

# SEQENS

OUR SCIENCE FOR YOUR FUTURE

## JIREC-2024 (séance d'ouverture)

23 Janvier 2024

Paris



1

# Gérard GUILLAMOT: 40 ans au Service de l'Industrie

Depuis le Laboratoire comme Ingénieur de Recherche puis la responsabilité d'équipe R&D. L'expérience de la Direction R&D puis de la Direction Scientifique

1983 • 1995

L'expérience de l'Ingénieur de Recherche

## Marion Merrell Dow—Schwarz Pharma

Le développement de procédés industrialisables

Réalisation Procédés industriels de molécules actives

1995 • 1997

La conduite d'un service R&D autonome

## Schwarz Pharma

Pilotage des activités R&D:  
Laboratoires-Atelier PILOTE-Développement Analytique

Appui aux activités Marketing, Visites Clients à l'étranger

1997 • 2017

La Direction des Activités R&D au sein d'une C.D.M.O.

## PCAS (Comité Exécutif)

20 ans d'engagement R&D et de support technique

Société de services à l'Industrie couvrant plusieurs secteurs  
comme les métiers de la Pharmacie, de la photographie et des  
arts graphiques, de la Parfumerie mais aussi les produits de  
spécialités industrielles

Après 2017 ...

La Direction Scientifique

## NOVACAP / SEQENS

l'acquisition de Technologies et d'expertises—Clés, le  
suivi des Thèses en cours, les relations avec les  
académiques.

1

# Gérard GUILLAMOT, PhD

University: <i>Cours d'informatique</i>	University: <i>PhD Thesis</i>	Merrell- DOW <i>30 000 personnes</i>	Marion Merrell DOW	SCHWARZ Pharma <i>12 000 personnes</i>	PCAS <i>1000 personnes</i>	NOVACAP <i>1500 personnes</i>	SEQENS <i>3600 personnes</i>
1975	1982	1984	1987	1993	1997	2017	2018

FORTRAN IV:  
**Station IBM**  
**Cartes  
perforées**

Thèse de Chimie  
***Machine à  
 crire***

**'CUBICAL'**  
Pilotage des  
paramètres  
critiques de  
reaction et  
asservissement  
des modes de  
chauffage et  
refroidissement

1  ordinateur  
**portable  
'Compacq'**  
   
Cassettes  
d'enregistrement  
**Rapports  
d'études en  
R&D**

**I.B.M.**  
Mise en place  
des outils de  
rapport et de  
'reporting'  
**Rapports  
d'études en  
R&D**

Création d'un  
poste de D.S.I.  
dans l'entreprise  
en 1998  
**IBM AS-400**

PGI dès le départ  
en 2005:  
**S.A.P.**

Très forte  
digitalisation  
des  
opérations  
dans les  
différents  
services de  
ENTREPRISE

# SEQENS

OUR SCIENCE FOR YOUR FUTURE

- 1) SEQENS en bref:
- 2) L'offre commerciale CRDO—CDMO → CRDMO
- 3) Quelle offre différenciante pour la CRDO
  - 3.1) Focus-1 : l'H.T.E. dans la C.R.D.O.
  - 3.2) Focus-2: l'expertise enzymatique (Proteus)
  - 3.3) Focus-3: les réactions en flux continu (Flow Chemistry)
  - 3.4) Focus-4: Les molécules très actives (H.P.A.P.I.)
- 4) La production et son déploiement industriel
- 5) Les Normes et leurs utilités
- 6) Le progiciel de gestion informatique (P.G.I.) ou E.R.P.
- 7) L'évolution des Entreprises au cours du temps
  - La Ré-industrialisation.
- 8) L'intelligence artificielle...
- 9) L'inadéquation entre les formations & les besoins.

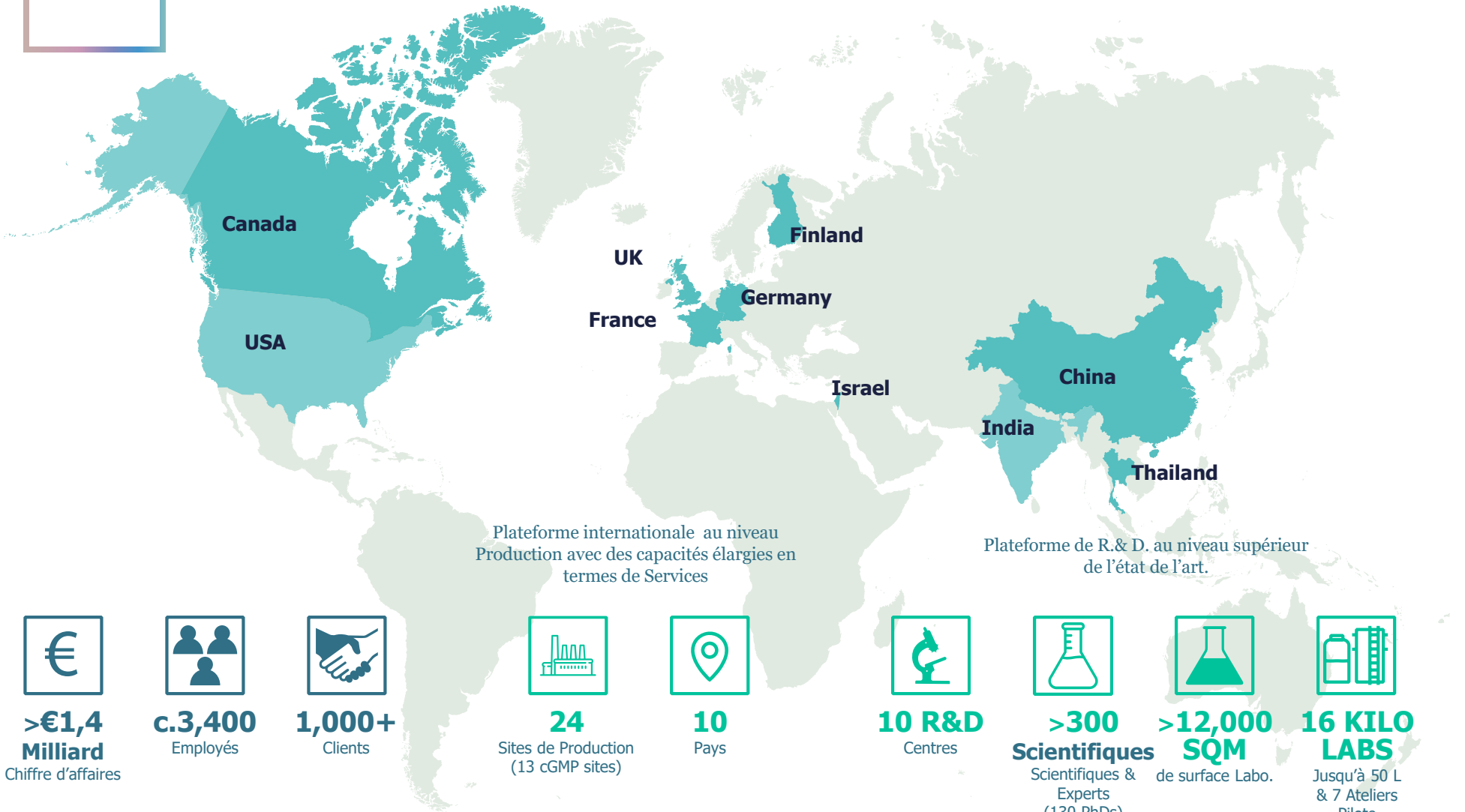
1

# Introduction: Seqens en bref !

**‘Les offres de Services CRDO & CDMO’  
adaptés aux Pharma Innovantes**

1

**SEQENS est un des leader mondiaux dans son domaine: spécialisé dans les phases de développement et de production des 'actifs pharmaceutiques', de leurs intermédiaires ainsi que dans les ingrédients de Spécialité.**



**>€1,4  
Milliard**

Chiffre d'affaires



**c.3,400**  
Employés



**1,000+**  
Clients



**24**  
Sites de Production  
(13 cGMP sites)



**10**  
Pays



**10 R&D**  
Centres



**>300**  
**Scientifiques**  
Scientifiques &  
Experts  
(130 PhDs)



**>12,000**  
**SQM**  
de surface Labo.



**16 KILO  
LABS**  
Jusqu'à 50 L  
& 7 Ateliers  
Pilote

**SEQENS**

1

# 20 ans d'évolution depuis sa création en 2003 jusqu'à 2023

Construit à partir d'une base de sites chimiques français pour devenir en 20 ans une Société de Services globaux à l'Industrie Pharmaceutique et aux industries de Spécialité, par intégration verticale.

## 2003 • 2011

Consolidation d'une base industrielle performante

Création du Groupe 'NOVACAP' en 2003

Développement  
d'un réseau robuste et fiable de sociétés industrielles

Mise en place d'objectifs ambitieux en termes  
d'Environnement, Social et de Gouvernance.

