sartorius stedim biotech

Les Principes de Filtration | Présentation I.C.V.

Valérie THIARD, Aubagne, 16 Juin 2016

sartorius stedim biotech

PRESENTATION GROUPE SARTORIUS

Deux Divisions

Sartorius Group

Sartorius - Stedim

Dsartorius-Mechatronic

Bioprocess Solutions

69% of sales revenue

Innovative single-use products and equipment for the manufacture of biologics

Lab Products & Services

31% of sales revenue

Premium lab instruments, consumables and services for R&D, QA and QC

Industrial Technologies

Sartorius in 2015

Sales revenue	M€884	Earnings[1)]	M €231.3
Employees	6.000	Investments	€54.5mn

Sartorius shares	Listed since 1990, Part of German TecDAX
Market capitalization[2)]	~€1,9 bn

Preliminary figures for continued operations , as of December 31, 2014; [1)] Underlying EBITDA [2)] excluding own shares, as of January 30, 2015

sartorius stedim biotech

Global Presence

Global Player with Around 50 Sales and Production Sites

Bohemia, New York, USA

Aubagne, France

Goettingen, Germany

Kajaani, Finland

North America
~27%

Europe
~47%

Asia
~23%

Sales share in 2014
Other markets ~3%

Yauco, Puerto Rico

Mohamdia, Tunisia

Bangalore, India

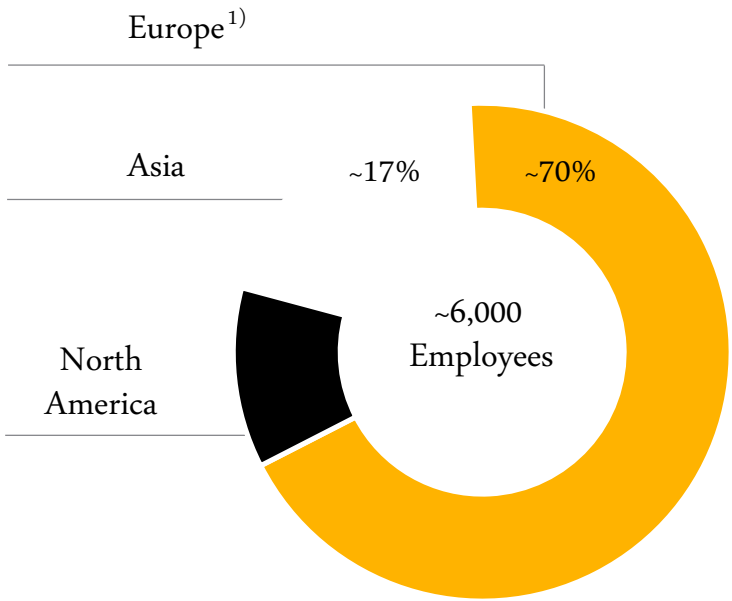
Beijing, China

Preliminary figures for continued operations, as of December 31, 2014

More than 5,600 Employees Worldwide

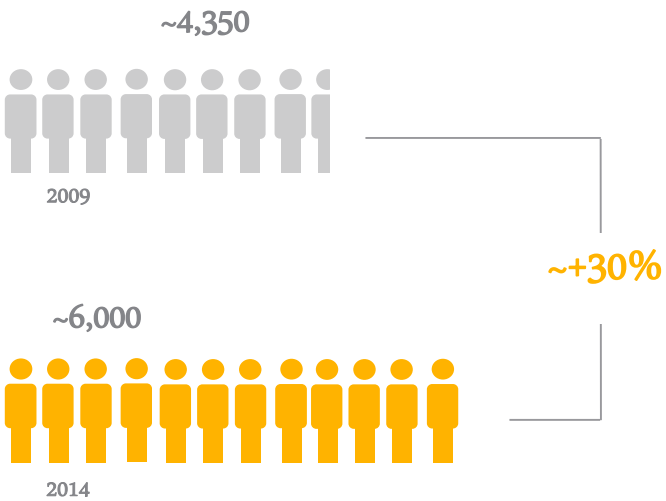
Employees

by Regions



Employees

growth 2009-2014



1) Incl. Tunesia

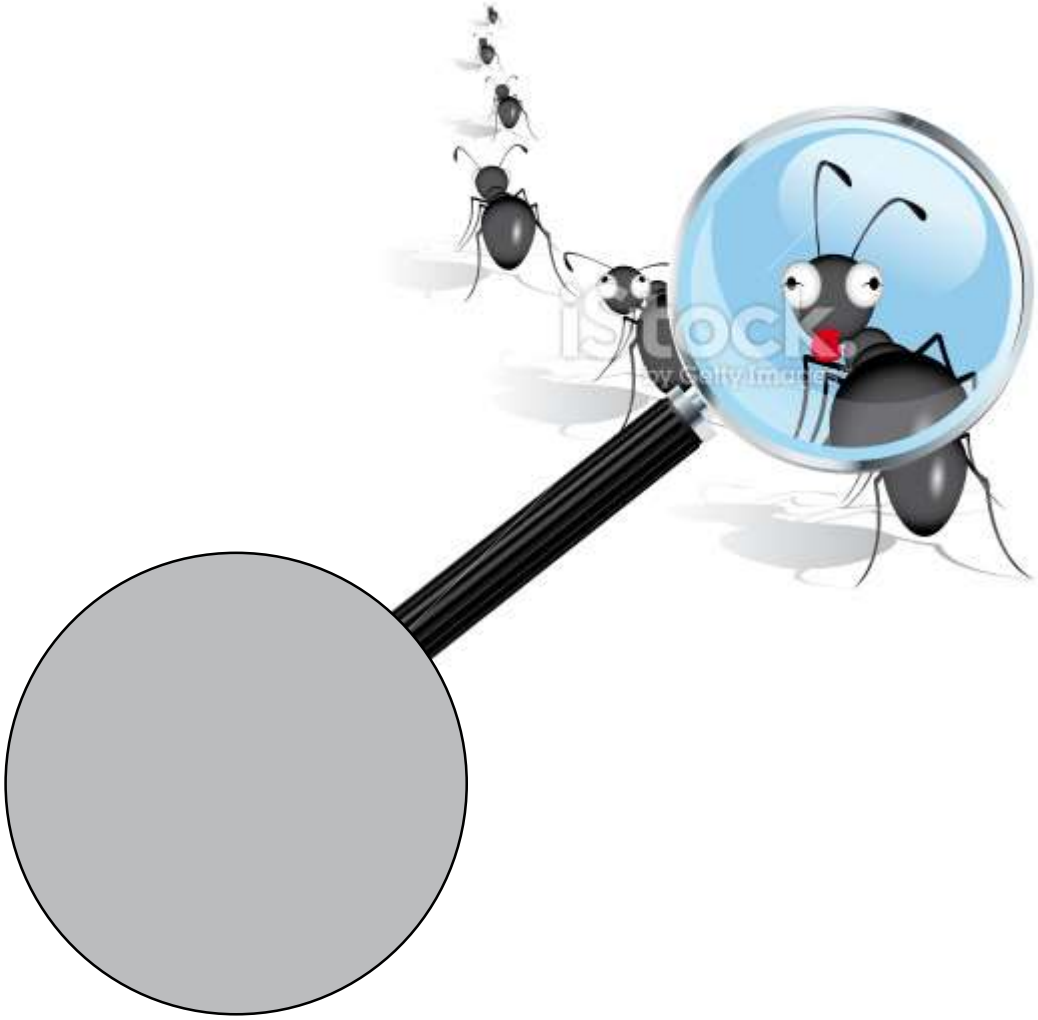
LA FILTRATION FRONTALE

SOMMAIRE

- Les seuils de rétention
- Les Bonnes pratiques de Fltration
- Les Bonnes pratiques de Nettoyage
- Test d'Intégrité ...

LES SEUILS DE RETENTION : le micron (ou µm)

- Le diamètre d'un cheveu est de 75 µm (environ) .
- Taille de la particule visible à l 'œil nu : 40 µm.
- 0.65 µm : élimination des levures et des bactéries



Le spectre de filtration

Microfiltration

70 µm/50 µm/20 µm — Particules visibles

8 µm/5 µm/3 µm — Cellules

1 µm/0.8 µm/0.65 µm — Levures

Moisissures

0.45 µm/0.2 µm — Bactéries

Mycoplasmes

0.1 µm — Colloides

300 KD — Virus

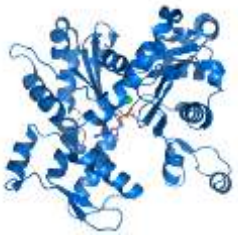
100 KD — Protéines

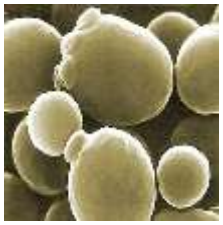
30 KD — Liposomes

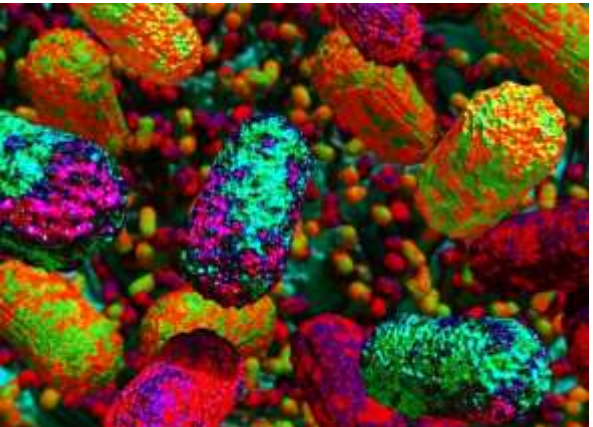
10 KD — Pyrogènes

5 KD — Peptides

Ultrafiltration







QUELQUES DEFINITIONS

Micron :

