le process tel que ci-dessus décrit.

LES POMPES A LOBES

Sachant qu'une grande quantité de matières biopharmaceutiques est contenu dans une solution aqueuse de faible viscosité, les pompes à lobes ne représentent pas le bon choix car un phénomène de patinage peut avoir lieu durant la manipulation, qui peut varier de 10 à 100% en fonction du système de contre-pression. Le patinage engendre également des cisaillements et des consommations d'énergie supplémentaires, et quand utilisées lors d'un long cycle de recirculation, tel qu'avec système TFF, on peut noter des élévations de chaleur sur le produit qui nécessitent un refroidissement important afin de protéger le produit de la surchauffe.

Outre le fait d'avoir des

têtes avec de nombreuses pièces mécaniques en rotation, les pompes à lobes ont également des garnitures mécaniques qui génèrent une fuite de produits contrôlée ; de plus, elles ne permettent pas un confinement total à moins d'utiliser des joints spéciaux (souvent très spécifiques donc onéreux). La stérilité requise dans la manipulation des produits biopharmaceutiques implique qu'aucun contaminant extérieur ne puisse être introduit durant le process de purification. Les pompes à garnitures mécaniques ne peuvent répondre complètement à ces exigences et n'assurent donc qu'une fiabilité aléatoire.

De plus, le contact nécessaire avec les composants internes de

la pompe à lobes peut entraîner le développement de particules métalliques généralement issues des lobes ou du corps de la pompe qui elles-mêmes peuvent contaminer le produit. Les particules solides tels que les cristaux de sel non-dissous peuvent endommager les lobes sévèrement et de ce fait dénaturer les lots de fabrication. Les pompes à lobes auront un coût d'exploitation au final beaucoup plus important en raison de l'augmentation d'énergie nécessaire pour dépasser le phénomène de patinage.

LES POMPES PERISTALTIQUES

Le principal inconvénient d'une pompe péristaltique est également le plus évident : Leur mode opératoire produira sans aucun doute des pulsations, et comme noté, la pulsation est toujours mauvaise dans le cadre de la fabrication biopharmaceutique. Les pompes péristaltiques ont également un débit et des capacités de pression limités. Par exemple, elles ne peuvent produire avec fiabilité des pressions de refoulement plus élevées (telle que 4 bar soit 58 psi) qui sont requises dans certaines applications de manipulations de fluide.

Il est également connu qu'elles peuvent relâcher de petites quantités de particules provenant de la dégradation du tuyau -et connu sous le nom d'"écaillage" - "spalling", dans le produit pompé, ce qui compromet sa pureté. Si les dépôts de particules de tuyau arrivent au filtre, ce dernier peut s'obstruer, rendant son efficacité moindre et peut donc entraîner une contamination. Egalement, un débit irrégulier résultera d'une déformation du tuyau dans le process du pompage.

Au final, Les principaux inconvénients des pompes péristaltiques et à lobes résident en 2 points :

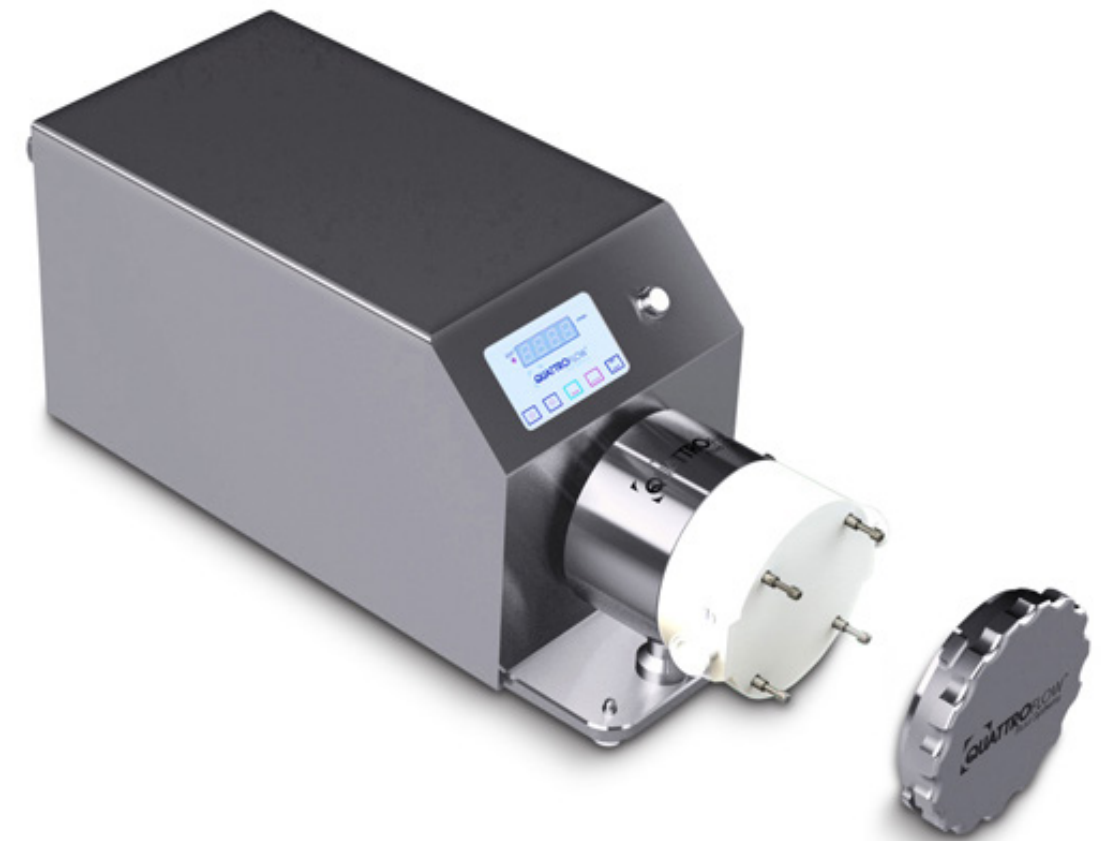
- ° s'il y a cisaillement, ce qui est commun pour les pompes à lobes, **vous endommagerez le fluide pompé.**
- ° s'il y a pulsation, ce qui est certain pour les pompes péristaltiques, vous n'aurez pas de débit stable et sans débit stable, **vous n'aurez alors pas de débit précis.**

