



# Les étapes clés de la montée en échelle d'une production industrielle de mAbs.

Laurence Pegon et Hervé Ginisty

**Adebiotech**

colloque scale-up 21-22 Nov 2017

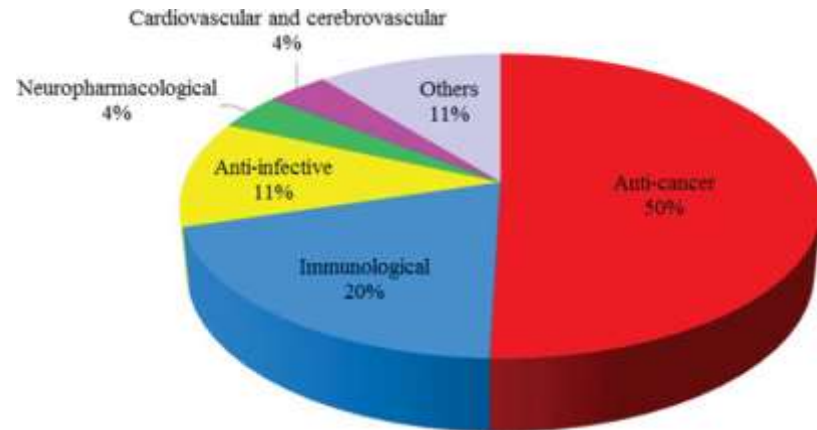
**Biocitech**

## UNITY IS STRENGTH

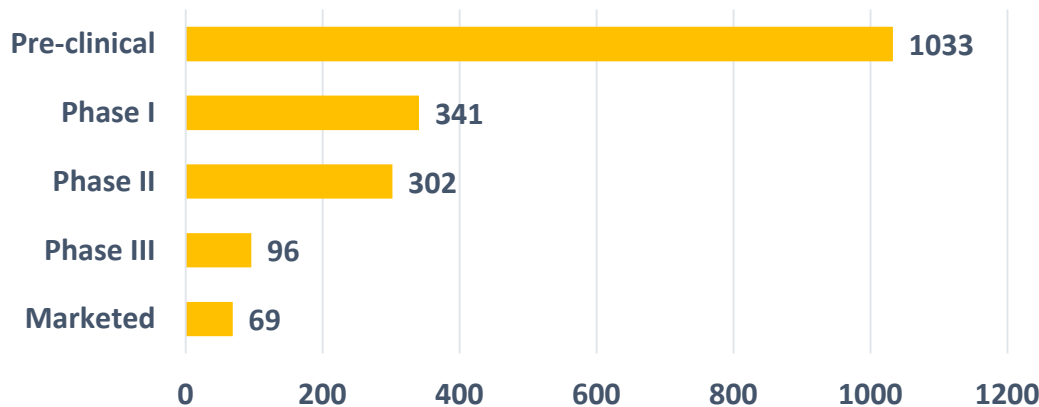


# Les anticorps monoclonaux (mAbs) thérapeutiques

Un marché en forte croissance



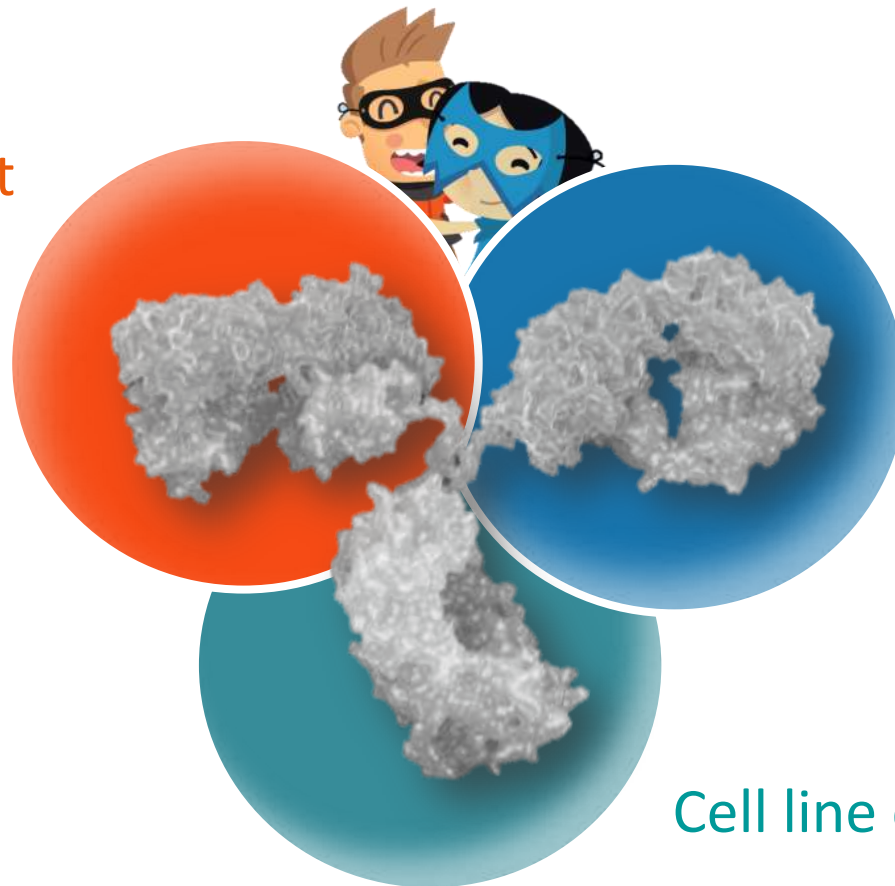
Number of mAbs projects



*Research and development of therapeutic mAbs: an analysis based on pipelines projects; Geng et al., 2015, Human vaccines & immunotherapeutics  
The therapeutic monoclonal antibody market; Ecker et al., 2015, BioProcess Technology Consultant*