1/1000° de millimètre = 10^{-6} m

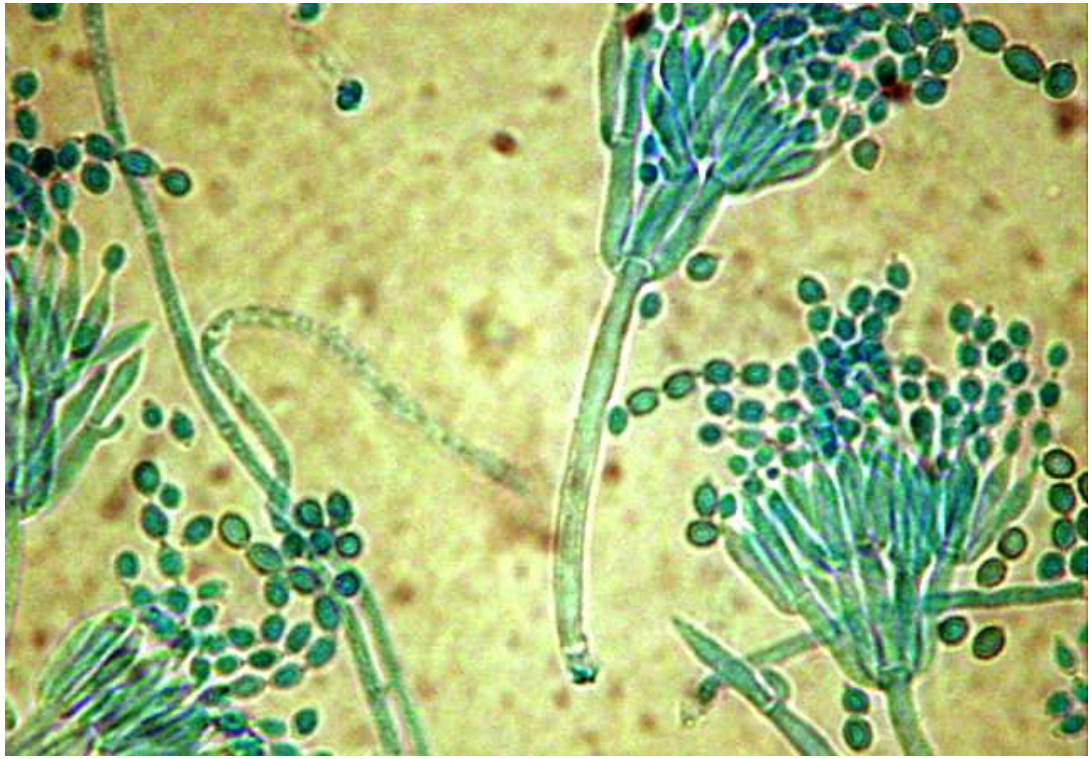
Seuil de rétention : **s 'exprime en µm**

Taille de la plus grosse particule capable de traverser une membrane .

Seuil de rétention absolu **: 100 % d 'efficacité**

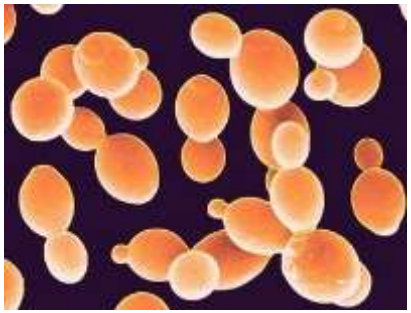
Seuil de rétention réél ou nominal **: < 100 % d 'efficacité**

COMPARAISON de TAILLE: LEVURES - MOISISSURES



Penicillium

Candida valida



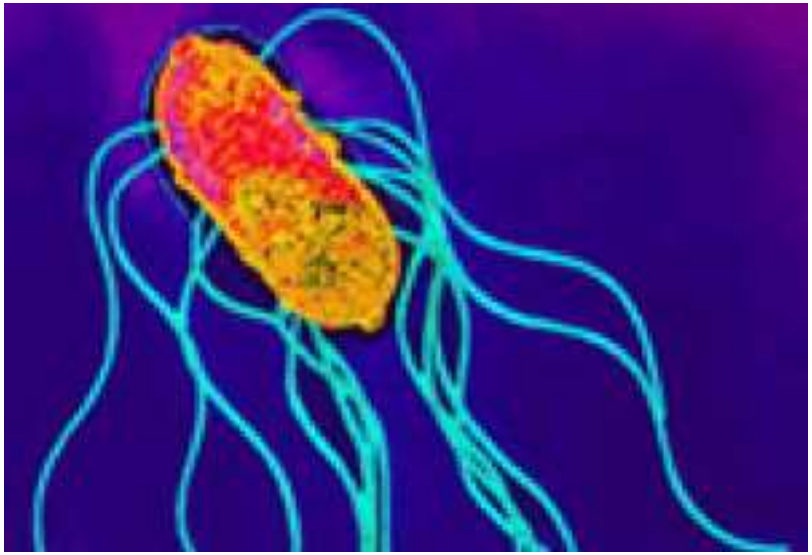
Saccharomyces cerevisiae

COMPARAISON TAILLE des MICRO-ORGANISMES

Serratia

marcescens

0,45 µm

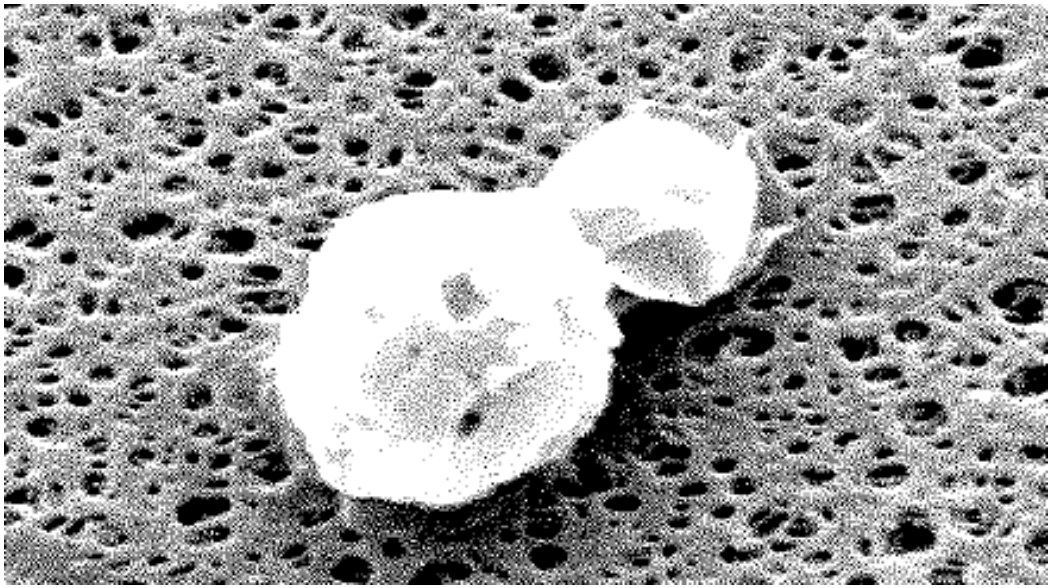


Salmonella Tyhi

0,2 µm

Brevundimonas diminuta

COMPARAISON de TAILLE DES MICRO-ORGANISMES



Cellules de Cryptosporidium
à la surface d'une membrane
0.45µm

QUE FILTRER ?

L'eau

Le vin

DEFINITION DE LA FILTRATION

Selon Wikipedia :

La **filtration** est un procédé de séparation permettant de séparer les constituants d'un mélange qui possède une phase liquide *(ils oublient la phase gazeuse !)* et une phase solide au travers d'un milieu poreux.

Autres définitions

Retenir les contaminants tout en laissant passer les principes

actifs (ex filtration frontale)

OU

Retenir les principes actifs tout en laissant passer les contaminants

(ex Cross Flow)

POURQUOI FILTRER L'EAU ?

- Pour éliminer les colloïdes qui colmatent les cartouches
- Eliminer les particules .
- Eliminer la majeure partie des micro-organismes indésirables

LES SEUILS DE RETENTION

- 1µm : Rétention de Cryptosporidium
- 0.45µm : Élimination de la majorité des micro -organismes
- 0.2 µm : Élimination totale des micro –organismes

POURQUOI FILTRER LE VIN?

- Pour rendre le vin limpide et brillant sans attendre très longtemps une clarification naturelle.
- Eliminer certains micro-organismes indésirables :
  - Les bactéries :
    - Lactiques
    - Acétiques
  - Les levures de contamination
    - Brettanomyces

Les Produits Retenus pas les Membranes

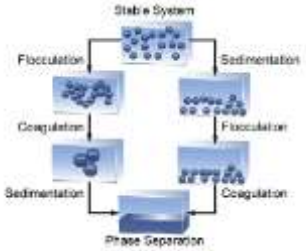
Durant les cycles de filtration une partie des éléments du vins se déposent sur les membranes des pré filtres et des filtres finaux.

Les cartouches permettent de retenir les substances succeptibles de provoquer un trouble ou un dépôt dans le vin.

Les éléments retenus par les cartouches :

- Les particules minérales et de matières colorantes

- Les colloïdes



- Les germes

Escherichia Coli

- Les produits oenologiques en partie

LES GERMES DU VIN

sartorius stedim biotech

	Majoriatires	Autres
Raisin	*Aureobsidium pullulans*	*Kloeckera apiculata*
	Candida famata	*Metschnikowia pulcherrima*
	Brettanomyces	
	autres levures peu ou non fermentaires (*Rhodotorula* ...)	*Saccharomyces sp.*
Moût en fermentation	*Saccharomyces cerevisiae*	*Kloeckera apiculata, javanica, apis*
		Metschnikowia pulcherrima
		Torulaspora delbrueckii
	Saccharomyces uvarum	*Saccharomyces sp.*
		Schizosaccharomyces sp.
		Candida famata

QUAND FILTRER LE VIN ?

- A la fin de l'élevage,
- Avant ou après le collage
- Juste avant la mise en bouteilles, en une ou deux fois.

QUELLE FILTRATION PREPARATION VIN / MISE AU PROPRE ?

Filtration sur terre	Filtration tangentielle
Travail délicat	Pas de surveillance / Automatisation
	Simplicité d'utilisation
Rejets polluants	Pas de rejets
	Débits plus faibles, mais un seul traitement
Importance du filtreur	Qualité constante du filtrat
	IC faible
IC fluctuant suivant l'étatinitial du vin	

SEUIL RETENTION : VIN

1.2 µm : Élimination de la majorité des levures

0.80 µm : Élimination des levures et réduction des bactéries

0.65 µm : Élimination totale des levures et de la majorité des bactéries

0.45 µm : Élimination totale des levures et des bactéries du vin

PREPARATION A LA MISE : AVEC QUOI FILTRER LE VIN ?

sartorius stedim biotech

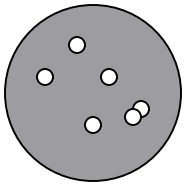
COMPARAISON DE FILTRATION		
	CARTOUCHES	PLAQUES/LENTILLES
SEUILS	0.1 µm à 100 µm	0.3 µm à 20 µm
TYPE SEUILS	REEL ou ABSOLU	NOMINAL
VALIDATION	BILLES DE LATEX	A L'EAU
CAPACITE RETENTION	EXCELLENTE	MOYENNE
RELARGAGE	AUCUN	POSSIBLE
VARIATION PRESSION ADMISSIBLE	5 BARS	Entre 1.2 BARS & 2 BARS
CHIMIQUE	PH 1 à 14	Faiblement compatible
PROTECTION MEMBRANES	FIABILITE TRES HAUTE	FIABILITE FAIBLE
DEBIT	15 HL/H /30''	10HL/H/12'' - 20HL/H/16''
STABILITE MICROBIOLOGIQUE	OUI	NON
SECURITE ALTERATION QUALITE DU VIN	+++++	+
AFFRANCHISSEMENT	NON	OUI

POROSITE

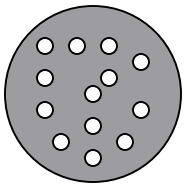
Porosité : **s 'exprime en %**

Rapport de volume de vide sur le volume total du filtre.