LA NECESSITÉ DE POMPES À USAGE UNIQUE

Une tendance industrielle primordiale qui peut réduire le coût de développement et augmenter la mise sur le marché est l'adoption des technologies à usage unique. Dans certains cas, des lignes permanentes en acier inox sont très coûteuses à mettre en place, ne permettent pas une flexibilité de production dans le développement biologique et ont des impératifs de validation et de nettoyage complexes et chronophages. Aussi, peut-on économiser du temps et de l'argent en commençant tout bonnement chaque procédé avec de nouveaux composants d'équipement stériles à usage unique. Ces composants peuvent être des poches à la place des récipients en acier inox, des agitateurs spécifiques au lieu d'agitateurs avec axe en acier inoxydable, des raccords et valves au lieu de leurs équivalents en acier inox et des systèmes de filtration dont la plupart sont par essence à usage unique.

« Beaucoup des principaux

concepteurs de filtration et de purification dans le monde préfèrent les pompes Quattroflow ; il y a une raison à cela » nous dit Jeff Blease, Président de Triangle Process Equipment, Wilson, NC, USA, un pionnier des pompes à diaphragmes à 4 piston aux USA. La pompe Quattroflow vous donne le faible cisaillement d'une pompe péristaltique ainsi que les capacités de pulsation faible et de haute pression des lobes rotatifs sans les dangers et inconvénients inhérents à chacune de ces deux technologies, entre autres le risque d'éclatement de tuyaux, l'augmentation importante voire excessive de la température, l'usure de l'élastomère des tuyaux des péristaltiques ou l'arrachement de métal des pompes à lobes qui contaminent le produit.



Le développement de nouveaux médicaments dérivés biologiquement est vraiment une opportunité pour les fabricants. Un autre but de même importance est de commercialiser ces produits avec un brevet de 20 ans. La demande de brevet a besoin d'intervenir durant le procédé de développement du médicament. Suite à une demande de brevet, beaucoup de choses se produisent incluant de nouveaux développements du produit, des vérifications de toxicité et des essais cliniques. Heureusement l'accord de la FDA (Food & Drug Administration) arrive également durant cette période. Après l'accord de la FDA, les chercheurs ont besoin de suivre toutes les étapes nécessaires pour produire de

manière conforme le produit à échelle commerciale et suivre le plan de mise en place sur le marché. Si le développement du médicament prend plus de temps, après l'obtention du brevet, le brevet pourrait courir sur une partie de sa validité avant que le médicament ne soit finalement commercialisé. Dans certains cas, il ne reste plus qu'environ sept ans sur le brevet quand le produit arrive sur le marché. Chaque année couverte par le brevet peut valoir des milliards de dollars en vente, ce qui veut dire que chaque jour gagné sur le développement signifie beaucoup plus de résultat au final.

LA SOLUTION

Une solution efficace pour résoudre les inconvénients générés par les pompes à lobes et les pompes péristaltiques est justement la Pompe à Diaphragme à 4 pistons.

La motivation initiale, avant même l'invention de la Pompe à Diaphragme à 4 pistons, remonte à 30 ans, dans le milieu des années 80. Cette période est connue comme étant "la naissance de l'industrie Biotech moderne". En 1986, Franck Glabiszewski était ingénieur chez un fabricant Allemand de filtres, et était frustré des modes de fonctionnement global des technologies de pompage usuellement, utilisés en Chromatographie et en applications TFF.

"Nous utilisions des pompes péristaltiques mais nous avons réalisé que ces pompes n'étaient adaptées pour les applications TFF. A l'époque, nous avons arpenté le marché afin de trouver des pompes plus efficaces et nous passions 80% de notre temps à chercher des pompes", déclare Glabiszewski.

Un soir en rentrant chez moi, j'étais assis dans ma voiture, frustré après une défaillance de pompe et je me suis posé la question suivante : Qu'est-ce que Mère Nature a inventé afin de produire des fluides biologiques aussi délicats que le sang?"