# A novel value proposal to secure clinical mAb development

Development

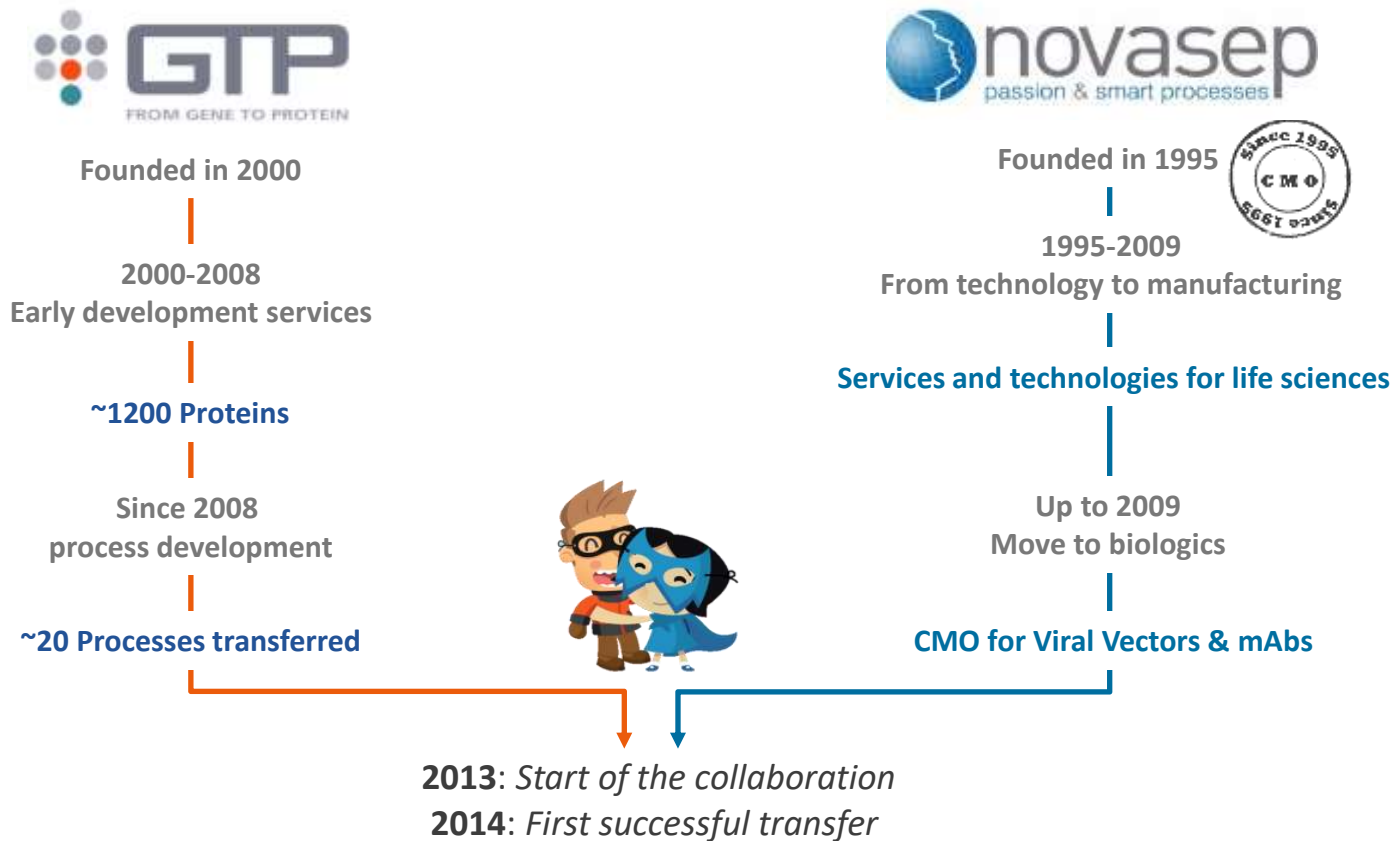


Manufacturing



Cell line development

# The Story Behind The Partnership



2016, March: « Novasep and GTP Technology join forces to ease production of mAbs and recombinant proteins”

2016, Nov. : « GTP Technology and Novasep have been selected by VRI and ANRS for the production of 2 candidate vaccines against HIV”

# Le contexte des mAbs

- Majorité des Anticorps monoclonaux sont produits par des cellules CHO