## 2011 • 2015

Le ciblage des Marchés pharmaceutiques

Les premières acquisitions dans le secteur Pharma

- leader pour l'Aspirine, le Paracétamol et les Marchés PAP
- Une société spécialisée dans les 'actifs Pharmaceutiques' et leurs intermédiaires ainsi que des molécules de Spécialité à H.V.A.

Développement d'activités contributives aux Marchés de  
'Science de la Vie'.

## 2015 • 2020

Croissance externe permettant d'être un pourvoyeur intégré de 'solutions pharmaceutiques' et un acteur des ingrédients de spécialité à H.V.A.

Augmentation très significative des services et expertises R&D

**SEQENS'Lab**

Expansion des activités CDMO

Création et Mise en place d'une offre de Service en Spécialité  
Ainsi qu'en Cosmétique

Renforcement of activités industrielles en 'Science de la Vie'

## Après 2021 ...

Emergence d'un leader dans la fabrication 'à façon' de  
petites molécules

L'extension des bases technologique et des capacités  
de réalisation

- HPAPI • Flow Chem • HTE platform

Le renforcement du portefeuille 'Générique'

- Acquisition de **Wavelength Pharmaceuticals**  
(comme fabricant d'actifs pharmaceutiques)

Recentrage sur nos activités propres:  
Désinvestissement des 'Spécialités Minérales'  
Investissement dans les 'Biologiques': Cell for Cure

1

# Les Activités de Seqens s'appuient sur 4 piliers principaux...

## Client au centre de nos préoccupations

Support 'Projet' de bout en bout,  
Depuis les 1<sup>o</sup> phases de développement  
jusqu'à la commercialization

Support réglementaire et mise en  
conformité sans complaisances

Service 'Client' très développé

## Une Plateforme R&D de très bon niveau

10 centres R&D

Très forte expertise en Chimie et  
en développement de procédés qui  
se poursuit par le support des  
Unités de mise en échelle :  
Du gramme jusqu'au multi-tonne

## Un continuum of technologies

Un large panel de technologies  
alimentant toutes nos lignes  
commerciales

La capacité de synthétiser les  
molécules les plus compliquées

Le support constant à l'Innovation

## Des 'actifs' globaux, flexibles et durables

Empreinte mondiale couvrant notamment l'  
Europe, l'Amérique du Nord et l'Asie

Des ateliers durables et flexibles bien équipés  
pour fabriquer des molécules complexes

Une intégration amont possible (sites adaptés)

Un programme de Gouvernance en place  
couvrant l'Environnemental et le Social en place  
depuis plus de 10 ans



1

# C.S.R. Program – Environnement, Social et Gouvernance

4 priorités and 13 engagements alignés avec les objectifs du développement durable des ‘Nations Unis’

## 1 Sécurité, qualité & Innovation durable

- Prevent major accidents and ensure the safety of our processes
- Ensure the quality and safety of our products
- Promote eco-design and sustainable value creation through innovation

## 3 Changement climatique & environnement

- Pursuing the decarbonization of our activities
- Preserving natural resources, especially water and raw materials
- Reducing our environmental impact, in particular waste, effluents and air emissions

## 2 Intégrité dans la conduite opérationnelle

- Conducting business in an ethical manner
- Ensuring CSR excellence within the Group
- Strengthening responsible purchasing of raw materials and services

## 4 Les employés & les organisations

- Ensure the safety and the health of our employees
- Implementing best practices to attract and retain employees
- Commit to diversity and professional equity
- Maintain and promote our historical commitments to associations

80%

**SEQENS**

Des Sites sont classés Ecovadis ‘  
Platine ou Or...ce qui en fait des sites  
d’excellence

48%

Des sites de Production  
sont certifiés  
**ISO 14001**

67%

Des Sites SEQENS’  
sont certifiés  
**ISO 9001**

17%

Des Sites EQENS’  
sont certifiés  
**ISO 50001**

1

## SEQENS est adossé "capitalistiquement à SK Capital accompagné de 5 autres actionnaires de référence



SK Capital is a private investment firm focused on the specialty materials, chemicals and pharmaceuticals sectors. Their portfolio companies currently generate revenues of approximately \$11 billion annually and they employ over 15,000 people globally.



The NOV Santé Actions Non Cotées fund, with a duration of 10 years and amounting to €420 million, will provide capital specific to about fifteen French SMEs and ETIs. The investment company Eurazeo has been selected to manage this fund.



ARDIAN

Ardian (ex Axa Private Equity) is a global independent private investment company (US\$66 bn in assets managed or advised) which delivers investment performance to its global investors while fueling growth in economies across the world.

**bpi**france

Bpifrance is a public investment bank, a French organization for the financing and development of companies. It is the result of the merger of Oséo, CDC Entreprises, FSI and FSI Régions. It is responsible in particular for supporting small and medium-sized companies, mid-sized companies and innovative companies in support of the public policies of the State and the regions.

**EXIMIUM**

Eximium is a French leading family office with c. €500 m in assets, mainly investing in Euronext stocks, private equity investments and real estate.



Mérieux Développement is an evergreen fund specialized in the healthcare, pharma and nutrition sectors, conducting private equity and venture capital transactions on a global basis. It is an affiliate of Institut Mérieux which is an international pharmaceutical company of c.15,000 employees worldwide and consolidated revenues exceeding €2.4 bn in 2015.

SEQENS

2

# Full CRDO & CDMO Offer

## Small Molecules Drug Substance

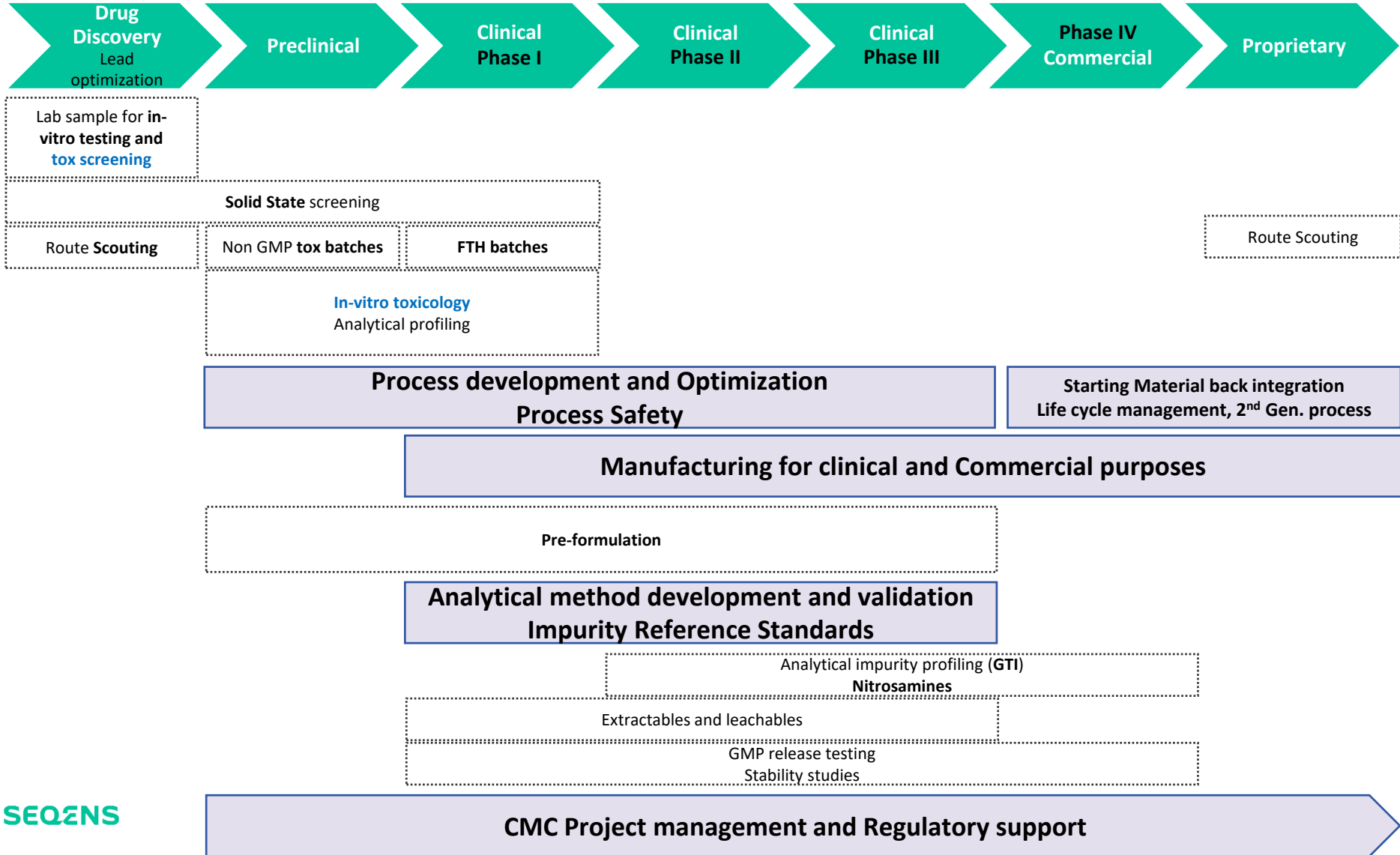
- **Custom Intermediates**  
Non-GMP / GMP Intermediates • RSM
- **Custom APIs**
- **Lipid & Polymer excipients**