Bien évidemment la réponse fût : le Cœur Humain. Glabiszewski garda ceci à l'esprit et commença à travailler en collaboration avec un ami ingénieur, Joseph Zitron, afin d'améliorer le design mais également le fonctionnement de la technologie de la Pompe à Diaphragme à 4 pistons. En 2000, la nouvelle technologie fût finalisée, les deux hommes créèrent une société fabricant des Pompes à Diaphragme à 4 pistons destinées à l'industrie Biopharmaceutique. Comme l'invention de ce duo gagnait en notoriété durant les 15 dernières années, la technologie fût également modifiée permettant l'usage de têtes en plastique à usage unique pour les rendre compatibles avec le marché florissant du Single-Use pour l'industrie biopharmaceutique.



Le mode de fonctionnement de la Pompe à Diaphragme à 4 pistons ressemble très précisément au mode opératoire du cœur humain, en effet la technologie des 4 pistons et diaphragme permet une action de pompage douce constituée de "battements" doux.

Les diaphragmes

quaternaires sont activés l'un après l'autre par une plaque de connexion qui bouge d'avant en arrière en dehors de sa position centrale suivant un trajet généré par un axe excentrique et dont la longueur de la course est déterminée par l'angle d'excentricité.

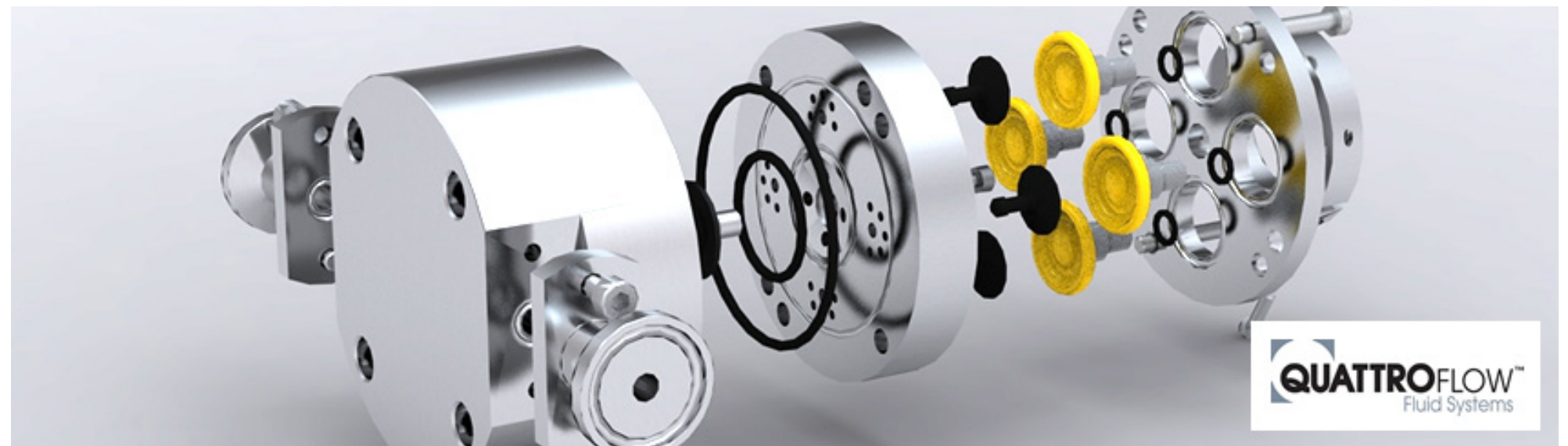
Les chambres des pompes Quattroflow ne contiennent pas de pièces en mouvement rotatif qui peuvent être sujettes à la friction, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'accumulation de chaleur pouvant dégrader ou compromettre le produit. Le mode opératoire de la Pompe à Diaphragme à 4 pistons lui permet d'acheminer délicatement et en toute sécurité, les solutions aqueuses de faible viscosité mais également des produits biopharmaceutiques extrêmement sensibles aux forces de cisaillement et aux pulsations quand ils sont pompés.

Comme le design des 4 pistons de la pompe ne nécessitent aucune garniture mécanique ou pièces en rotation lubrifiées, le confinement du produit est total, sans abrasion, ni aucune génération de particules. Ce mode de fonctionnement signifie aussi que les pompes peuvent fonctionner à sec, s'amorcent automatiquement et ne produisent que peu ou pas de cisaillement grâce à un glissement réduit. De plus, elles offrent peu de pulsation, ne génèrent pas de fuites car n'utilisent pas de garnitures mécaniques. Ces pompes peuvent fournir des débits constants dans une très large gamme de débits, plus précisément de 1 ml/min à 20 m³/h.

Pour un nombre croissant d'utilisateurs, la solution pour les exigences strictes de pompage à usage unique demandées dans le process de filtration biologique peut être trouvée dans la technologie de diaphragme à 4 pistons développée par la Société allemande Quattroflow qui a également introduit sur le marché la configuration à usage unique pour utilisation dans les applications essentielles de manipulation ou de transferts de produits dans les industries biotechnologiques et pharmaceutiques.

La dénomination de produits biologiques va du développement labo aux essais cliniques puis à la commercialisation, pouvoir réaliser un scale-up précis est essentiel. La technologie d'une pompe dans un laboratoire a besoin d'aller de débit faible de l'ordre de 1 ml/min mais aussi bien qu'à 20 m³/h ou plus pour une production industrielle. Cette capacité d'augmenter les débits assure que cette opération n'affecte pas défavorablement la reproductibilité et les taux de production.