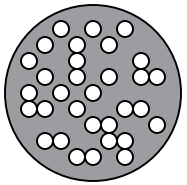
Une membrane = 80 % de porosité



Faible porosité : 15 à 20%

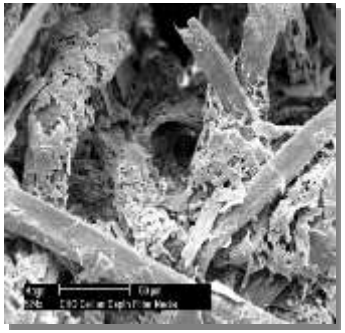


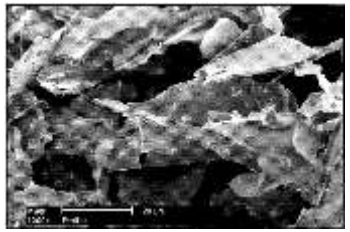
Porosité moyenne: 50%

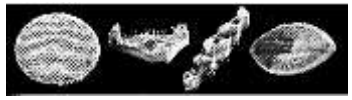


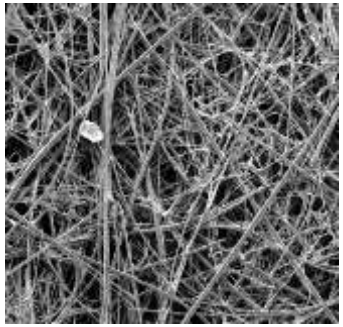
Forte porosité : 80%

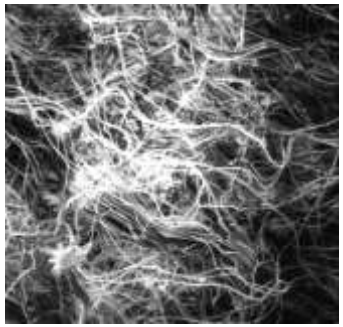
PRE FILTRES

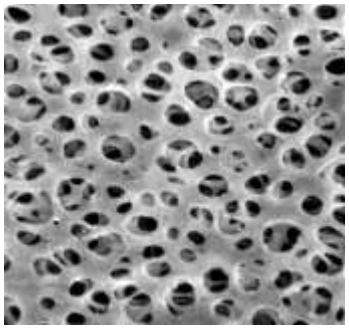






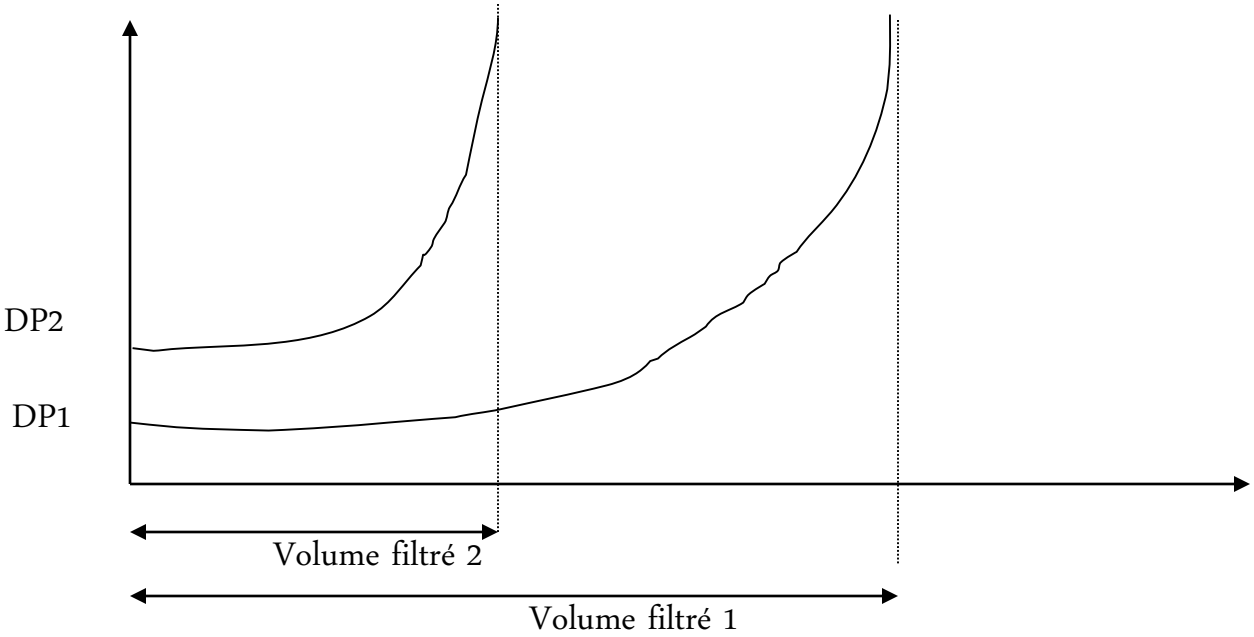




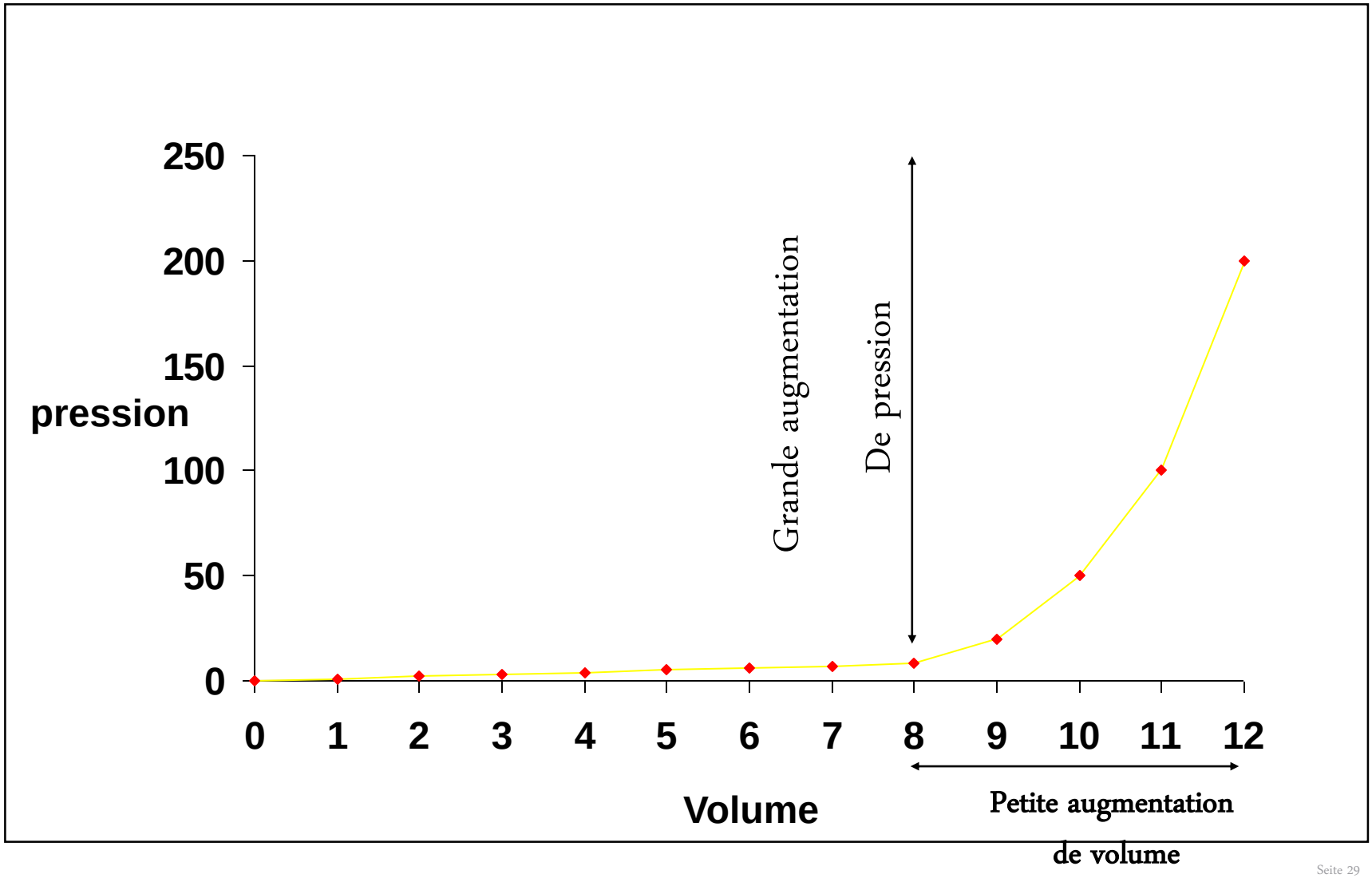


DUREE DE VIE DES FILTRES

- **La Perte de charge ou pression différentielle initiale**
- **La porosité**
- **La surface totale du filtre**
- **La capacité de rétention du filtre**
- **La pression disponible**



COURBE DU COLMATAGE



DURANT LA FILTRATION DU VIN

- Les vannes : Ouverture des vannes aval avant les vannes amont.

- Purge haute des carters : Ouverture au démarrage afin de chasser l'air résiduel.

- Les cartouches : Pression différentielle maximum de 3.5 bar à température ambiante.

PRESSION DIFFERENTIELLE

- Tenue des cartouches à la pression différentielle évaluée au laboratoire
- tenue différente selon passage du liquide à co- ou contre courant, selon la température selon la nature du matériau.

- C'est la cage interne et externe qui protége les membranes de filtration.