2

# Contract Research and Manufacturing services

Full services to support new assets throughout clinical phases

- Integrated Offer for DS development
- Service available on a Standalone basis
- Service provided by a privileged partner



# Une description détaillée des offres de Services

## TOXICOLOGY

### In-Silico Safety by design In-vitro toxicology screening

- Genotoxicity

### Regulatory In-vitro toxicology (GLP Formulation): genotoxicity on API

## SOLID STATE

### Analytical characterization

- Structural Solid State analysis

### Form screening

- Polymorph, salt and co-crystal screening

## PRE-FORMULATION

### Characterization

- Physicochemical characterization
- Solubility and DCS (developability classification system) assessment
- Membrane permeation (coming 2024)

### Bioavailability enhancement

- Particle engineering
- Solid Amorphous dispersion
- Vectorization

### Early formulation

- Excipients screening
- Capsule filling

## SYNTHESIS & MANUFACTURE

### Process Research (Route Scouting) supported by HTE

### Process safety studies

### Process development & optimization

- Quality By Design (QBD)
- Multi-step agile chemistry
- Fermentation (USP / DSP)
- Multi catalysis (Bio-catalysis, photo-catalysis, metallo-catalysis, organo-catalysis)
- Flow chemistry
- Polymerization
- Lipid chemistry
- Synthetic biology
- Purification (selective crystallization / chromatography, distillation)
- Particle engineering

### Non GMP tox batches

### Early-stage Synthesis (GMP) – First To Human batches

### Manufacturing

- Kilo-lab
- Scale-up to commercial
- Starting Materials back integration
- Double sourcing
- 2nd Generation process development

### Consulting services for program management & Regulatory Affairs

## ANALYTICS

### Analytical methods

- Development
- Validation

### Impurity Reference Standards synthesis and Qualification

### Analytical impurity profiling (GTI)

- Forced degradation studies
- Identification
- In-Silico (QSAR) & In-vitro (Genotoxicity) qualification
- Quantification

### Nitrosamines

- Risk assessment consulting
- Screening of positive Nitrosamines
- Quantification of Nitrosamines and Nitroso drug substance related impurities (NDSRI)
- Synthesis of NDSRI standards
- Ultra traces quantification of nitrites in excipients

### Extractables and Leachables studies

### Analytics : cleaning validation

- Method development
- Validation
- Swabbing recovery validation
- Testing

### GMP Release testing (Raw materials, In-Process and Drug substance)

### Stability studies

- Analysis
- Storage
- Forced degradation

# Les Technologies-Clés/ Les Expertises et les Cibles

## High Potency compounds

OEB4 & OEB5 (for loading of raw mat.)

### 3 sites involved in France:

- SEQENS Lab (R&D)
- Villeneuve-La-Garenne
- Aramon

**+50 M€** of recent investments

## Multi-catalysis

Catalysis development for asymmetric synthesis and complex reactions:

- Metal catalysis
- Photocatalysis
- **Biocatalysis**  
Development of biocatalytic processes and tailor-made enzymes from lab scale to manufacturing

## Flow chemistry

Controlled reactions in continuous conditions for safe, efficient and selective synthesis

### Lab and pilot capabilities

> Up to 2 kg/hr

- Hydrogenation
- Nitration
  - Halogenation
  - Diazotization
  - Fluorination

## Lipids & Polymers

Custom lipids and polymers for drug delivery

- Polymers:
- PLGA (Expansorb®)
  - PEKK (IMPEKK®)
  - PEG (Vitamin E TPGS)

### 3 sites involved:

- SEQENS Lab (R&D)
- Newburyport
- Aramon

## Synthetic Biology

**Lab scale Production** of peptides and polypeptides,

- soluble (without insoluble aggregates)
- and properly folded (endogenous formation of disulfide bonds)

## Analytical excellence

Broad set of expertise  
Standalone analytical services

- Genotoxic impurities:
- **In silico** - QSAR
  - **In vitro** - AMES Test

**Nitrosamines**

- Quantification of Nitrosamines and NDSRI
- Synthesis of NDSRI standards
- Ultra traces quantification of nitrites in excipients

## Solid-state Design

Development of robust and scalable crystallization processes

Gram to kilogram for CMC needs

## Purification and Particle engineering

Selective crystallization

Chromatography

Particle size distribution

**Steroid Hormons**

**Oncology**

**Antivirus**

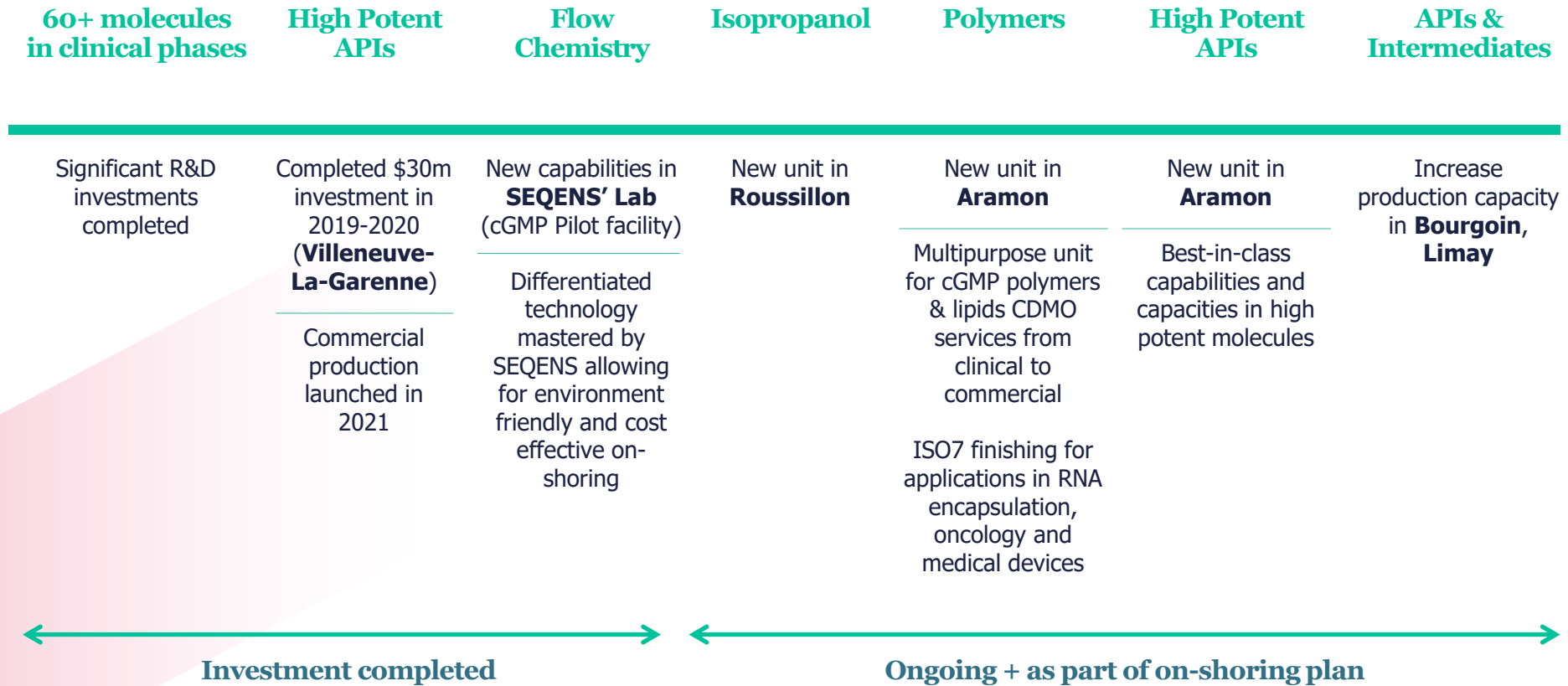
**Protacs**

**Prodrugs**

**mRNA vaccines**

**Medical devices**

## 2 L'accélération des investissements dans le context 'Pharma' pour atteindre la croissance à court-terme.



3.