Les diaphragmes quaternaires sont activés l'un après l'autre par une plaque de connexion qui bouge d'avant en arrière en dehors de sa position centrale suivant un trajet généré par un axe excentrique et dont la longueur de la course est déterminée par l'angle d'excentricité. Cette technologie, avec ses quatre chambres de pompe et ses valves gardant le flux du produit constamment en mouvement, a pris pour modèle le travail du cœur humain - qui est parfaitement capable de pomper la totalité du sang, un des produits les plus sensible au cisaillement qui soit.



Les chambre des pompes Quattroflow ne contiennent pas de pièces en mouvement rotatif qui peuvent être sujettes à la friction, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'accumulation de chaleur pouvant compromettre le produit. Ce mode de fonctionnement signifie aussi que les pompes peuvent fonctionner à sec, s'amorcent automatiquement et ne produisent que peu ou pas de cisaillement grâce à un glissement réduit. De plus, elles offrent peu de pulsation, ne génèrent pas de fuites car n'utilisent pas de garnitures mécaniques. Ces pompes peuvent fournir des débits constants de 1 L/hr à 20,000 L/hr avec les plages de débit les plus importantes dans l'industrie.

Les pompes Quattroflow peuvent également proposer à des moteurs antidéflagrants ATEX, moteurs DCA et moteurs à air. Les pompes Quattroflow peuvent être pilotée manuellement directement via leur panel de commande ou variateur de fréquence. On peut également leur raccorder un PID qui se chargera de maintenir une pression ou un débit constant en régulant automatiquement la vitesse de la pompe. On pourra enfin intégrer le pilotage de la pompe via l'automate du client. La technologie de la pompe et ses capacités propres permettent tout un champ d'applications de haute précision.

L'élément essentiel qui fait que les pompes Quattroflow permettent une commercialisation rapide sur le marché est le caractère commun des configurations à usage unique. Pour simplifier, la pompe à usage unique permet aux fabricants biopharmaceutiques d'optimiser le coût de nettoyage et de validation de leurs pompes. Le résultat n'est pas seulement un procédé de fabrication plus rapide mais aussi qu'elle donne des niveaux privilégiés de pureté et de stérilité du produit sans aucun souci possible de contamination ou cross-contamination par mélange de lot ou mélange de produit..

Les pompes à usage unique sont réalisées avec des composants approuvés et conformes aux recommandations FDA/USP classe VI et ont également un coût moins élevé que leurs homologues en acier inox. De plus, par exemple, pour un lot de 500 litres de produits biologiques qui a une valeur sur le marché de plus de 5 millions de \$ avec un besoin de mettre sur le marché aussi vite que possible, un coût supplémentaire de 500 \$ ou plus pour remplacer une tête de pompe devient réellement un coût attractif. Le coût total de l'utilisation d'une pompe à usage unique est moindre car le coût pour remplacer la tête est ridicule en comparaison du coût pour la validation du nettoyage (qui peut aller jusqu'à des dizaines de milliers de dollars), sans compter le coût global de l'installation d'une ligne complète en inox et de sa qualification.

On pense généralement dans l'industrie que le coût du support papier de l'équipement est plus cher que l'équipement lui-même. La Quattroflow utilisant une configuration standardisée pour l'usage unique réduit également ce poste, du fait de procédures plus simples.

Dans les cas où le coût total d'une ligne de production permanente en acier inox serait plus séduisant, la tête de pompe Quattroflow tout inox peut se substituer à une tête Single Use avec le même contrôle de débit, faible cisaillement, faible glissement et opération de haute pureté. De plus, on peut alors valider des opérations de nettoyage et de bio-décontamination via solutions chimiques, vapeur, eau chaude, ...

Voici quelques-uns des autres avantages de l'utilisation des Pompes à Diaphragme à 4 pistons Single-Use:

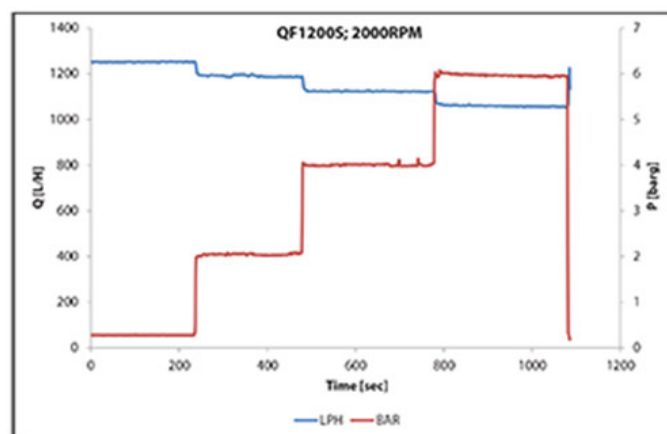
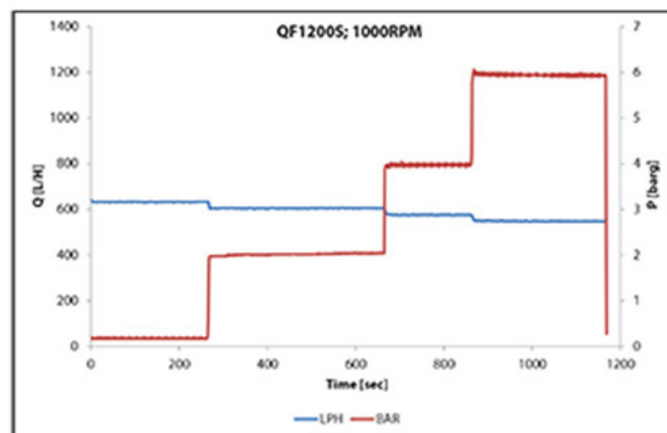
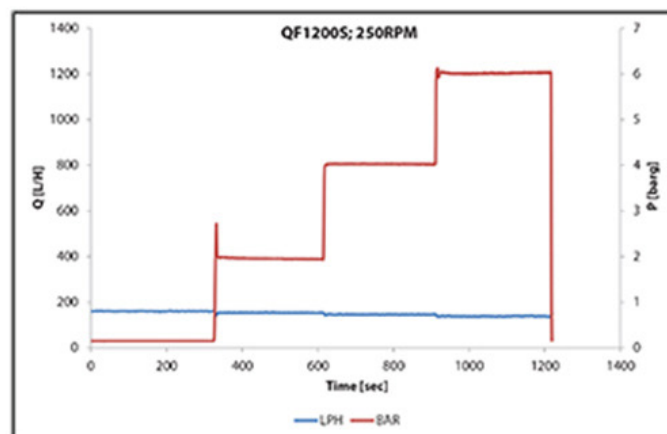
- ° Peut être utilisée pour un produit ou une campagne de production
- ° A la fin de la campagne de production, la chambre de la pompe qui est entrée en contact avec le fluide peut être retirée
- ° Peut être utilisée selon un temps défini avant que les parties en contact avec le produit ne soient remplacées, ce qui évite des coûts de maintenance élevés.
- ° Si l'opérateur a besoin d'utiliser une pompe en acier inoxydable, la chambre de la pompe en plastique peut être remplacée par une chambre en acier inoxydable.
- ° Si la pompe tombe en panne, la chambre usagée peut être démontée et remplacée par une nouvelle en 5 minutes.
- ° Utilisées quand le Nettoyage en Place (NEP) ou la stérilisation vapeur n'est pas aisée ou possible. Ceci représente une réelle simplification et une réduction de coût du process total car il n'y a aucune solution aqueuse ou chimique contaminée nécessitant un traitement ou une évacuation. Les coûts générés afin de traiter proprement et d'évacuer les fluides de nettoyage représentent à eux seuls un élément essentiel dans le choix des alternatives à usage unique.



Comment déterminer Le Débit et La Pulsation des Pompes à Diaphragmes à 4 pistons ?

En utilisant de l'eau à température ambiante, la pression et le débit ont été enregistrés pour une pompe à diaphragme à 4 pistons à débit libre, pression de 2 bar, 4 bar et 6 bar (29, 58 et 87 psi) et vitesses moteur de 250, 1000 et 2000 tours/minute. La fréquence de mesure fût d'un point par seconde (1Hz) pendant environ de 5 mn.

Avec ces paramètres de mise en application, les résultats suivants ont pu être observés:



La valeur de phénomène pulsatoire débit maximal mesurée a été de 13L/heure (3,4 gph), soit environ 1,2% du taux de débit moyen. En ce qui concerne la pulsation pression, la valeur maximale a été de 0,17 bar (2,5psi) ce qui représente 4,2% de la pression moyenne. Ces résultats montrent que l'usage de la technologie diaphragme à 4 pistons des pompes Quattroflow permet de minimiser les pulsations dangereuses lors du processus de fabrication crucial de produits biopharmaceutiques et lors de la manutention.

Voir le schéma en Annexe p.37

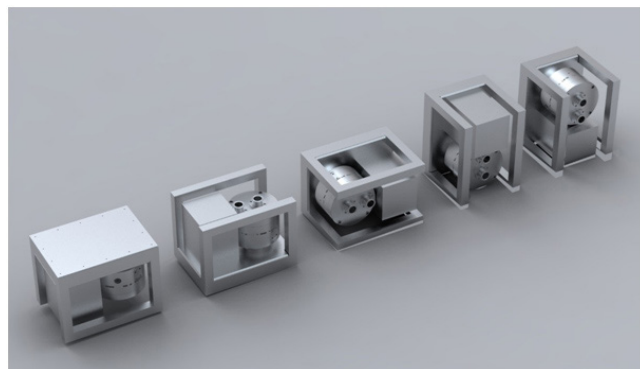


LES POSSIBILITES OFFERTES PAR LA GAMME QUATTROFLOW

POMPES A USAGE MULTIPLE

Gamme de Pompes Pour des Applications Spécifiques

Les procédés bio-pharmaceutiques nécessitent le niveau le plus élevé en termes de pureté, rétention et nettoyage. Les pompes Quattroflow répondent à ces impératifs et sont spécialement conçues pour de telles applications. Quattroflow fournit les pompes à usage multiple en acier inoxydable les plus polyvalentes et les plus efficaces pour des applications partout dans le monde en laboratoires, ateliers pilotes et usines de production.



Séries QF : Pompes à Usage Multiple Biopharma

Les pompes à diaphragmes à 4 pistons QF150S, QF1200S, QF4400S, QF5050S et QF20K n'utilisent pas de joints d'arbres ou de garnitures mécaniques et ne génèrent ni particules ni abrasion. De plus, le mode de fonctionnement des pompes Quattroflow permet la marche à sec sans risque.