- Augmentation des titres : aujourd'hui le standard est à 3g/L
- L'avènement et la standardisation des bioréacteurs disponibles
- La mise en place de plateformes standards USP + DSP

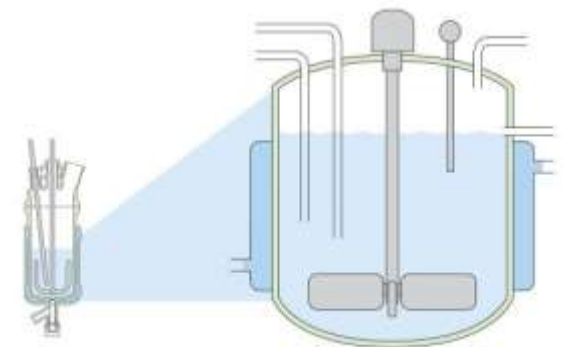
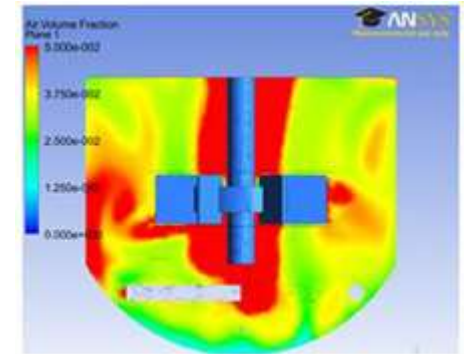
Les changements d'échelles sont plus standards plus maîtrisés avec un effort des fournisseurs pour simplifier les changements d'échelle



# Les contraintes du scale-up

Celles auxquelles on pense naturellement :