- Des augmentations de température assouplissent la cage→ moindre résistance à la pression

PRESSION DIFFERENTIELLE (suite)

Recommandations de changement des filtres au colmatage dans les conditions industrielles :

Lecture quotidienne des manomètres avec enregistrement des valeurs pour suivi

- <u>système clos :</u> filtres reliés à une remplisseuse:

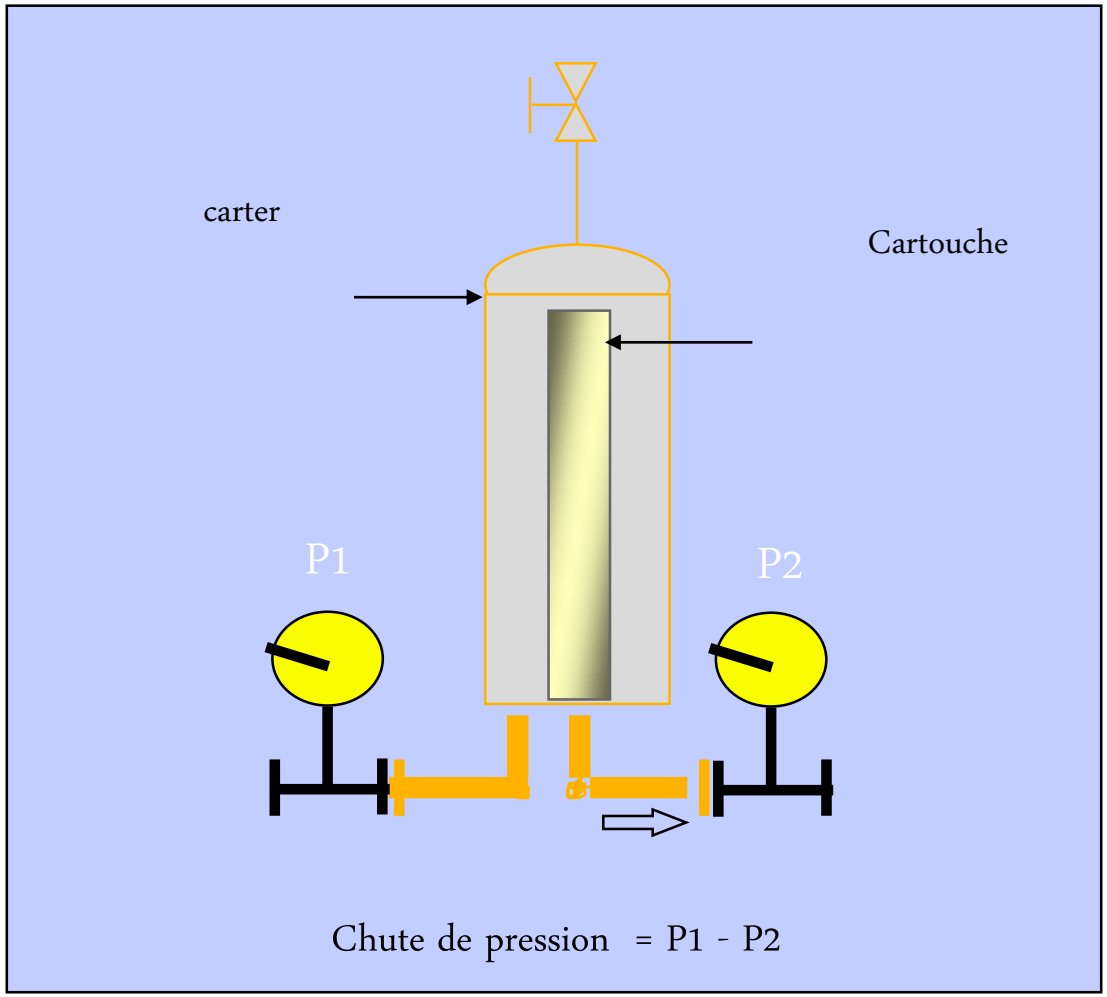
  DP = P entrée – P de sortie

- <u>système ouvert :</u> filtres reliés à une cuve à l'atmosphère (P sortie = 0)

  Mesure de la DP en suivant l'évolution de la pression à l'entrée

  Exception : si les filtres sont éloignés de la cuve par tuyauteries, vannes => l'aval peut être considéré comme un système fermé.

LECTURE PERTE DE CHARGE ou PRESSION DIFFERENTIELLE



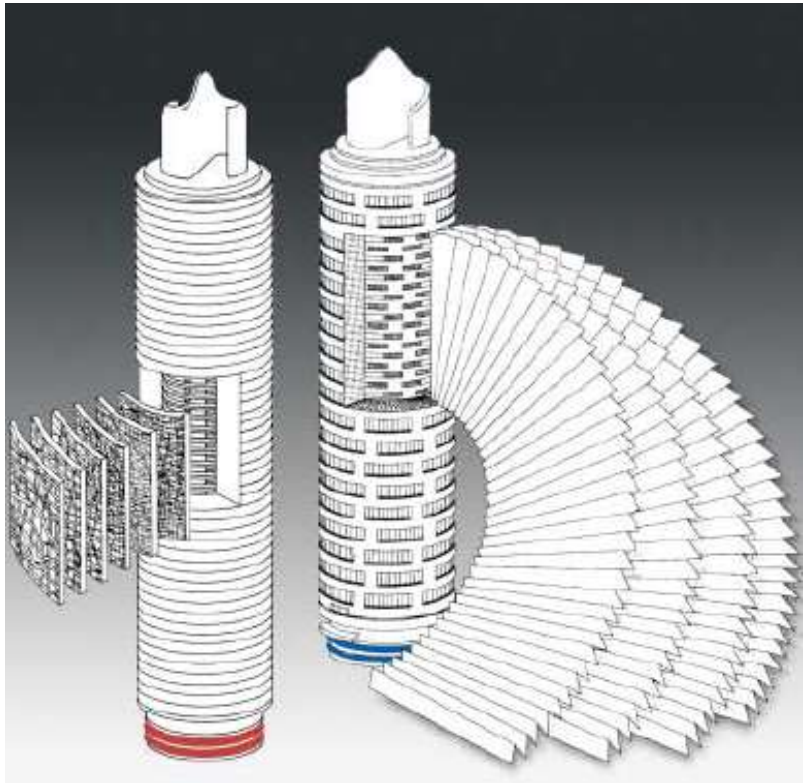
CHANGEMENT DES FILTRES

Recommandations de changement des filtres au colmatage dans les conditions industrielles

- Filtration d' eau : ne pas dépasser des pressions différentielles de 3.5 à 4 bar
- Filtration de vin : ne pas dépasser des pressions différentielle de 3 à 3.5 bar
- Éviter systématiquement à-coup de pression

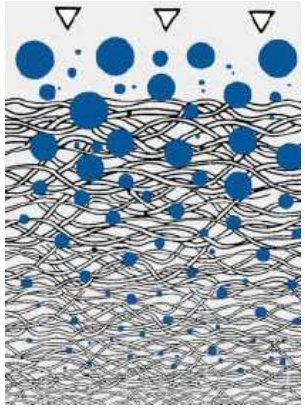
Sous peine d'usure et rupture des membranes

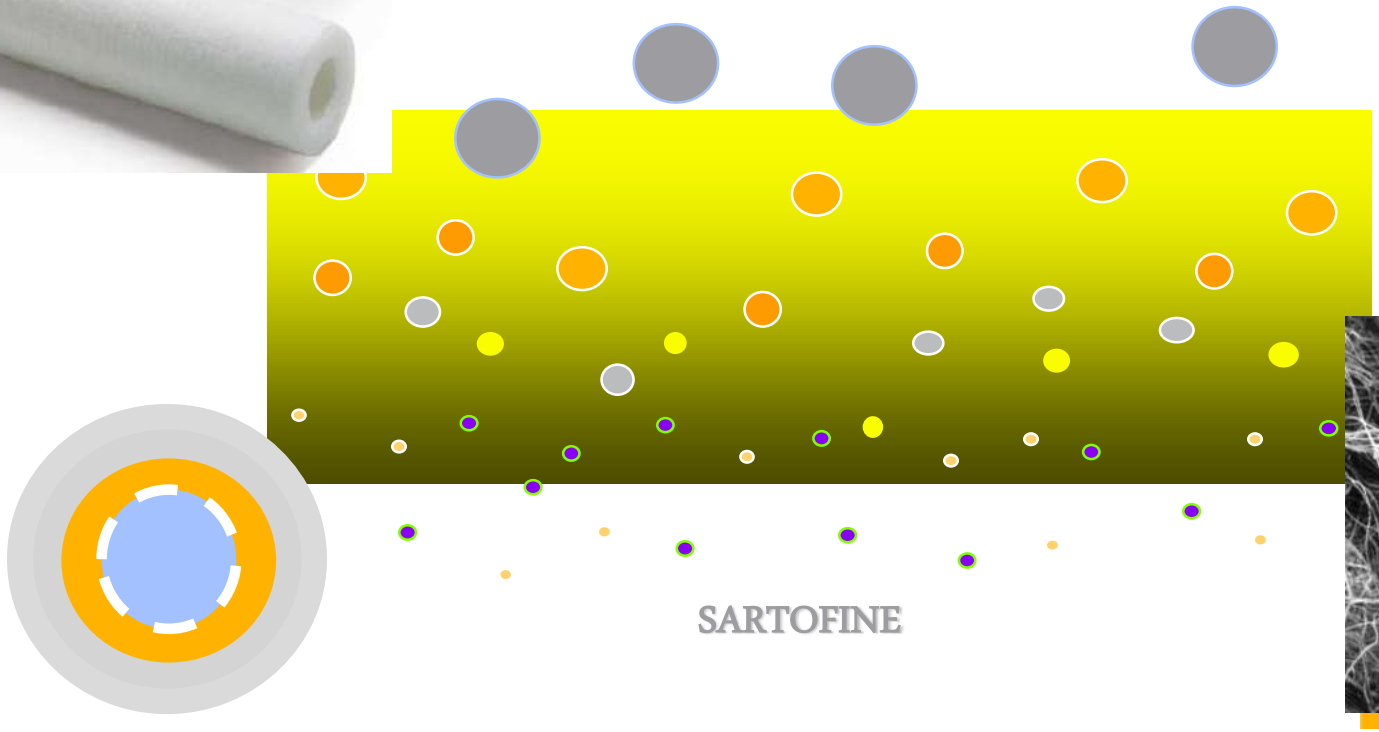
Objectifs de la pré filtration



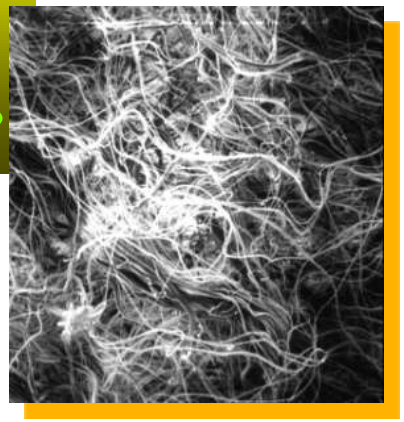
- Clarification d'un liquide (vin)
- Rétention d'une grande partie des contaminants (particules + micro organismes)
- Protection du filtre final pour trouver le meilleur compromis technique et économique.