POMPES A USAGE UNIQUE

L'avantage de l'usage unique

Les pompes à usage unique possèdent une chambre jetable réalisée en polypropylène usiné (PP) ou en polyéthylène moulé par injection (PE) qui peut être remplacée. L'utilisation de la chambre de pompe à usage unique permet des gains de temps et d'argent en supprimant la validation de nettoyage, la stérilisation et les risques de contamination croisée. Les têtes de pompes à usage unique offrent des gains de temps d'exécution dans le développement des processus bio-pharmaceutiques. En général, les usines ayant des productions variées sont le champ typique d'applications des pompes à usage unique (développement de process, production de lots cliniques, sous-traitance, ...)



QF30SU, QF150SU, QF1200SU, QF4400SU, QF5050SU & Q20KSU : Pompes à diaphragmes à 4 pistons à usage unique

Les pompes à usage unique Quattroflow sont auto-amorçantes et acceptent la marche à sec. A l'intérieur de la chambre de pompe, il n'y a pas de pièces en rotation sujettes à la friction qui pourraient générer des particules ou toute dégradation de produits dues à la génération de chaleur. Une chambre de pompe à usage unique peut être remplacée et la pompe prête pour une nouvelle production en quelques minutes. Son design simple ne nécessite qu'un seul outil. Un kit est disponible pour passer d'une chambre inox à usage multiple à une chambre à usage unique.

TECHNOLOGIE : DIAPHRAGME A 4 PISTONS

USAGE MULTIPLE ET USAGE UNIQUE :
Pompes à 4 diaphragmes

Les pompes à usage multiples Quattroflow offrent un vaste ensemble d'options et une large plage de débit pour s'adapter à beaucoup d'applications biopharmaceutiques. Que vous ayez besoin de 0.06 l/h (0.001 l/mn) ou de 20 m3/h (333 l/mn), Quattroflow a la solution avec des unités à usage multiple, facilement nettoyables et de haute pureté. Qu'il s'agisse de systèmes manuels ou automatiques de développemnt ou d'installations tangentielles de grands laboratoires, les Series QF fournissent la pureté exigée pour le plus grand nombre d'applications pharmaceutiques et de bio-technologies.

Les Quattroflow à usage unique combinent la possibilité de gain de temps et d'économie d'argent en éliminant les coûts relatifs au nettoyage et à la décontamination. Existant en version gamma-irradiées sur demande, ces pompes assurent l'intégrité de vos procédés et de rendement de production en fournissant un transfert sûr, propre et fiable de vos produits de haute pureté.

APPLICATIONS ET PRODUITS

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| . Systèmes de chromatographie | . Filtration frontale |
| . Fractionnement de plasma sanguin | . Surnageants de cultures cellulaires |
| . Systèmes Cross-Flow, TFF | . Dosage |
| . Cultures de virus | . Solutions d'enzymes |
| . Centrifugeuses | . Filtration virale ou stérile |
| . Vaccins bactériens et viraux | . Anticorps |
| . Unités d'homogénéisation | . Filtration en profondeur |
| . Cultures de cellules | . Inactivation de virus |
| | . Systèmes de mélange |
| | . Filtres DF/MF/UF |

CARACTERISTIQUES ET AVANTAGES

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| . Maintenance minime | . Haute pureté |
| . Temps d'arrêt minimal | . Pas de génération de particule |
| . Peu de phénomène pulsatoire | . Fonctionnement silencieux |
| . Large plage de pressions | . Coût d'utilisation économique |
| . Large plage de débits | . Facile à utiliser |
| . Marche à sec | . Démarrage rapide |
| . Auto-amorçante | . Evolutive |
| . Surface extérieure nettoyable | . Pas de dommage cellulaire |
| . Efficacité linéaire | . Faible cisaillement ou d'écrasement |
| . Design compact | |
| . Pas d'apport de calorie | |

DONNÉES TECHNIQUES

Chambre de pompe à usage multiple : Acier inoxydable

Chambre de pompe à usage unique : Polypropylène usiné ou Polyéthylène moulé par injection

Valves : EPDM

Diaphragmes : TPE (EPDM/PP)

PERFORMANCES

Gamme de débits : 0.06 l/h – 20 m3/h (0.001 – 333 l/mn)

Pression maximum : 6 bar (87 psi)

Température maximum : 130°C (266°F)

CONCLUSION

Les avancées dans les possibilités de produire et d'utiliser des produits de dérivés biologiques ont créé des opportunités excitantes pour les fabricants sur le marché biopharmaceutique. Cependant alors que cette tendance est pleine de possibilités, elles ne peuvent être réalisables que si les procédés de développement et de fabrication sont optimisés aussi bien pour une rapide mise sur le marché que pour une assurance de production sans contamination. Les pompes à diaphragmes quaternaires en déplacement positif peuvent de façon fiable et reproductible relever ces défis et permettre aux fabricants biopharmaceutiques d'atteindre avec assurance leurs besoins les plus importants en termes de manutention biologique et fabrication.