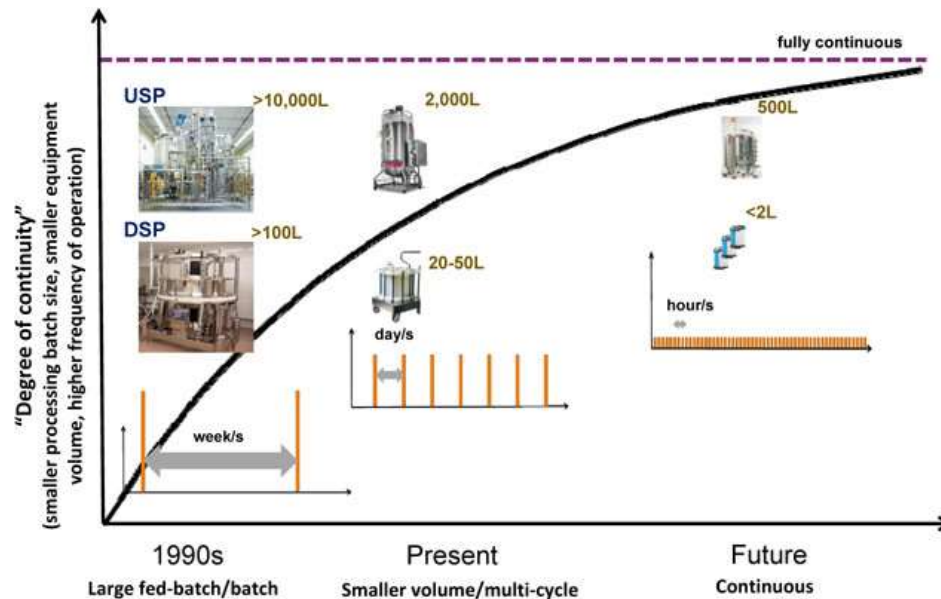
- Capacité / vitesse de mélange :
  - Homogénéité du mélange / position d'ajout du feed et des ajouts
  - Forces de cisaillement
  - Mousse.
- Capacité d'échange thermique



$$1/U = 1/hr + dw/\lambda + 1/hj$$

# Les contraintes du scale-up dans le cadre des mAbs se sont déplacées

- L'utilisation des disposables a standardisé et limité les étapes de montée en échelle :



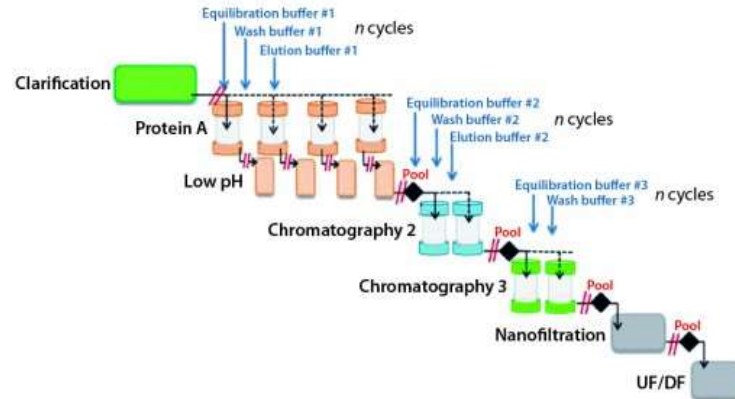
Croughan, M. S., Konstantinov, K. B. and Cooney, C. (2015), The future of industrial bioprocessing: Batch or continuous?. *Biotechnol. Bioeng.*, 112: 648–651. doi: 10.1002/bit.25529

- Les contraintes de montée en échelle se sont déplacées de contraintes physiques liées à la montée en échelle à des contraintes d'intensification des procédés

# Le développement d'un mAB impose encore des approches mixte

Contraintes liées aux durées de développement d'un nouveau candidat biotech ne sont pas compatibles avec un développement continu dès les premières phases cliniques

Cela impose un passage par des étapes mixtes : Multi batch/Continus avec des étapes de pool des fractions et des étapes de batch classiques



La stabilité des intermédiaires de purification devient à cette étape un des points clefs de la montée en échelle.