PREFILTRATION EN PROFONDEUR

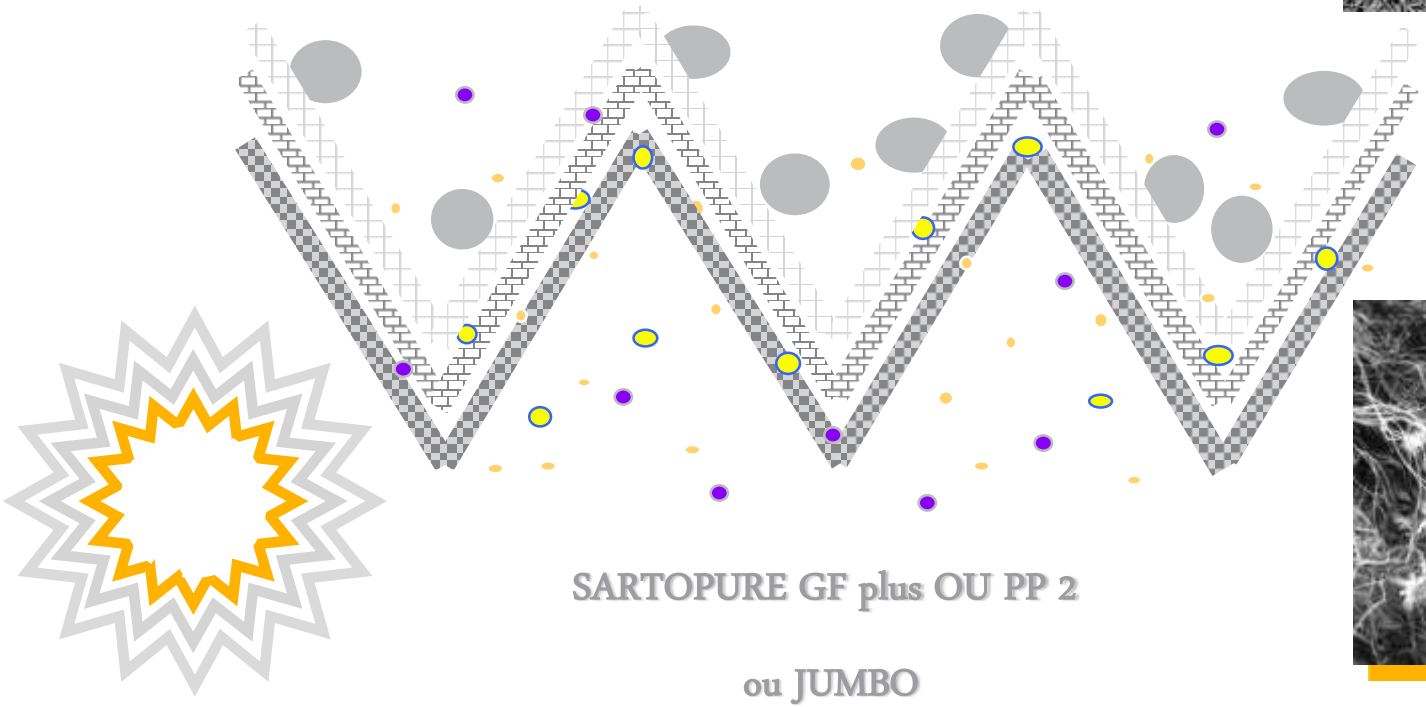


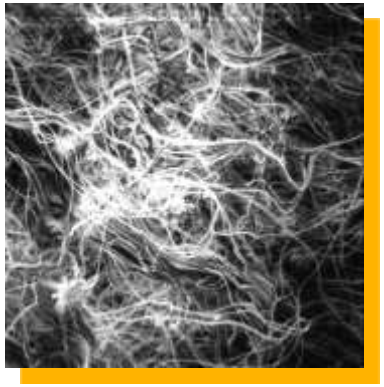


SARTOFINE



PREFILTRATION EN SURFACE PLISSEE





SARTOPURE GF plus OU PP 2

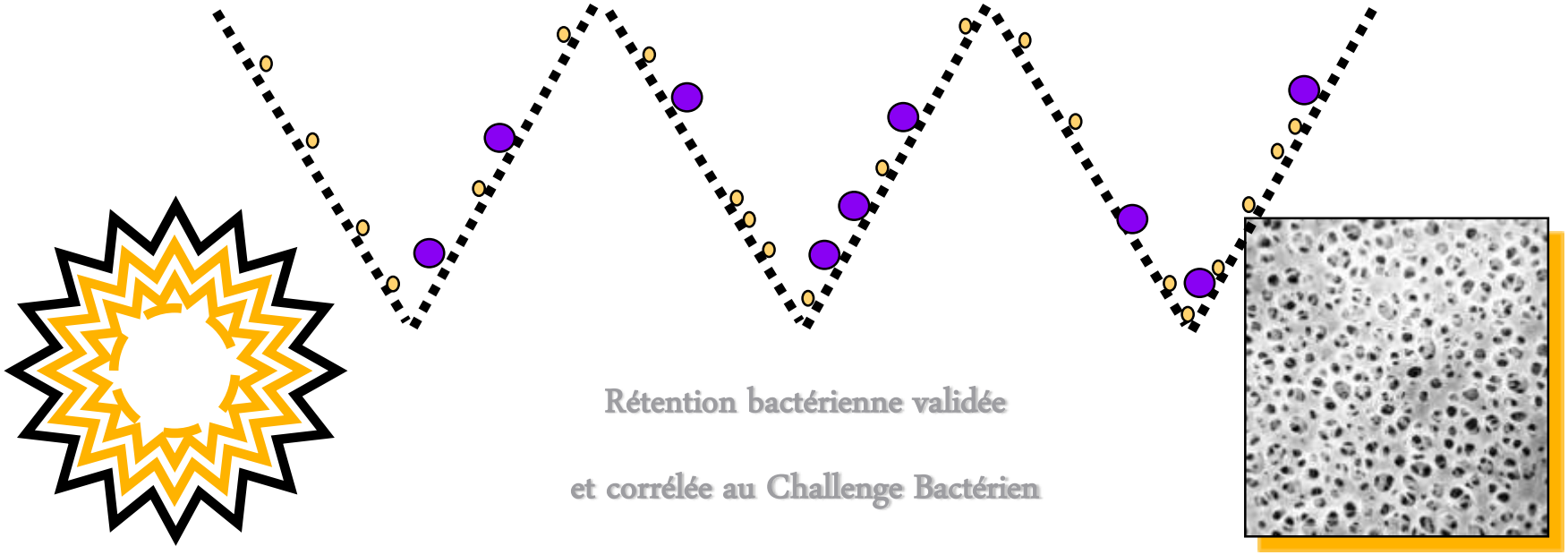
ou JUMBO

FILTRATION FINALE

Objectifs de la filtration finale

- Enlever la partie restante des contaminants
- Obtenir un produit final pauvre en germes ou stérile

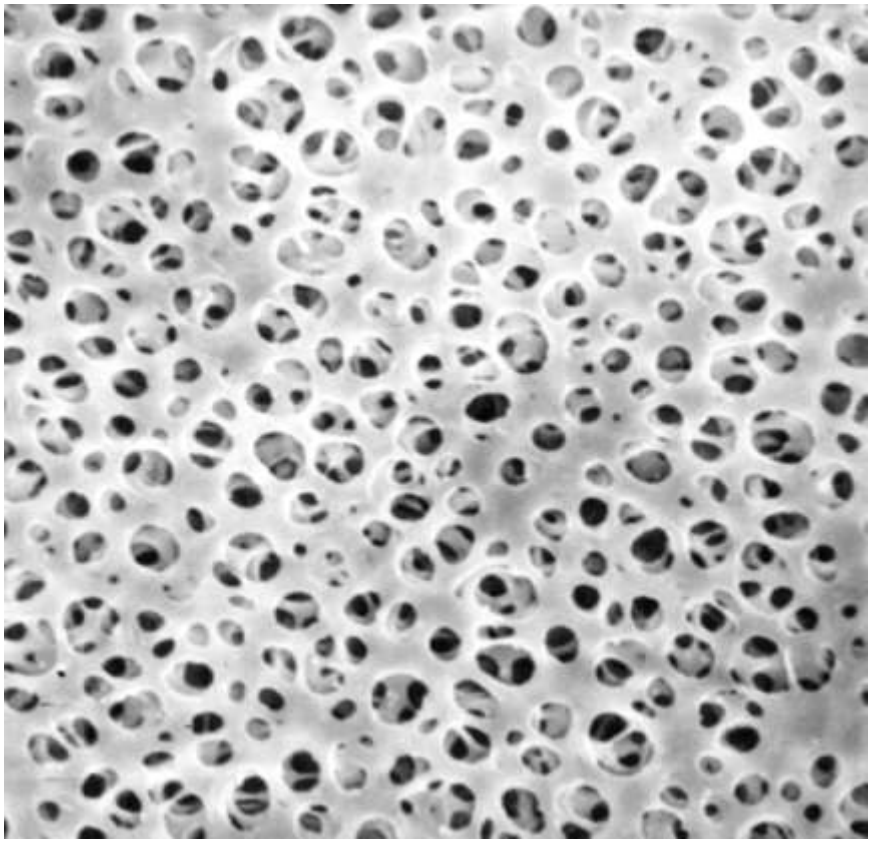
Ecran / Membrane



Rétention bactérienne validée

et corrélée au Challenge Bactérien

FILTRATION FINALE : TYPE DE MEMBRANES

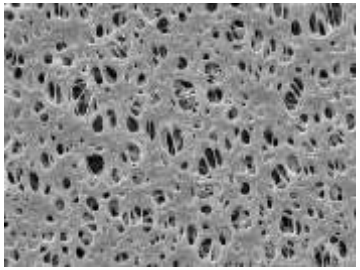


DIFFRENTS TYPES DE FILTRE

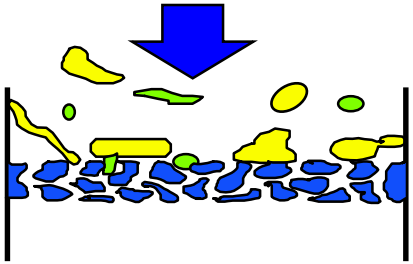
- Filtre à Membrane

  – Résiste aux à-coups de pression

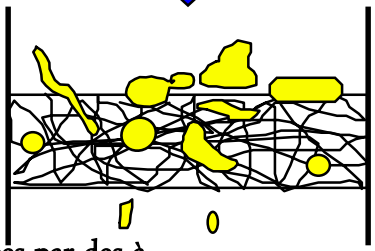
  – Rétention des particules par interception directe



Taille des pores homogène



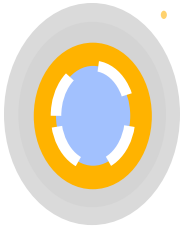
- Filtre Profondeur



  – Les particules peuvent être relarguées par des à-coups de pression : sécurité limitée en cas de pression différentielle élevée et pulsations.

  – Rétention des particules influencée par le diamètre de fibres et le compactage de la structure.