L'importance des produits biopharmaceutiques signifie que tout produit doit répondre à des demandes strictes au regard de la production. Ceci inclut que l'on doit s'assurer qu'aucun dommage n'est causé à la matière lors de chromatographie critique, ou de filtration de virus ou de process TFF. Même si les pompes péristaltiques ou les pompes à lobes ont souvent été des technologies de pompage préférées dans les unités de production, il s'avère que la Pompe à Diaphragme à 4 pistons est un bien meilleur choix, en effet son utilisation réduit grandement les chances que la pulsation et le cisaillement ne compromettent la sécurité et l'efficacité du produit fini.



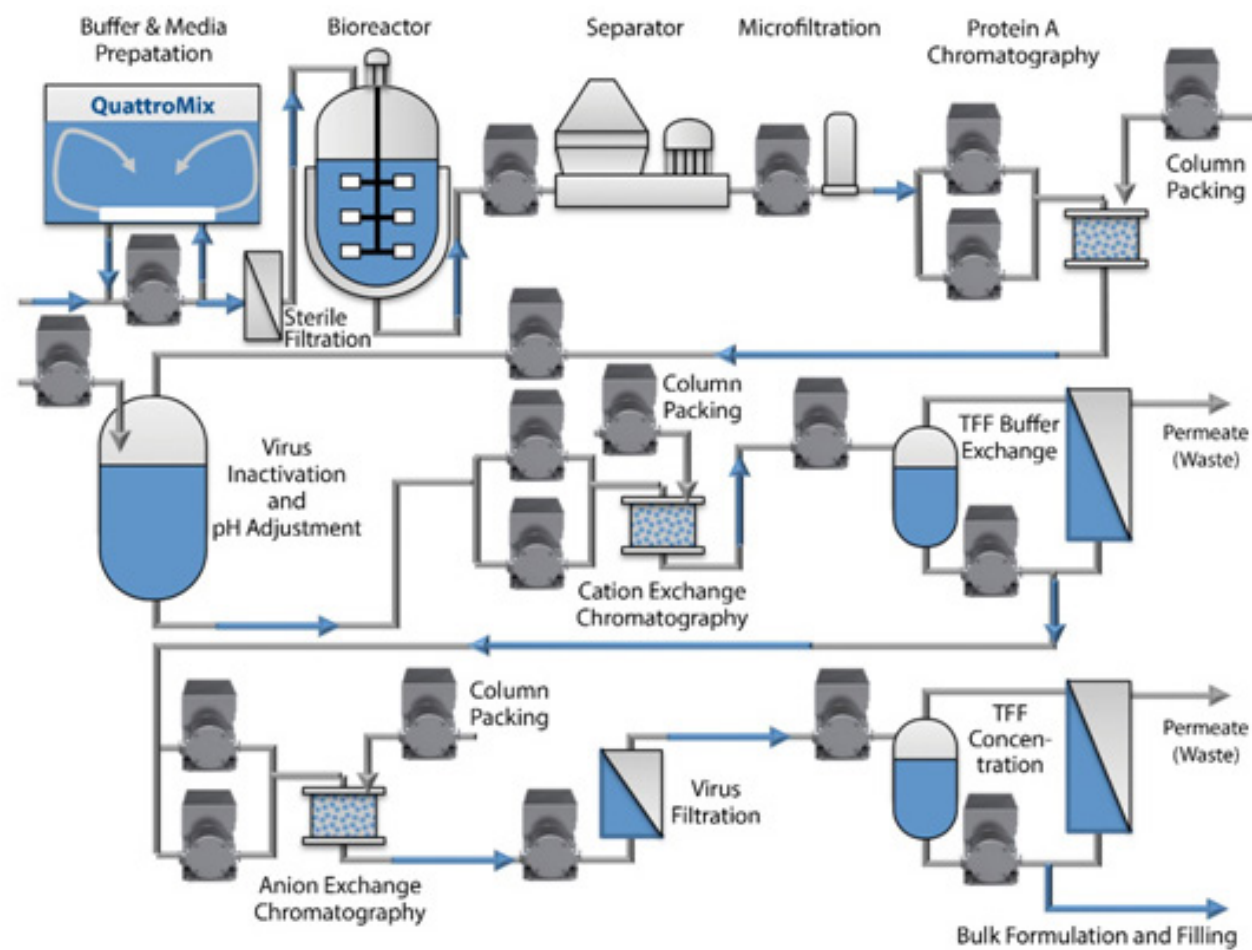
Références :