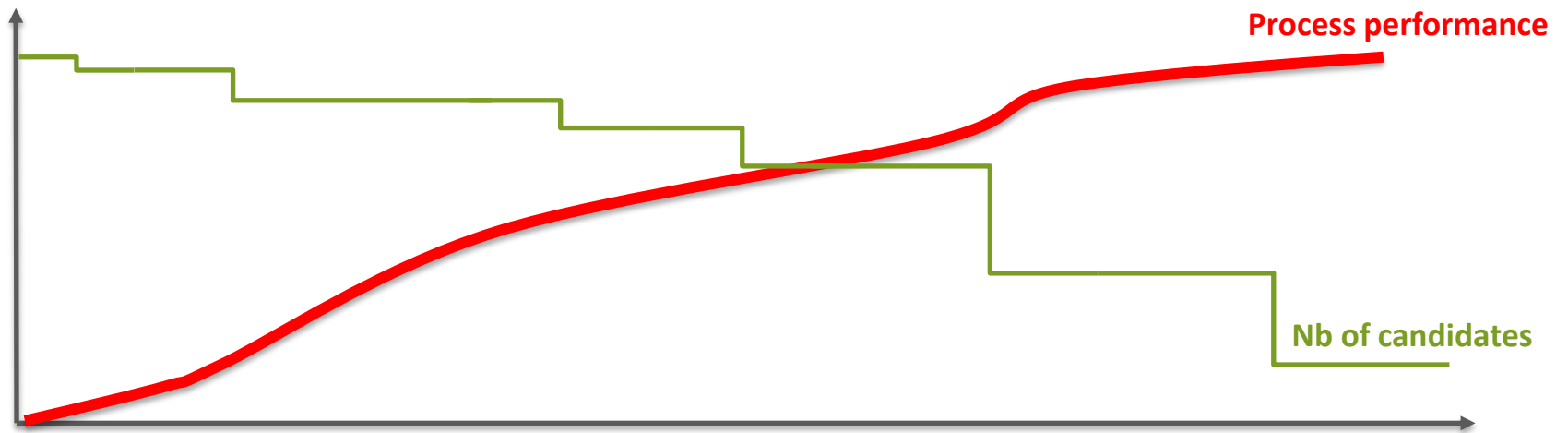
# L'approche GTP / Novasep

## Anticiper l'intensification du procédé dès le étapes de développement.

- Dès les phases précoces du développement :
  - Travailler sur la stabilité des intermédiaires de purification.
  - Se projeter dans une implémentation de procédé hybride pour la montée en échelle. (mêlant batch, multi-batch et éventuellement procédé continu.)
  - Anticiper la documentation de données qui permettront une mise à l'échelle future y compris des données qui serviront un procédé continu (taux de perçage, capacité dynamique ..)
- Le procédé de montée en échelle sera guidé par cette stabilité:
  - Nb de cycle de protéine A et Dimensionnement de la colonne.
  - L'inactivation virale à bas pH