# Focus on C.R.D.O.



## CRDO UVP

---

### La Stratégie C.R.D.O.

- 1.** Provide the most comprehensive small molecule Drug Substance and functional excipients (Polymer and lipids) development and manufacturing offering
- 2.** Be a Global Organization with local presence (US / France / India)
- 3.** Ensure agile delivery models (Fee For Services / Time & Materials / Full Time Employee) to fulfill customers constraints
- 4.** Offer flexible IP management (Contract Research / Co-Development / Licence)
- 5.** Contribute to Corporate Social Responsibility by unlocking the power of nature (Syn-Bio) and implementing disruptive technologies for Sustainable, Greener and Bioinspired Innovations
- 6.** Provide best customer experience by full digitalization of our operations
- 7.** Offer state-of-the-art technologies resulting from high investment in Resources (Human and Technical) over the last years
- 8.** Achieve cost leadership of our operations through best QHSE practices and lean management to deliver the highest value for our customers

**3.1**

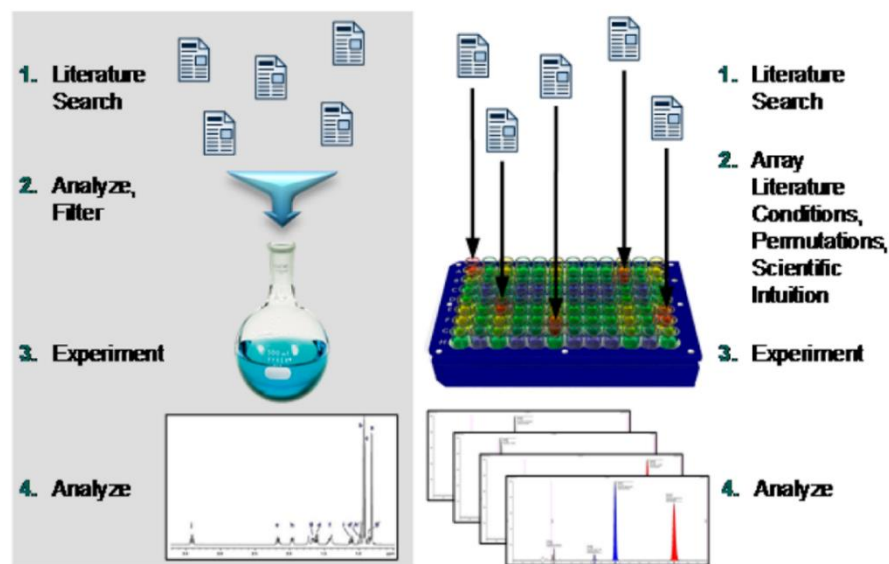
# **Focus sur H.T.E. en support des activités de la C.R.D.O.**

### 3.1

## Méthodologie de cette assistance: Utiliser et adapter l'outil H.T.E. (High-Throuput Experiment) pour accélérer les développements chimiques:

Typical organic synthesis requires many operations such as weighing, setup of equipment, filtration, and distillation. The discovery of new compounds with useful properties has therefore been fairly slow and expensive.

➔ **High-through-put Experiment techniques** are suitable tools to accelerate discovery and optimization of novel drugs.



- Extremely fast development
- Fast identification of effective catalytic routes
- Reduced cost

## 3.1

# Description de la plateforme H.T.E.– sélection d' 'Unchained Lab' (Big CAHUNA) et Thermo-Fischer Scientific pour la partie analytique (LC-MS)



Vanquish system with microplate changer, column switching and multi detector:

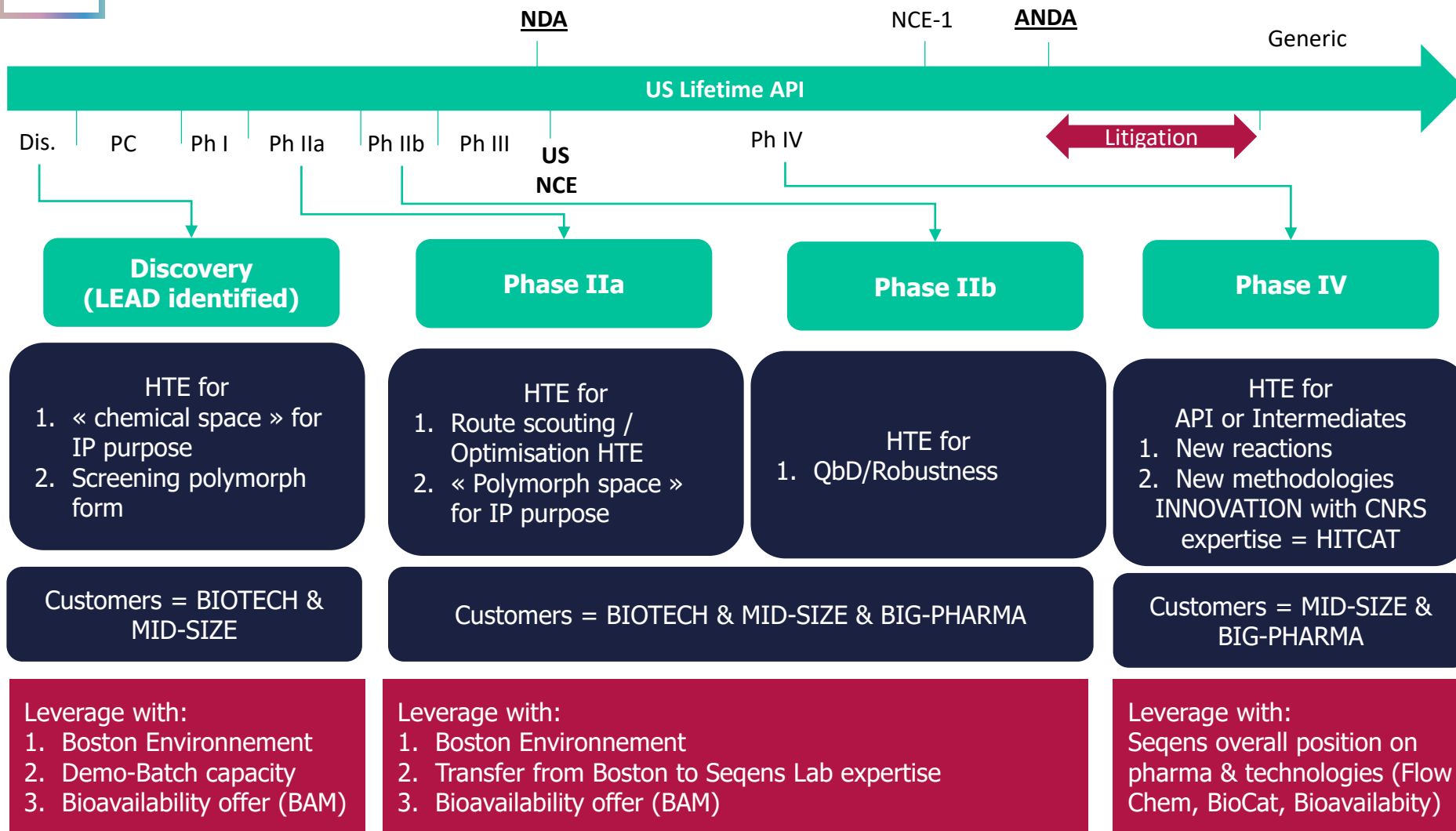
- Diode array detector
- Corona detector
- Orbitrap MX detector



- Typical Workflow to Perform an Organic Reaction Optimization
- The key principle of high-throughput experimentation is **parallelization**. Experiments are no longer carried out on a typical serial basis but are conducted simultaneously.
- Optimization of operating conditions:
  - Solvents or Solvent Mixture: typically, 5-6 choices
  - Concentration: typically, 3-4 choices
  - Reagents: typically, 2-3 choices
  - Catalysts: typically, 4-5 choices
  - Acid or Base: typically, 3-4 choices
- Establishment of an Implementation Plan:
  - 360 reaction conditions → 24 weeks of Lab with 3 experiments/day
  - 1440 reaction conditions → 96 weeks of Lab with 3 experiments/day

**3.1**

# Les offres de service possibles de la plateforme HTE tout au long du cycle de vie du 'principe actif'



**3.2**

# **Focus sur l'Expertise Enzymes.**

## 3.2

# 'Protéus' par SEQENS: une des sociétés pionnières dans l'optimization de systems enzymatiques.

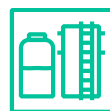
A partner of choice to develop & scale-up biocatalytic processes from lab to commercial scale



**20** Research scientists & experts



Development of tailored enzymes & biocatalytic processes



Fermentation scale-up from Lab to **300L bioreactors**



Created in **1998** and within **SEQENS** since 2017

the only EU-based company offering both **directed evolution** services and **large reaction capabilities**, for fine chemicals & pharmaceuticals production