Rédaction : Olivier RETIERE

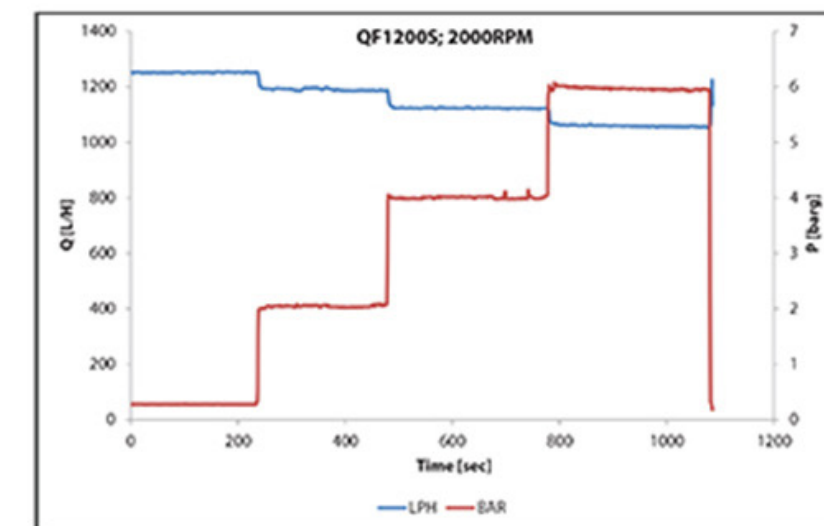
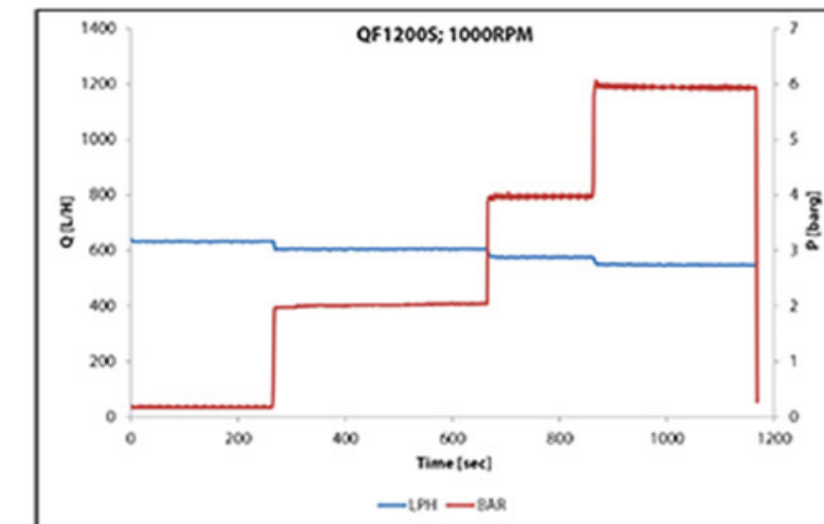
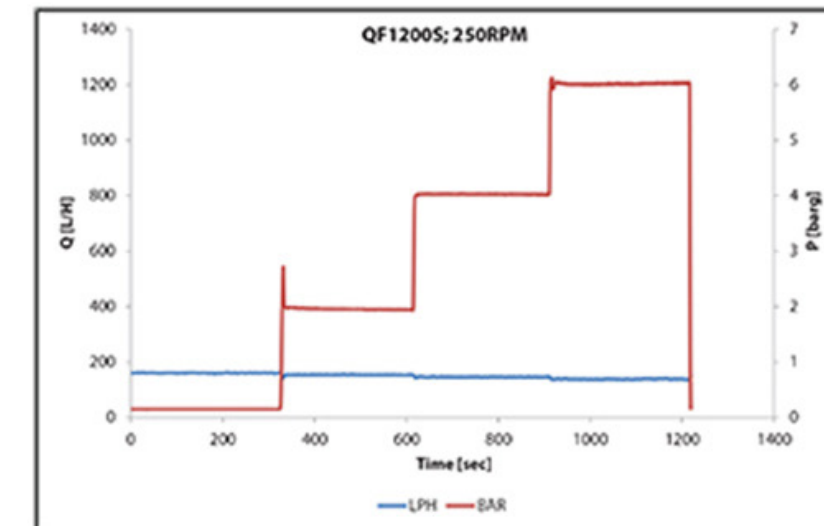
Documents internes PSG DOVER – QUATTROFLOW

Article de Glenn Hiroyasu – Avril 2017

ANNEXES



Quattroflow Pumps in the Up and Downstream Processing of Monoclonal Antibodies



Comment déterminer Le Débit et La Pulsation des Pompes à Diaphragmes à 4 pistons ?

UNE EXPERTISE MULTI SECTORIELLE

Sofise déploie son expertise dans tous les secteurs industriels concernés par la filtration en apportant des solutions de filtration, séparation, purification et désinfection.

DES SOLUTIONS FILTRATION ET DES SERVICES COMPLÉMENTAIRES

Sofise propose des services variés tels que l'étude, le conseil, la fourniture, l'amélioration continue ou encore une logistique dédiée et personnalisée.

PHARMA-BIOTECH

AGROALIMENTAIRE
EAUX-BOISSONS

AUTOMOBILE
INDUSTRIE
MÉCANIQUE

CHIMIE
COATING

MICROÉLECTRONIQUE

PARFUMS
COSMETIQUES



Auditer vos processus de filtration afin d'en établir un diagnostic précis et objectif.



Vous conseiller dans le choix technico-économique le plus pertinent de vos process existants et futurs.



Vous faciliter la gestion quotidienne de vos installations en personnalisant nos produits à vos références internes.



Stocker, en un espace dédié, vos consommables indispensables à l'optimisation de votre production.



Accompagner tous les acteurs de la R&D, de la production à la maintenance, grâce à un interlocuteur référent.



2 AGENCES À VOTRE SERVICE

Agence de Nantes
21 rue Pasteur - ZA de Ragon
44119 Treillières

Agence de Lyon
23 avenue de la République
69200 Vénissieux

Contacts

+33 (0)2 51 77 04 81

contact.internet@sofise-filtration.com



Sofise[®]
L'EXPERTISE EN FILTRATION