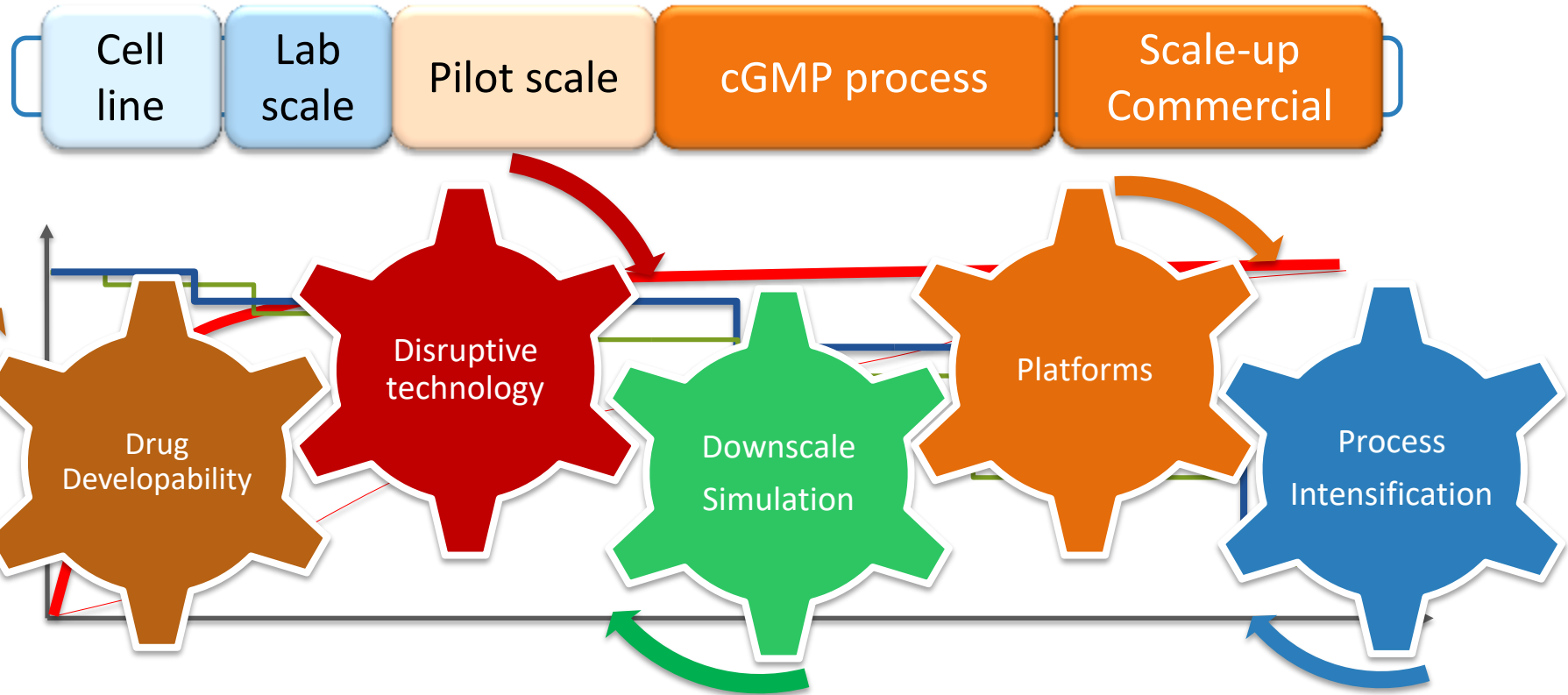
# Identifying opportunities to streamline process