# 3.2

## La Biocatalyse déployée du laboratoire, à l'atelier de production.

### MICROBIOLOGY SCREENING OF DIVERSITY

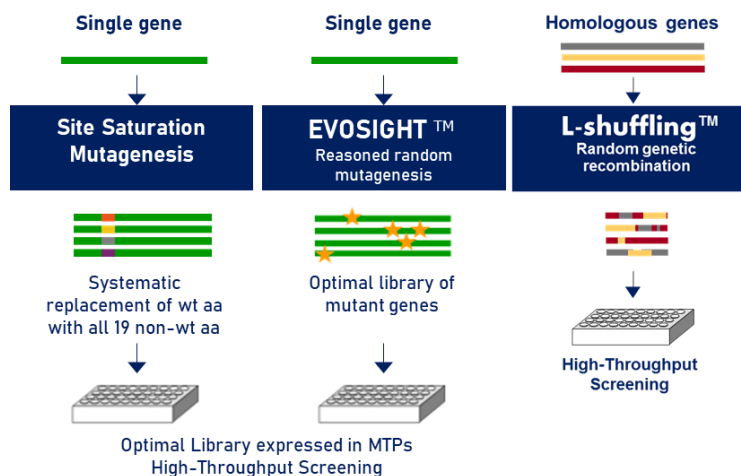
- **Exclusive collection of strains** incl. Extremophiles and microalgae. Bioinformatic screening among >1500 fully annotated genomes to select specific biocatalyst
- High naturalness process from efficient native enzymes



Identify from Nature's diversity the best performing native enzymes

### PROTEIN ENGINEERING TAILOR-MADE ENZYME SMART LIBRARY

- **In silico prediction of mutations.** Through computational modeling of protein structures and catalytic pocket

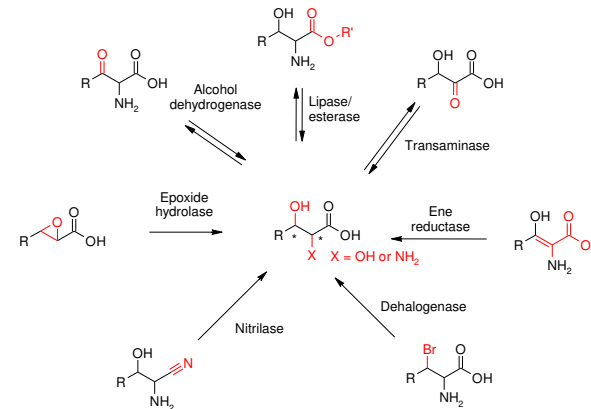


- **Directed evolution** based on Site Saturation Mutagenesis and proprietary technologies: Evosight™ and L-Shuffling™
- Effective methods for activity screening (Clipso® substrates)

Powerful tools for improving enzyme efficiency for target substrate and applications

### BIOCATALYTIC PROCESS DEVELOPMENT GRAMS TO MULTITONS

- Enzyme library >350 enzymes, for chiral and complex molecules synthesis
- Design of Experiments for biocatalytic assay and Bioprocess development
- IP Development
- Scale-up to 300L & Tech. Transfer
- Multi-ton production for API and fine chemicals within Seqens CDMO capabilities



Highly selective biocatalytic steps for increased competitiveness

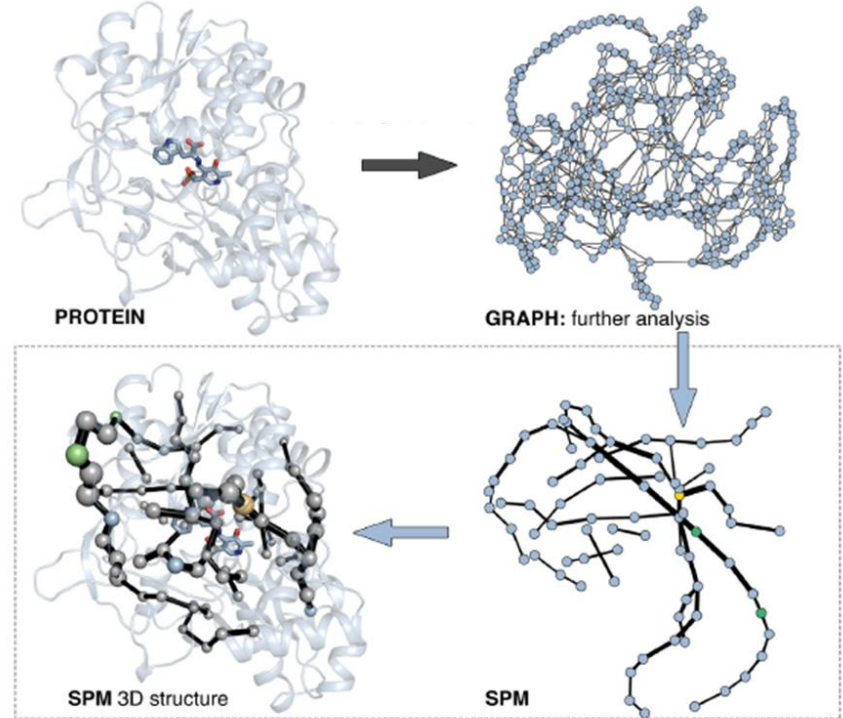
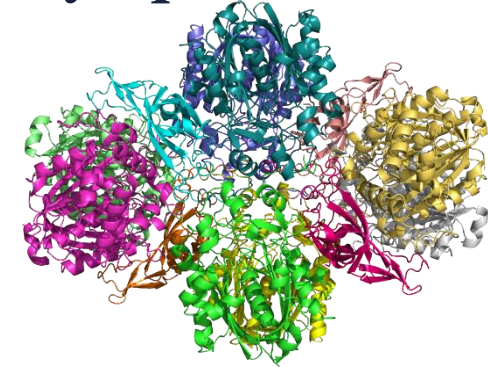
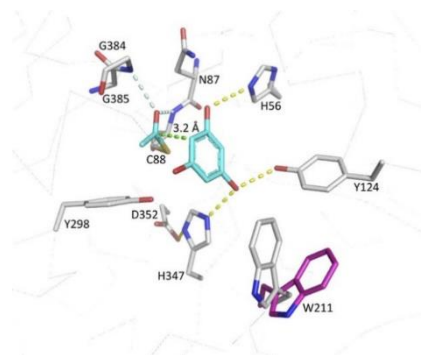


## 3.2

## L'analyse 'in Silico' des protéines catalytiques

▪ *In silico* design of smart libraries

- Homology modeling of the proteins
- Identification of hotspots for saturation mutagenesis (HotSpot Wizard)
- Analysis of multiple-point mutation combined in active site cavity/tunnel (Carver/Carverdock)
- Combining docking, phylogenetic analyses & Rosetta design calculations, QM/MM modeling
- Provide better knowledge on catalytic cavity and substrate/co-factor and enzyme interactions)
- Prediction of distal active site mutations by conformationally driven Shortest Path Map (**SPM**)-based enzyme evolution approach



## 3.2 La mise à l'échelle et la production des protéines catalytiques (enzymes)

*Strain selection,  
media optimization*

*Fermentation process  
development*

*Tech Transfer,  
Scale-up*

**Lab-scale (5 – 200 ml)  
Benchtop bioreactors 1L**

**Benchtop  
bioreactor 3L**

**Pilot plant  
40L – 300L**

**Production**



Design of Experiments (DoE)  
Feed stock (Glucose, Glycerol...)  
Fermentation parameters optimization  
6x 1L Applikon bioreactors

2x 3L Applikon bioreactors  
2x 40L Applikon bioreactors  
300L Global Process Concept (GPC)  
Biomass separation by filtration & separation, cell disruption

Production of a process book  
Process transfer to production site  
Biocatalyst production & integration with SEQENS plants

3.3

# Focus sur l'expertise: 'Flow Chem.'

# 3.3

## Multipurpose Flow Chemistry | Des spécificités techniques permettant d'atteindre une compétitivité accrue.



Batch



Flow

Technical features of Flow chemistry compared to batch translate into key advantages

High exchange surface to volume ratio

Conditions precisely controlled

Higher selectivity

### Safety

In Flow conditions, higher exchange surface to volume ratio and smaller volume allow to perform reactions safely compared to batch

x 200

Exchange surface to volume ratio vs batch

Conditions precisely controlled

Lower risk of adverse events

Smaller reaction volume

In situ synthesis of hazardous intermediates

### Competitiveness

Flow chemistry allows safety and competitive economics for the **reshoring** of processes previously only performed in Asia

Faster reactions: **hours to minutes**

Less idle time versus batch processes

Possibly no intermediate purification step

Initial development time then easier upscaling compared to batch

Lower investment for incremental capacity increase and **lower OPEX**. Flexible production of required quantities without limitations by batch size

Possible Intellectual Property generation with new synthesis pathways or conditions distinct from batch

### Environmental footprint

Significant reduction of environmental footprint compared to batch

~30%

Energy consumption reduction

FROM 50% TO 80%

Reduction of solvent consumption

~50%

Reduction of environmental footprint

- Lower need of solvent for mixing and calorific transfer as volume is lower with a high surface exchange
- Possibly no need of (solvent-consuming) intermediate purification step

# 3.3

## Multipurpose Flow chemistry: Quelques exemples de réactions chimiques très fortement améliorées.

### Nitration

Nitration is a typical example of a reaction which is no longer performed in Europe due to safety

Corrosive and hazardous reagent:  $\text{HNO}_3$

Risk of overnitration

Explosiveness of nitrated byproducts

Can be combined with **hydrogenation** to obtain amines

### Fluorination

Possibility to safely perform electrophilic or nucleophilic fluorination reactions