  – Large distribution de la taille des pores avec effet entonnoir possible (Sartofine)



MEDIAS EN FONCTION DES APPLICATIONS

PRE FILTRES

- media en fibre de verre : rétention de particules et de colloïdes
- media en polypropylène = large spectre de compatibilité chimique, plusieurs seuils de rétention; grande capacité de filtration

à utiliser lorsque des produits chimiques sont utilisés pour le nettoyage ou la stérilisation

sartorius stedim biotech

MEMBRANES ABSOLUES FINALES

Acétate de cellulose

- Très faible adsorption de protéines
- Adapté aux eaux riches en matière organique
- Media très hydrophile
- Bonne capacité de rétention
- Compatibilité pour gamme de pH entre 4 à 8
- Non autoclavable à sec

Polyethersulfone (PESU)

- Structure du media asymétrique
- Excellente capacité de rétention (adapté à la filtration de grands volumes)
- Compatibilité pour gamme de pH entre 1 à 14
- Faible adsorption non spécifique
- Faible résistance aux solvants

PVDF (Polyvinylidenefluoride)

- Très faible adsorption (adapté dans les industries pharmaceutiques)
- Autoclavable à sec
- Débit et capacité de rétention moyenne
- Bonne compatibilité chimique
- Base de media hydrohobe avec traitement de surface pour devenir hydrohile

Mais des traitements chimiques peuvent rendre hydrophobe le media filtrant

Nylon

- Bonne compatibilité chimique
- Compatibilité pour gamme de pH entre 2 à 10
- Filtration de solvant (utilisation dans les industries chimiques)
- Autoclavable à sec
- Grande adsorption
- Débit et capacité de rétention moyenne
- Faible résistance à l'eau chaude et aux produits chlorés

RESUME CHOIX MEDIA MEMBRANE FINALE

- media en acétate de cellulose : media filtrant le plus hydrophile, le moins adsorbant (idéal pour des eaux riches en matières organiques).
- media en PESU = Résiste à une gamme de pH de 1 à 14

à utiliser lorsque des produits chimiques sont utilisés pour le nettoyage ou la stérilisation (attention à vérifier les concentrations si des oxydants sont utilisés)

- media en Nylon : moindre résistance aux produits chimiques (hydrolyse à des pH >7) et à l'eau chaude
- media en PVDF : bonne compatibilité chimique mais capacité de rétention plus faible, perte de son hydrophilie à des pH alcalins

BONNE PRATIQUE DE NETTOYAGE

- Rinçage
- Régénération
- Stérilisation
- Test d’intégrité

Pourquoi et Quoi Nettoyer en Fin de Production ?

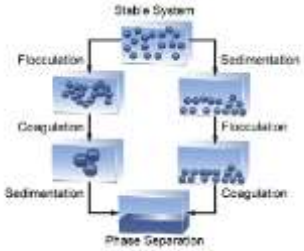
Durant les cycles de filtration une partie des éléments du vins se déposent sur les membranes des pré filtres et des filtres finaux.

Les cartouches permettent de retenir les substances succeptibles de provoquer un trouble ou un dépôt dans le vin.

Les éléments retenus par les cartouches :

- Les particules minérales et de matières colorantes

- Les colloïdes



- Les germes

Escherichia Coli

- Les produits oenologiques en partie

RINCAGE

- **Objectif :** Élimination maximale de la charge colmatante et de la matière colorante avant la régénération

- **Conditions :**

- Eau froide
- Durée = 5 min
- Débit = 5 hl/h par cartouche de 30 ’ ’

REGENERATION THERMIQUE

- **Objectif :** Élimination de la charge colmatante par dissolution des colloïdes présents dans le filtre

- **Conditions :**

- Eau à 50°C / 55°C
- Sens : à co-courant sur la membrane terminale

  à co ou contre-courant sur les préfiltres.
- Durée = 20 minutes par étage de filtration (Minimum dans le cas de vin blanc sucré)
- Débit = 5 hl/h par cartouche de 30 ’ ’

REGENERATION CHIMIQUE: PRECONISATION

- **Objectif :** Élimination de la charge colmatante par dissolution des colloïdes présents dans le filtre

- **Conditions :**

- Eau Froide ou chauffée à 50°C / 55°C
- Sens : à co-courant sur la membrane terminale
  à co ou contre-courant sur les préfiltres.
- Durée 15 minutes par étage de filtration (Minimum dans le cas de vin blanc sucré)
- Débit = 5 hl/h par cartouche de 30 ’ ’
- Concentration : 1 à 2% à valider en fonction du fournisseur de produits chimiques

REGENERATION THERMIQUE & CHIMIQUE: PRECONISATION

- Régénération séparée de chaque étage
- Purges hautes des carters entrouvertes
- Purges basse des carters entrouvertes

Ne jamais envoyer l'eau de régénération du préfiltre sur le filtre final

STERILISATION THERMIQUE

- **Objectif :** Détruire la population de germes retenue à la surface ou dans l'épaisseur du média filtrant, jusqu'aux becs de la tireuse

- **Conditions :**

- Eau 90°C (température mesurée aux becs de la tireuse)
- Sens : à co-courant
- Durée = pendant 30 minutes minimum
- Ou produits chimiques
- Débit = 3 hl/h par cartouche de 30 ' '

STERILISATION VAPEUR

- Mouillage de la cartouche avant stérilisation à la vapeur
- Vanne avale du carter, de l'évent et des purges bridées
- Ouverture progressive de la vanne de vapeur en amont pour éviter de dépasser une pression différentielle de 0.5 bar au départ
- Lorsque la vapeur sort en aval, la pression en sortie ne doit pas dépasser 2 bar avec une pression différentielle maximum de vapeur de 0.3 bar entre l'entrée et la sortie
- Temps de stérilisation de 30 minutes dans ces conditions
- Après la stérilisation: retour à la pression atmosphérique fermeture des vannes de purges et ouverture de l'évent. Pour accélerer le refroidissement, rinçage avec de l'eau avec une pression différentielle de 0.2 à 0.3 bar.
- Vapeur produite par eau purifiée

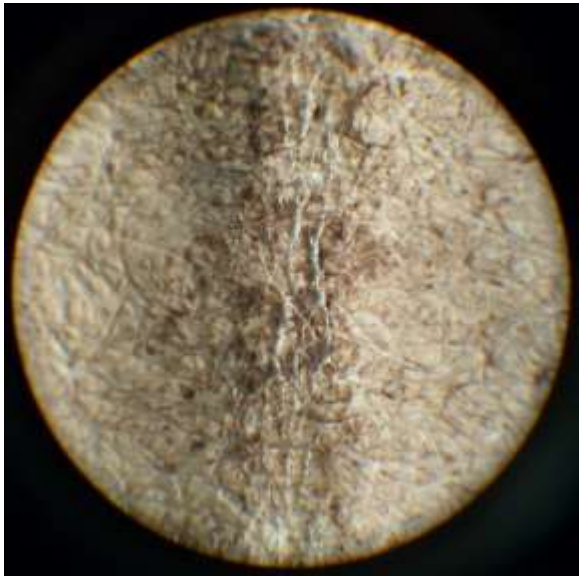
STERILISATION CHIMIQUE

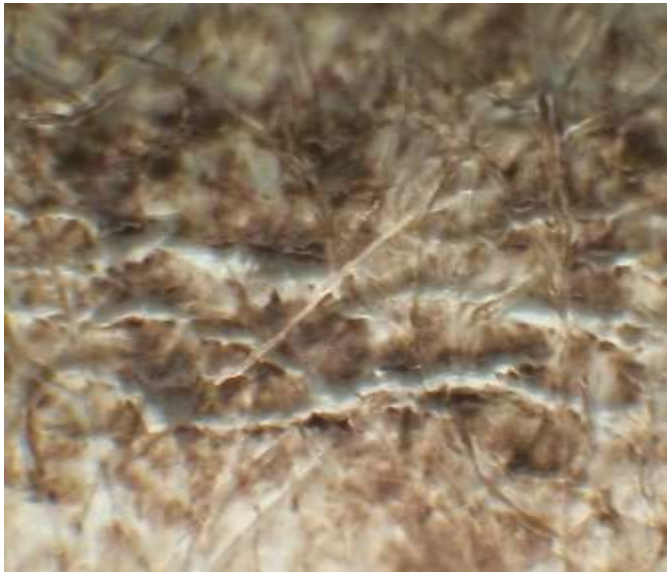
- Produits à base de peroxyde d'hydrogène et d'acide per acétique
- Exemple : Divozan Mezzo bactéricide à 0.2%.
- Compatibilité chimique à confirmer entre la concentration du produit chimique et la membrane de filtration = généralement concentrations de l'ordre de 0.5%. Risque d'oxydation de la membrane et donc usure prématurée.
- N'élimine pas la création de biofilm .

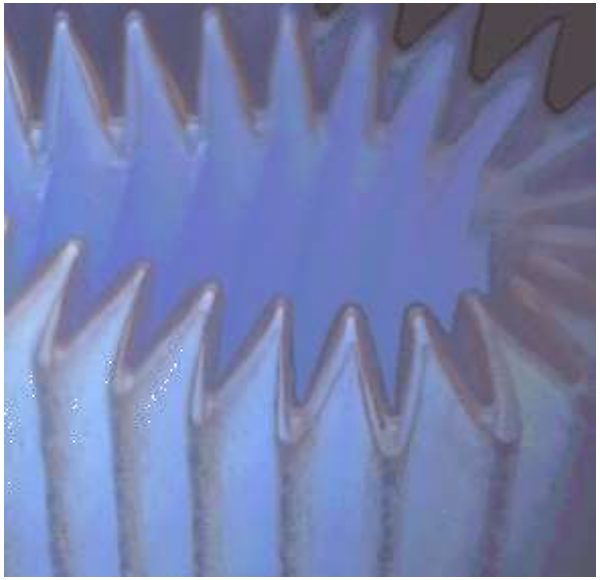
Utilisation des cartouches de filtration

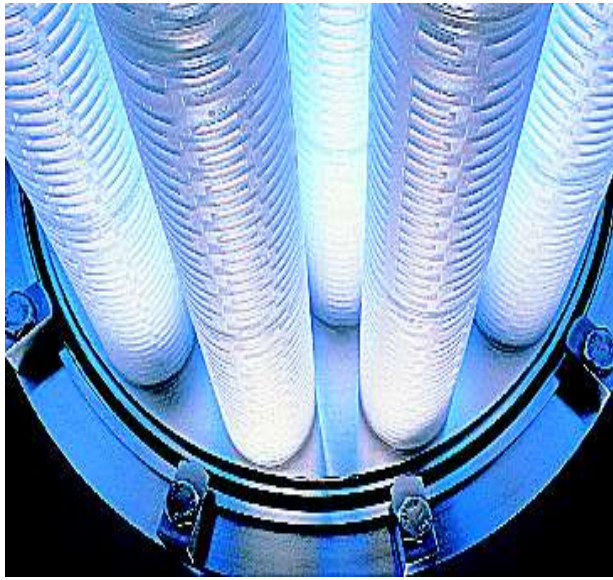
filtration du vin

Spots de caramélisation faisant suite à une mauvaise régénération suivi d'une stérilisation









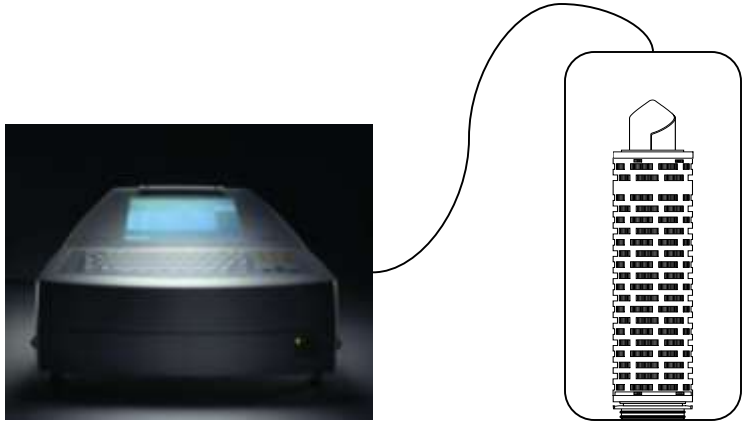
LES TESTS D'INTEGRITE

C'est un test non destructif qui permet de dire si le filtre va jouer ou a joué son rôle de barrière microbiologique