## Standard Situation



# Identifying opportunities to streamline process

## Streamlined Situation



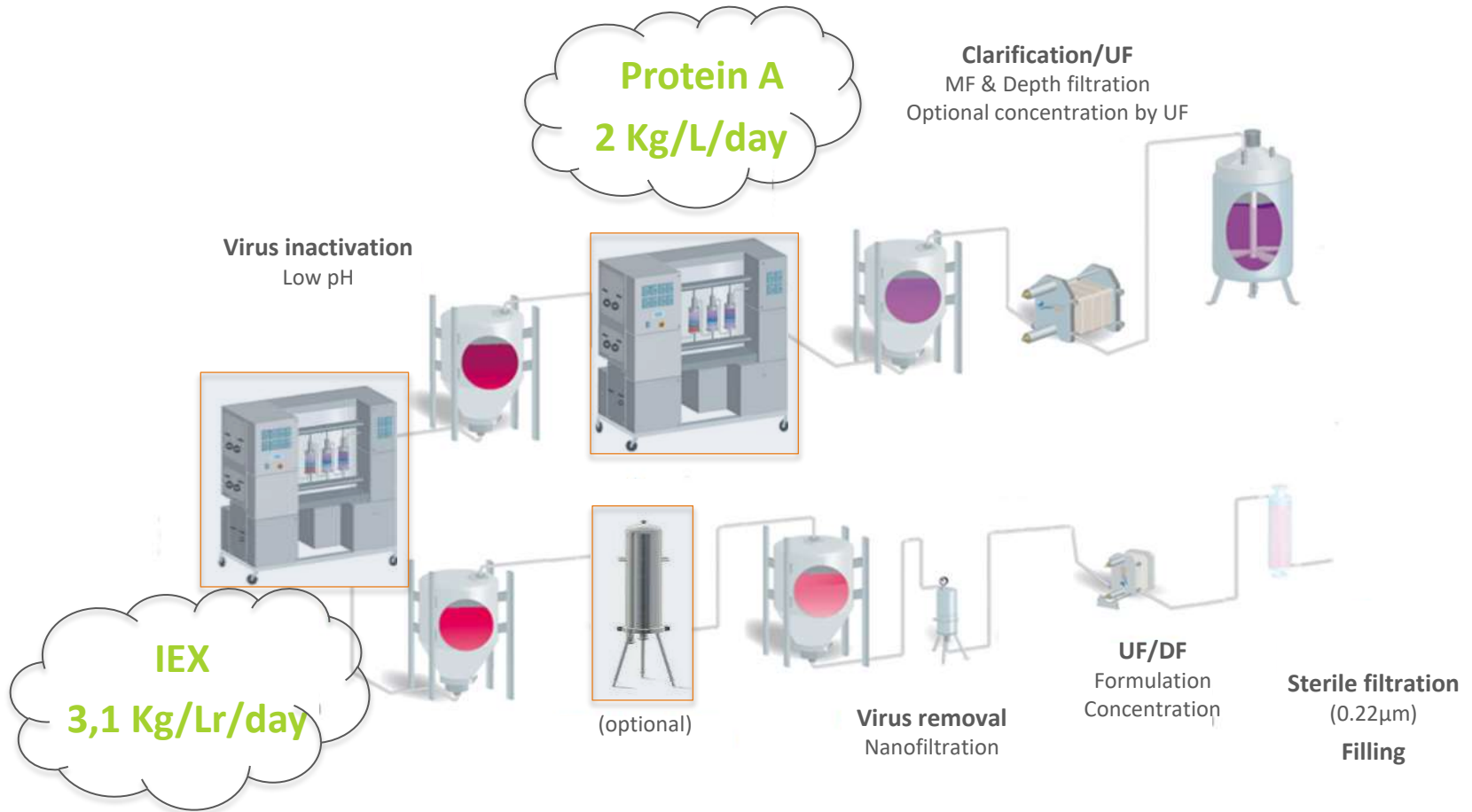
novasep  
passion & smart processes



ScaleUP 2017  
Adebiotech / Pôle IAR

# mAb platform for an easy switch to industrial process

## Insertion of 2 BioSc® steps



**novasep** &  
passion & smart processes



**GTP**  
FROM GENE TO PROTEIN

ScaleUP 2017  
Adebiotech / Pôle IAR

# Impact de l'augmentation du titre sur le DSP

↑ Titre  
=



## Chromatographie Batch

- ↑ taille de colonne = ↑ volume de résine
- Utilisation partielle de la capacité de la résine
- ↑ taille des équipements (cuves, pompes...)