Hazardous reagents:  $\text{F}_2$  (gaseous), HF

Risk of oxidation side reaction

Possibility to redesign synthesis pathways with **late-stage fluorination**

### Chlorination

Safe and selective chlorination using  $\text{Cl}_2$

Explosive nature of  $\text{Cl}_2$  with organic volatiles

Highly exothermic reaction

Risk of over chlorination

## Flow chemistry allows to mitigate several risks associated with batch reactions

### Hazardous reagents

- **Cyanation:** possibility to strictly control **HCN** through neutralization at the end of the reaction
- Reaction steps using **hydrazine**

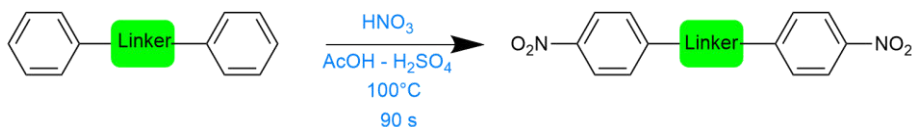
### Unstable intermediates

- **Oxidation:** in-situ formation of **unstable Caro's acid**
- **Diazotization:** possibility to produce in situ the **unstable diazonium intermediate** then perform the next step

### Reaction conditions

- **Hydrogenation:**  $\text{H}_2$  pressure management
- Ability to perform reactions **above solvents boiling point**

## Case study: safe and selective dinitration



	Duration	Yield	Impurities
<b>Batch</b>	T=0°C ; 5h	77%	Mono 1,0% ; Tri 11,4%
<b>Flow</b>	T=100°C ; <b>90s</b>	> 95%	Mono 0,6% ; Tri <b>&lt; 1,8%</b>

## 3.3

# La chimie de Flux: les messages 'clés'



### Security of supply

Scale up from lab to pilot within Seqens CDMO facilities, for critical **non-GMP intermediates & RSM**.  
**One ongoing GMP project for production of API at commercial scale.**



### Early Phase

**Capacity to deploy early as possible in combination with other technology**



### High Energy Reactions

**Nitration – Hydrogenation – Oxidation - Fluorination**



### Continuous Work Up

**Ability to develop continuous work-up / separation, either as a stand-alone process ...  
... or combined with other continuous reaction steps**



### Dedicated Team

**From lab → Pilot → Production**



### Key Expertise

**Chemistry & Chemical Engineering & Solid State & Biocatalysis**

**3.4**

# Focus on 'High Potent A.P.I.s'

# 3.4

## Highly Potent APIs capabilities

	Lab scale	Pilot scale	Industrial scale	CAPACITY
<b>Porcheville</b> <i>(France)</i>	OEB 4; GMP			<ul style="list-style-type: none"> <li>11 multipurpose reactors from 100 to 2800 L</li> </ul>
	OEB 5; Non-GMP + Analytical small laboratory (MS09)			<ul style="list-style-type: none"> <li>up to 2L reactor</li> </ul>
<b>Aramon</b> <i>(France)</i>	OEB4; GMP			<ul style="list-style-type: none"> <li>2 glass lined 6000l reactor</li> <li>1 SS 6000l reactor</li> <li>1 glass lined 2400l reactor</li> </ul>
<b>Neot Hovav</b> <i>(Israel)</i>	OEB4; GMP (Facility 78, 41, 48)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Facility 78: 5 reactors 10-50L</li> <li>Facility 41: 5 GL reactors, 1 SS reactor 160-250 L</li> <li>Facility 48: 5 glass reactors 15-30 L</li> </ul>
	OEB5; GMP (Facility 45)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Facility 45: 4 glass / glass lined reactors 15-30 L</li> </ul>
	OEB5; Non-GMP (R&D lab)			<ul style="list-style-type: none"> <li>up to 3L reactor</li> </ul>
<b>Villeneuve-la-Garenne</b> <i>(France)</i>	OEB4; GMP			<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Stainless Steel 3000l Oxygenator</li> <li>1 stainless steel reactor 3400l</li> <li>3 glass lined reactors AE2500</li> </ul>
	OEB5; GMP (*)			<ul style="list-style-type: none"> <li>1 glass lined reactor BE2500</li> <li>3 glass lined crystallizers BE4800, 6100l</li> </ul>
<b>Limay</b> <i>(France)</i>	OEB4; GMP (**)			<ul style="list-style-type: none"> <li>Stainless steel reactor 4000L</li> <li>Glass-lined reactor 8000L</li> </ul>

Note: (\*) Handling OEB5 raw materials; (\*\*) Handling OEB4 raw materials



4

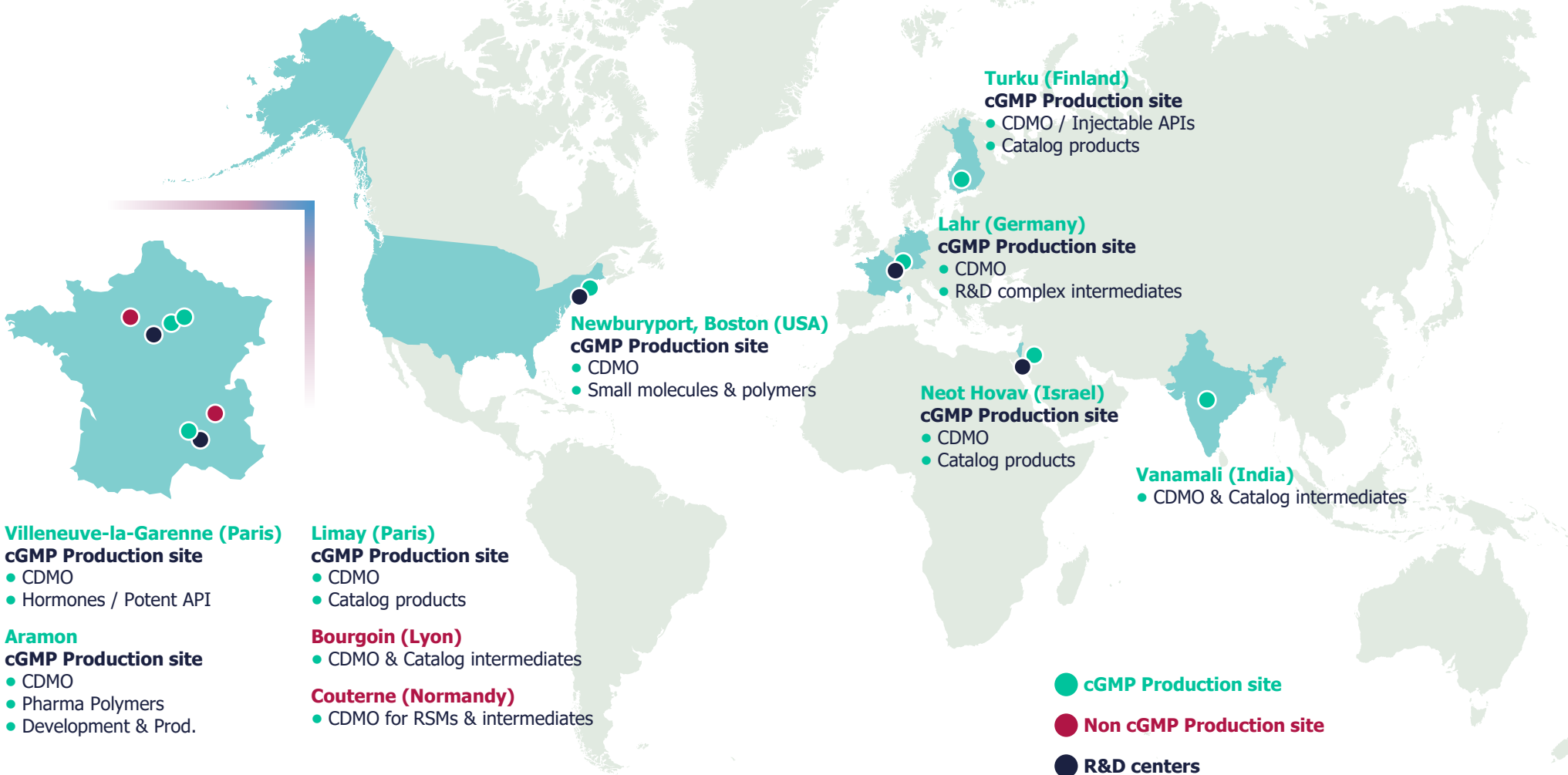
# Manufacturing



4

## A global and flexible CDMO network of assets in Europe & US to manufacture pharma intermediates and small molecules APIs

8 cGMP sites • ~ 1200 m3 reactor capacity • (o/w 700 m3 cGMP)