Corrélation du TI au BCT

La corrélation entre le BCT et le TI est faite avant le lancement d'une nouvelle gamme de cartouche :

1. La cartouche est testée par le test non destructif:
   - ✓ Diffusion; point de bulle; WIT



2. La même cartouche est ensuite testée par le BCT (destructif)
   - ✓ Filtrat stérile ou contaminé

TEST MANUEL DE DIFFUSION

Soit

1. mesure directe

avec burette

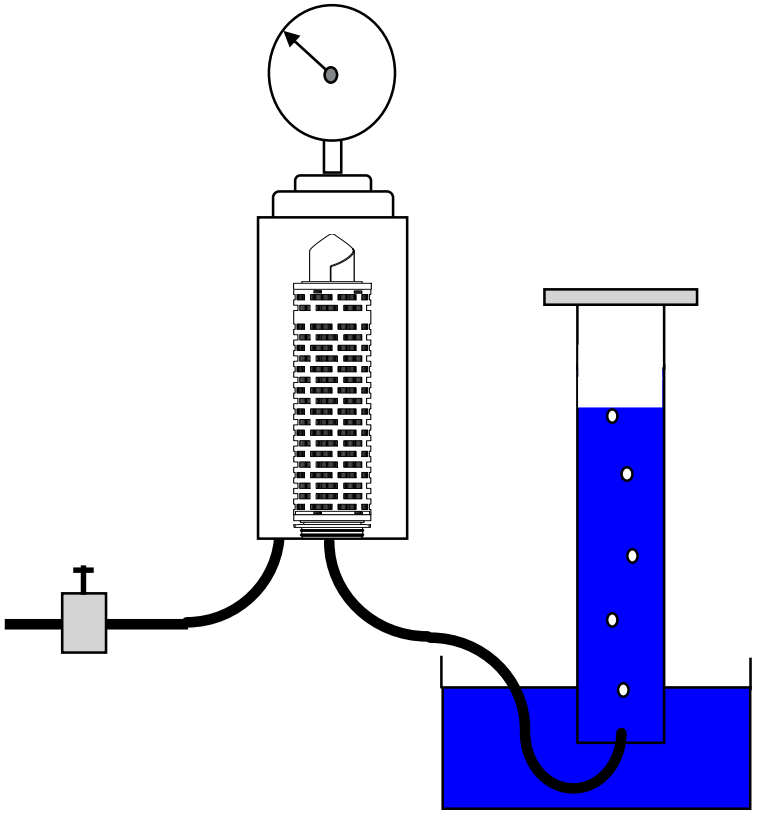
graduée

Soit

2. mesure par chute

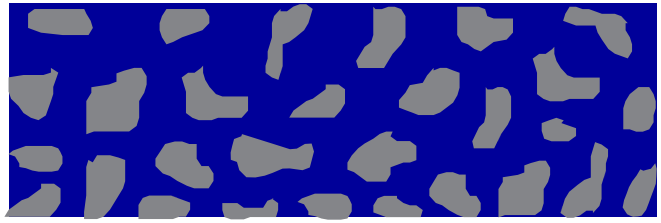
de pression, connaissant le volume

net du système

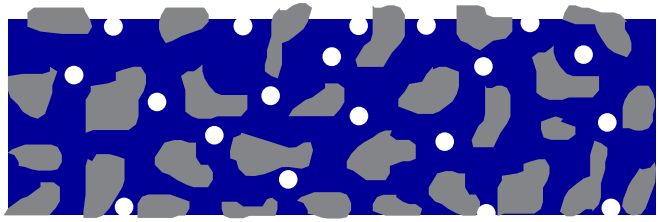


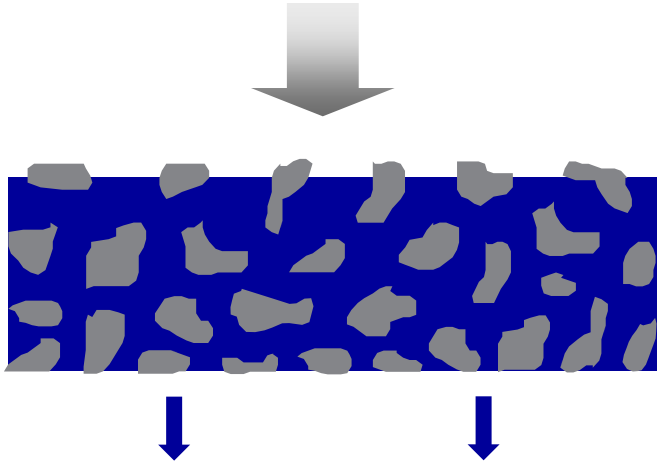
TEST DE DIFFUSION ET DE CHUTE DE PRESSION

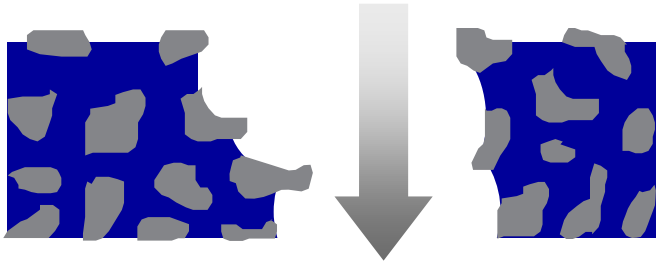
Côté amont / côté non stérile



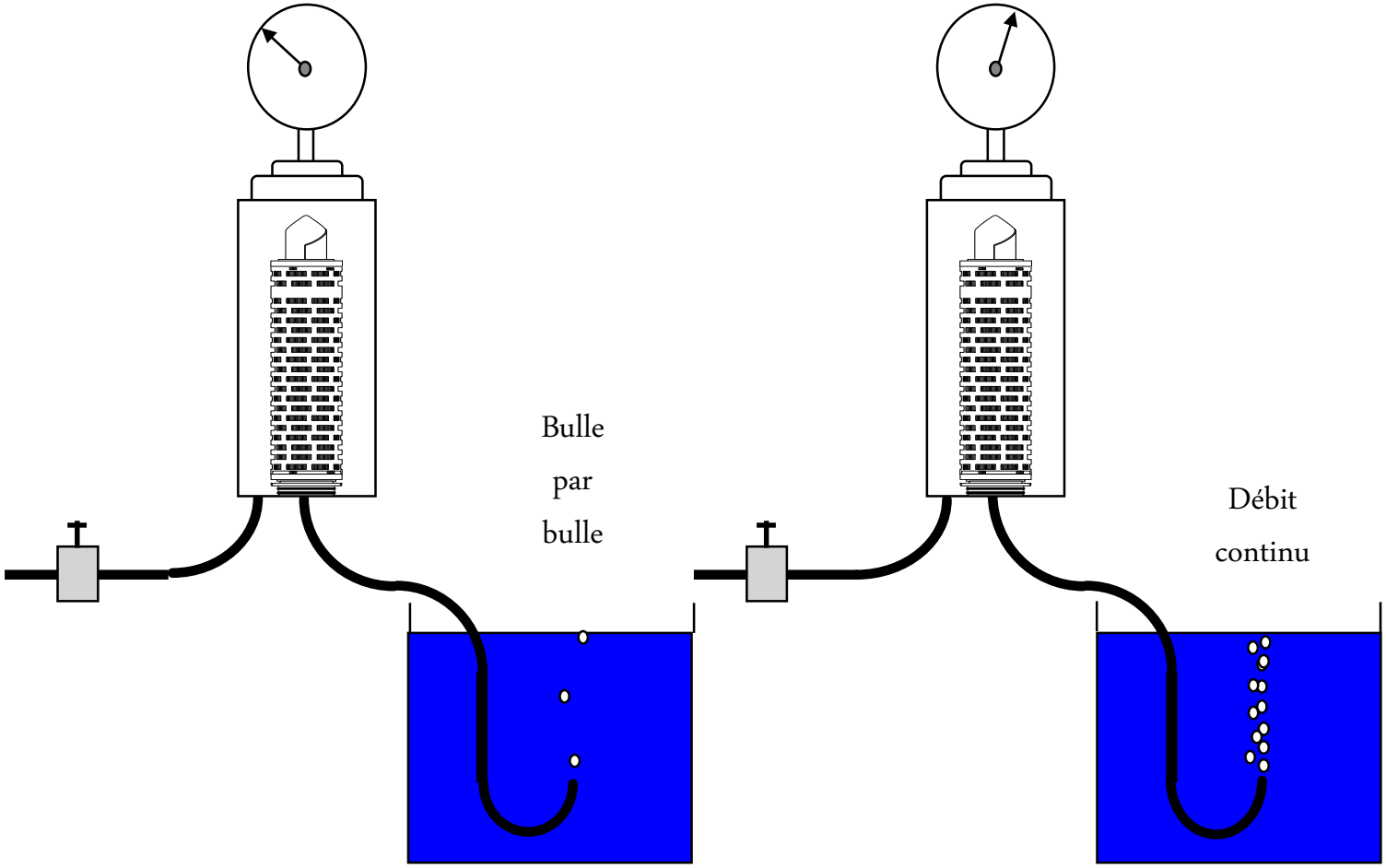
Côté aval / côté stérile







TEST MANUEL DE POINT DE BULLE



Sartorius Stedim France S.A.S.

LISTE POINT CRITIQUES PALETTE

- By-Pass
- Entrée eau
- Fuite joints
- Embase cartouches
- Etc…

TEST DE CHUTE DE PRESSION

$$D = \frac{\Delta p \cdot V_{net}}{p_{ref} \cdot t} \Longleftrightarrow \Delta p_{\max} = \frac{D_{\max} \cdot p_{ref} \cdot t}{V_{net}}$$

Il faut donc connaître le volume afin de programmer la chute de pression maximale admissible

ASSURANCE QUALITE CONTINUE

Lors de la production…

- La membrane brute subit un contrôle de qualité
- Tous les composants intégrant la cartouche (polypropylène, joints…)
- Autoclavage (réduction de la charge microbiologique)*
- Test d'intégrité individuel*
- Autoclavage final*
- En plus de la corrélation initiale, un nombre représentatif des cartouches autoclavées, de chaque lot de production, est soumis au BCT, afin de certifier les performances de ce type de cartouche dans le temps.