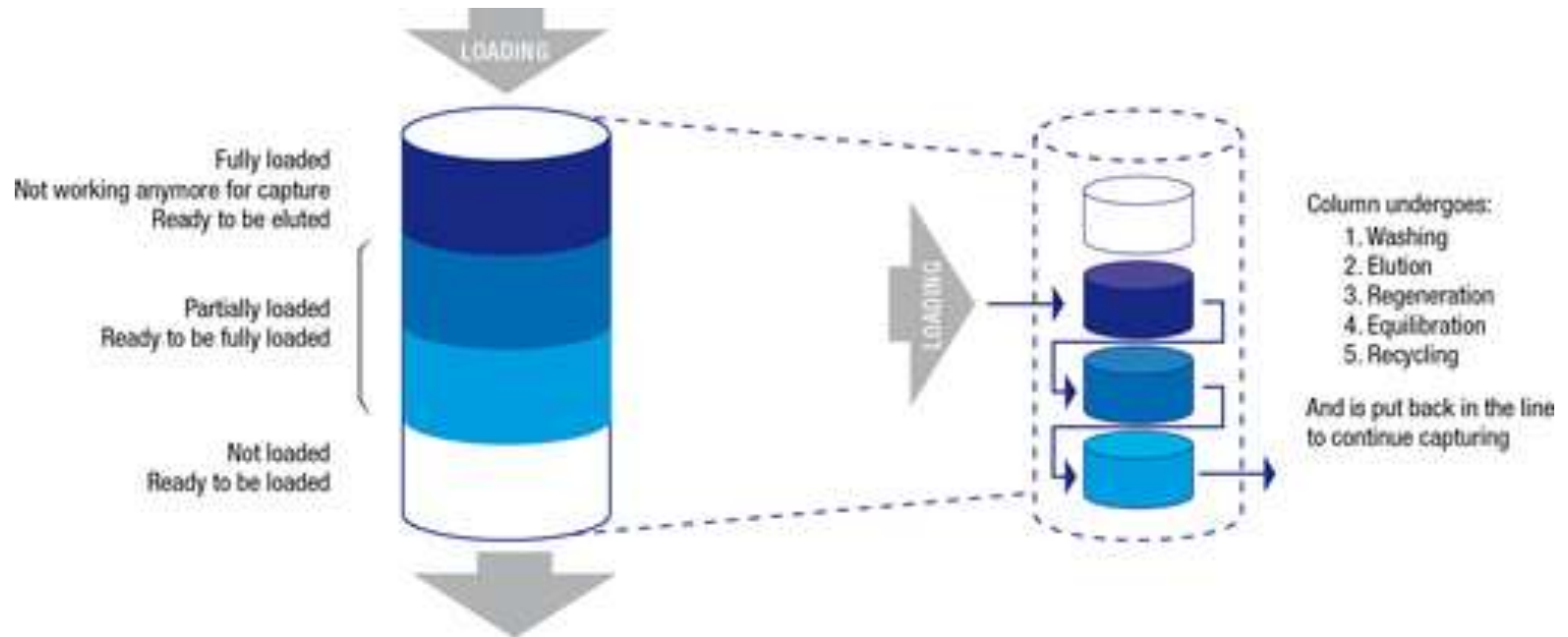
↑ Quantité de mAb à purifier /unité de temps



## Chromatographie Continue

- Système multi colonnes => ↓ taille des colonnes = ↓ volume de résine et de tampons
- Utilisation totale de la capacité de la résine
- Equipement + compact

# Principe du BioSC®



Single column  
Each portion of the resin is working  
for a very short period of time

Multiple columns in series  
Media is used at its maximum capacity  
Load more & faster



novasep  
passion & smart processes



GTP  
FROM GENE TO PROTEIN

ScaleUP 2017  
Adebiotech / Pôle IAR

# mAb DSP platform for faster drug delivery & process intensification

- ✓ Continuous chromatography: BioSC®
- ✓ Operate in batch or Multi-columns continuous chromatography
- ✓ Solution for capture step (Affinity, IEX...)
- ✓ Use of total of the resin static capacity
- ✓ Industrial advantages
  - Reduce cycle time
  - Reduce buffer/resin consumption
  - Downsize equipment footprint



# Développement d'un procédé BioSC®

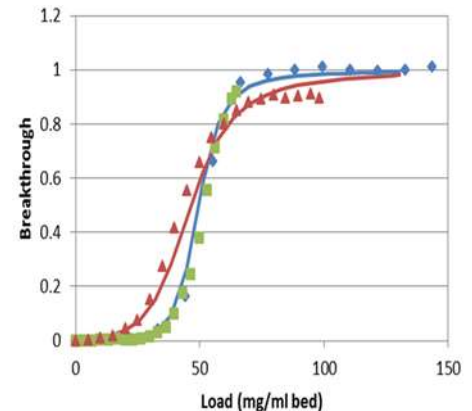
## Paramètres

Concentration en mAbs  
Caractéristiques de la résine  
Capacité statique et dynamique  
Pression à 3 vitesses différentes  
Caractéristiques de la colonne

Maximiser la productivité  
Minimiser les volumes de  
résine et de tampons

## BioSC PREDICT

Configuration de l'équipement  
Paramètres de fonctionnement  
Calcul de la productivité, consommation éluants...





Thank you  
Any questions?



novasep  
passion & smart processes

&



GTP  
FROM GENE TO PROTEIN

ScaleUP 2017  
Adebiotech / Pôle IAR