5

# NORMES: Elaboration & Impact

5

# Les Normes et leurs variétés

NF

WD

ISO

IEC



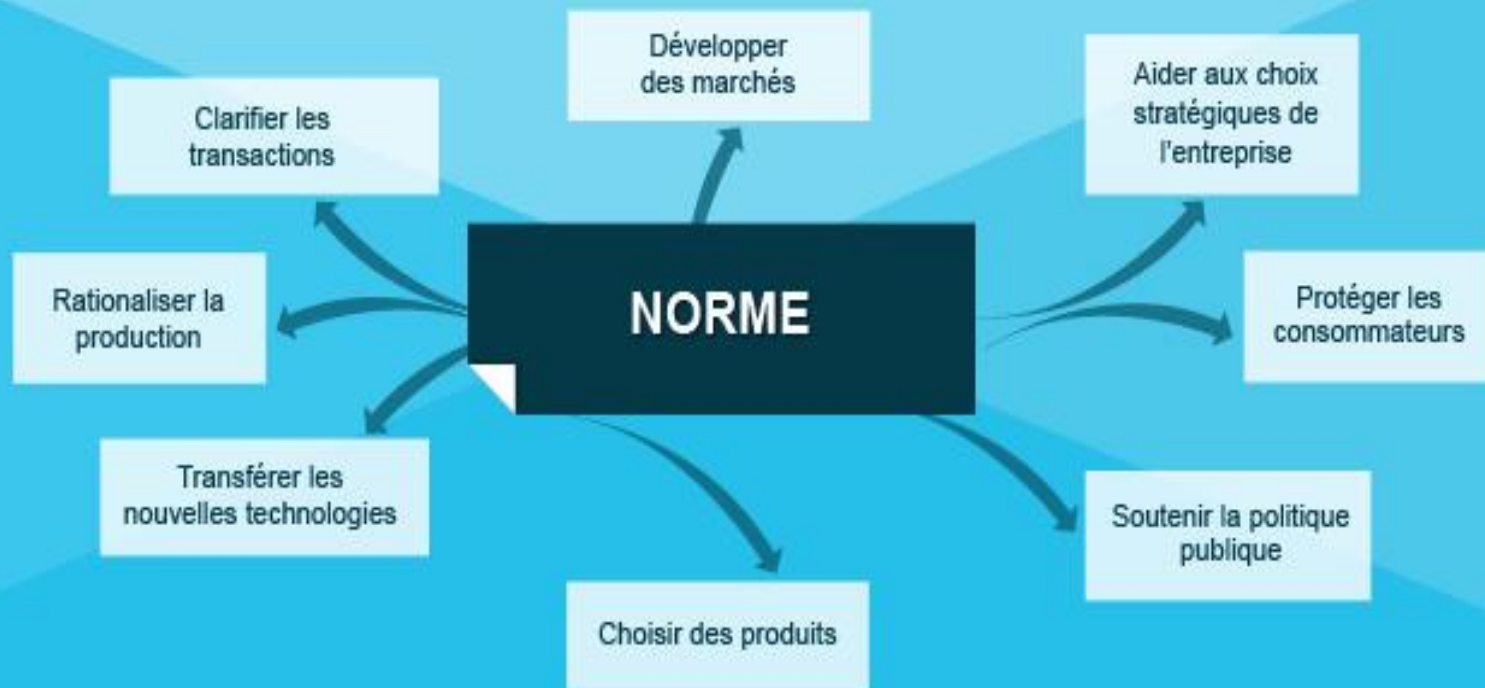
TR

EN

FDIS

# Les Normes et leurs utilités

## Les atouts d'une norme



# Les Normes et leurs utilités

Une norme permet de définir la meilleure manière de procéder lorsque l'on entreprend une activité, de façon à allier 'efficacité, sécurité et fiabilité'.

## C' est Quoi les Normes ISO ?

L'ISO va venir répondre à une demande, un besoin, émanant du secteur industriel. Les experts, originaires de différents pays, se mettent d'accord sur toutes les modalités de la norme à créer. Diverses phases de vote sont alors nécessaires, avant l'aboutissement final d'une norme. C'est pourquoi il faut compter en moyenne trois années avant qu'une norme ne soit officiellement publiée.

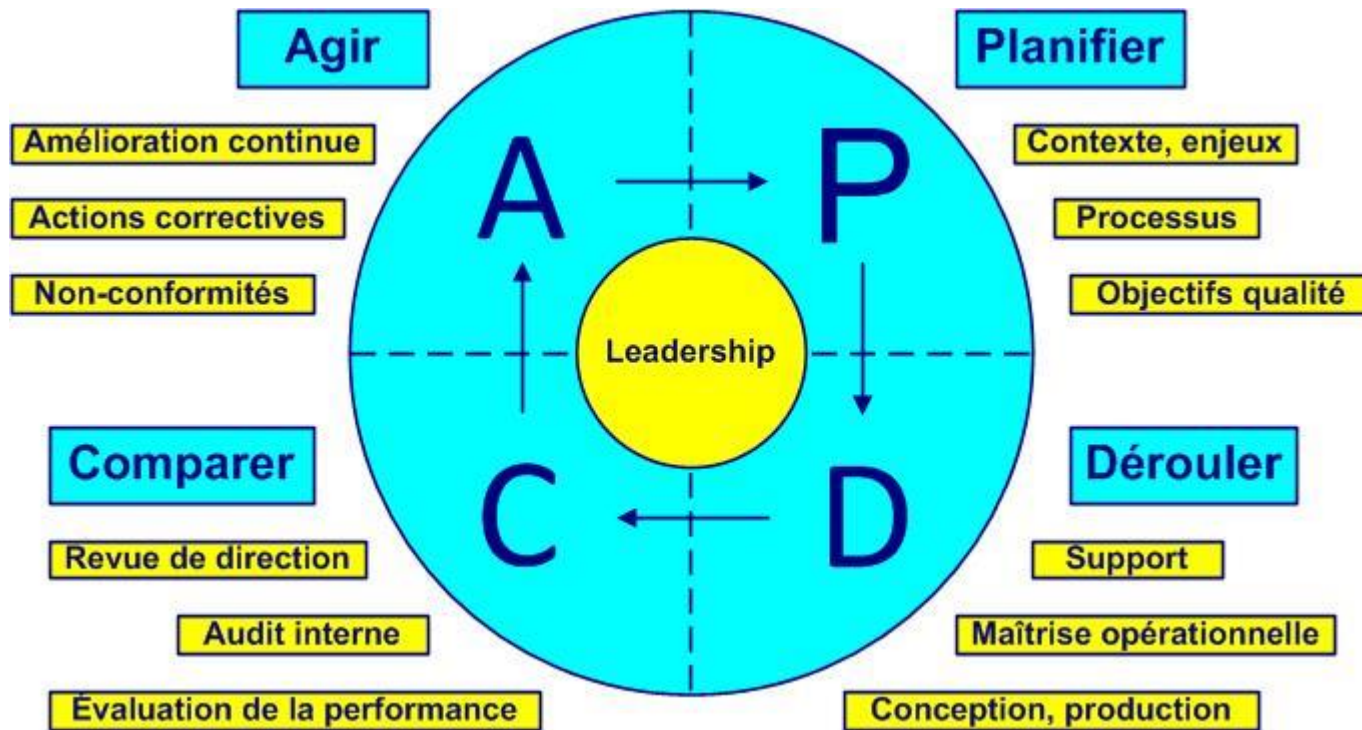
# Les Normes et leur élaboration

Quels sont les documents publiés avant la norme finale ?

On compte un document pour chacune des 7 étapes :

1. PWI (Preliminary Work Item) *document préliminaire*
2. NP (New Proposal): *la proposition*
3. WD (Working Draft): *le projet de travail*
4. CD (Committee Draft): *le premier projet du comité d'élaboration de la norme*
5. ISO/DIS: (Draft for International Standard) : *avis du public*
6. FDIS: (Final Draft for International standard)
7. ISO: (International Organization for Standardization)  
*la norme internationale*

# La Norme ISO-9001 version 2015





5

# Les Normes globales et leur utilité: *'Pyramide de Kelsen'*



**6**

# **Les Progiciels de ‘Gestion Intégrée’ ou E.R.P. (G.P.A.O. – G.M.A.O.)**

# Les Progiciels de Gestion Intégrée: P.G.I. ou E.R.P.



# Les Progiciels de Gestion Intégrée: P.G.I. ou E.R.P.



## FACTEURS DE DEVELOPPEMENT DES PGI

Passage à l'an 2000  
Passage à l'euro



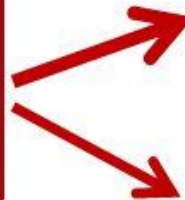
Anciens systèmes  
d'information obsolètes

Généralisation de l'Internet  
et de l'e-business



Accroissement des relations  
entre les acteurs

Contexte économique  
(mondialisation,  
concurrence)