MECANISME DE RETENTION

Interception directe

Rétention par la taille des particules

Impact inertiel

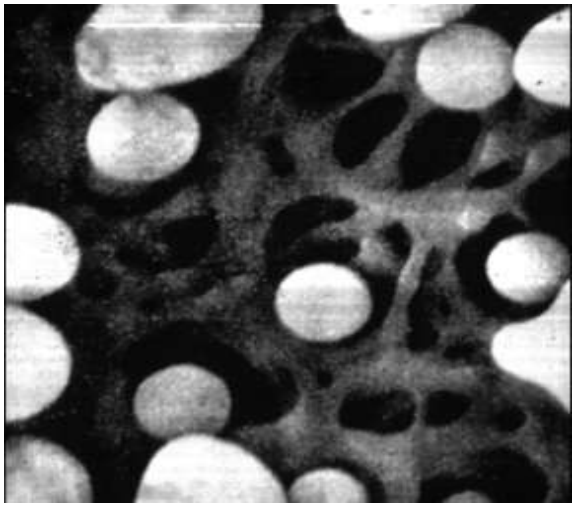
Rétention par impact due

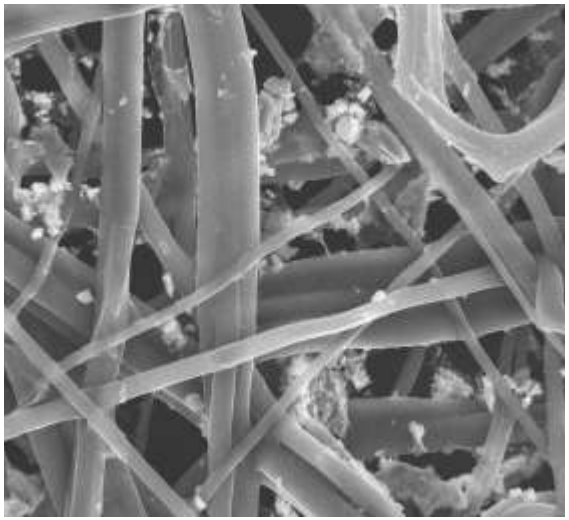
à la vitesse et à la masse des particules

Adsorption

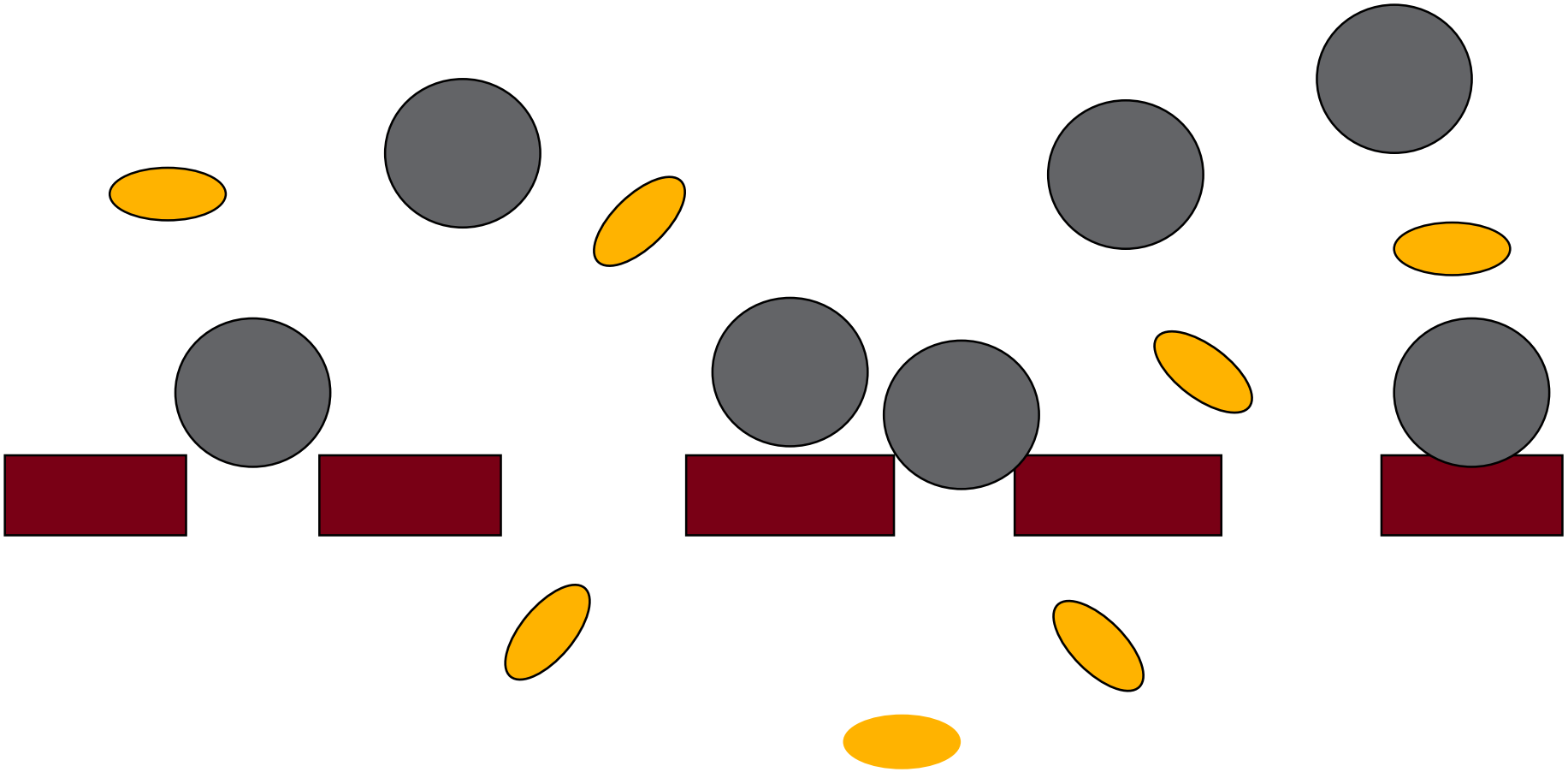
Forces de Van der Wals, liaisons

Hydrogène, électrostatiques





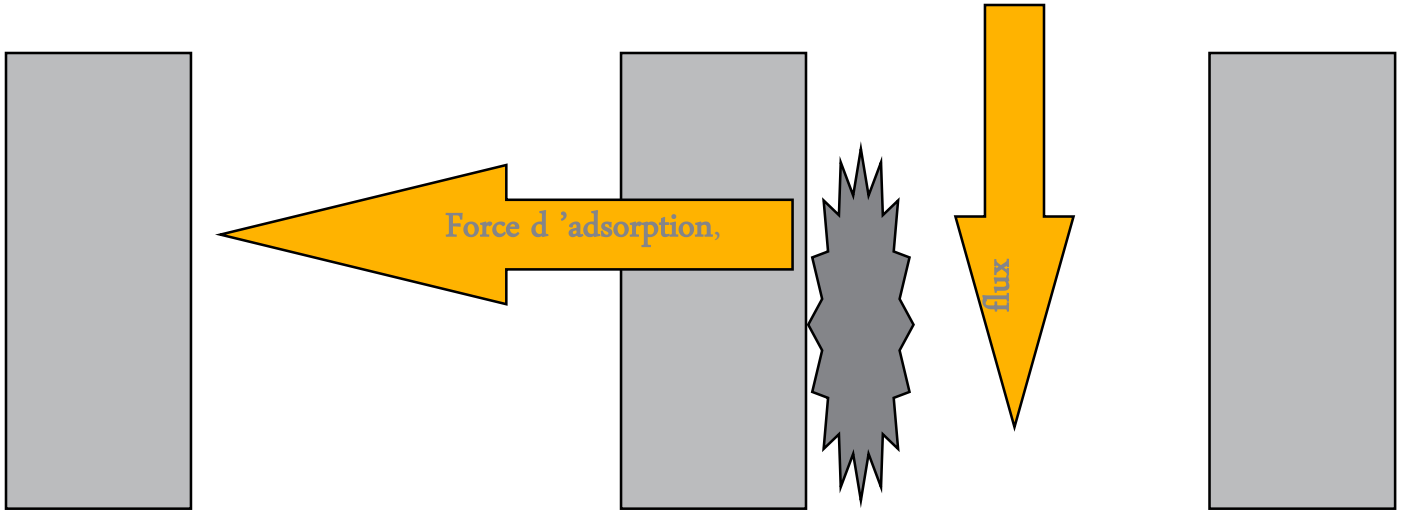
INTERCEPTION DIRECTE = RETENTION EN SURFACE (phénomène de tamisage)



ADSORPTION

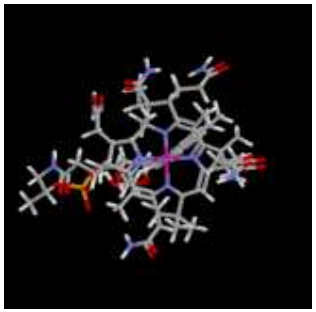
Dépend des conditions opératoires

- Chute de pression
- Nombre de particules
- Tension de surface du média filtrant
- Les conditions de pH / ions

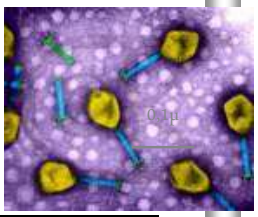


Les gammes de filtration

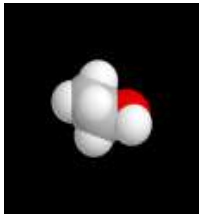
Nanofilt.	Ultrafilt.	Microfiltration	Fine Filtration



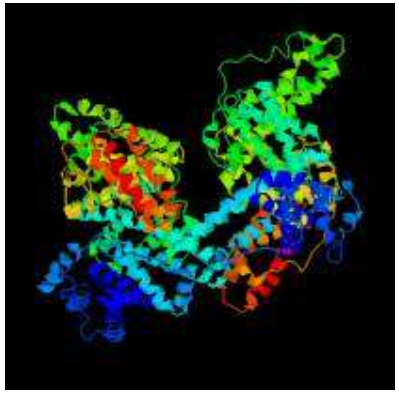
Vitamin B12



T4 Phage



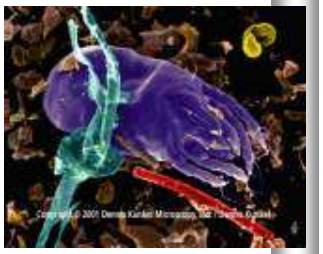
EtOH



HSA

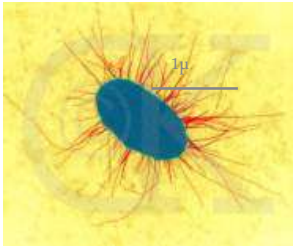
Blood Cells

mite



Visible à l'oeil nu

Escherichia Coli



Aspergillus

Flee

10	100	1.000	10.000	100.000	1.000.000	Angström [Å]		
0,001	0,01	0,1	1	10	100	Micron [µm]		
200	20.000	100.000	500.000	2 Mi	Molecular Weight Cut Off [Da]			

Filtration stérilisante