Passage d'une organisation  
par fonction à une  
organisation par processus

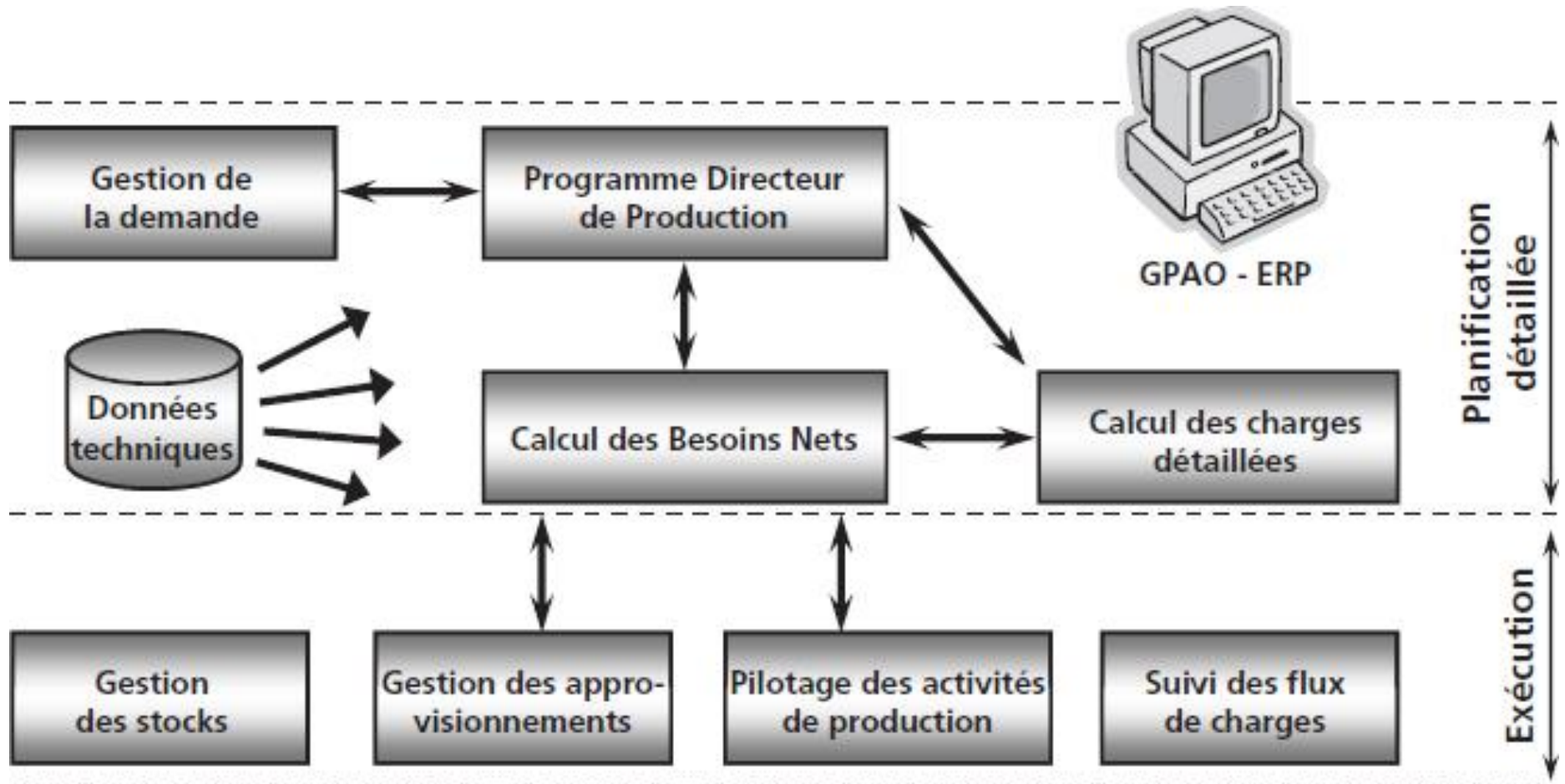
Recherche de performance et  
de productivité

# Les Progiciels de Gestion Intégrée: P.G.I. ou E.R.P.

Société	Gestion/ facturation	Suivi de l'avancement des opérations	Personnalisation	GPAO	Gestion des Prix de revient	Nomenclature Multi-niveaux	Installation Traçabilité
S.A.P.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Microsoft	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ORACLE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
WORKDAY	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SAGE	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
EPICOR	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DELTEK	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

# Les Progiciels de Gestion Intégrée: P.G.I. ou E.R.P.

Société	S.A.P.	Microsoft Dynamics 365	ORACLE NetSuite	EPICOR	WORKDAY	DELTEK	SAGE
Année de Création	1972	2007	1999	1972	2005	1983	1981
Nbre Employés	75 000	20 000	4603	4700	13 000	3770	1800
Chiffres d'affaires (Milliards \$)	31	198	42,4	0,90	5,14	0,796	0,350
Gains (Milliards \$)	4,62	72	10	0,029	1,15		0,075
Part de Marché 2022	11,8%	31,5%	5,1%	1,6%	1,6%	8,1%	6,1%





# Les Progiciels de Gestion Intégrée : G.P.A.O.

## Place de la gestion de production dans l'entreprise



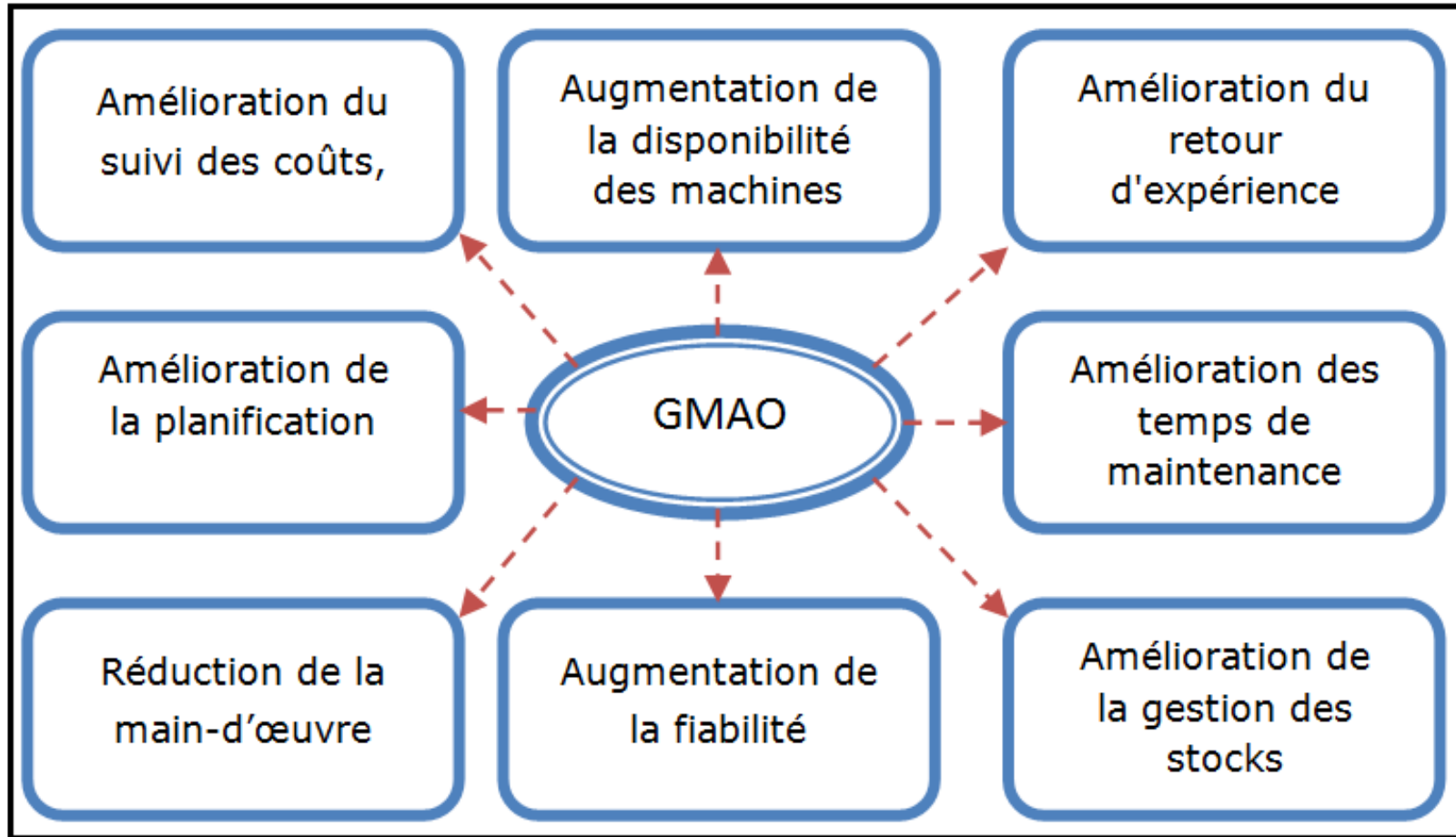
# Les Progiciels de Gestion Intégrée : G.M.A.O.

## Les fonctionnalités clés de la GMAO

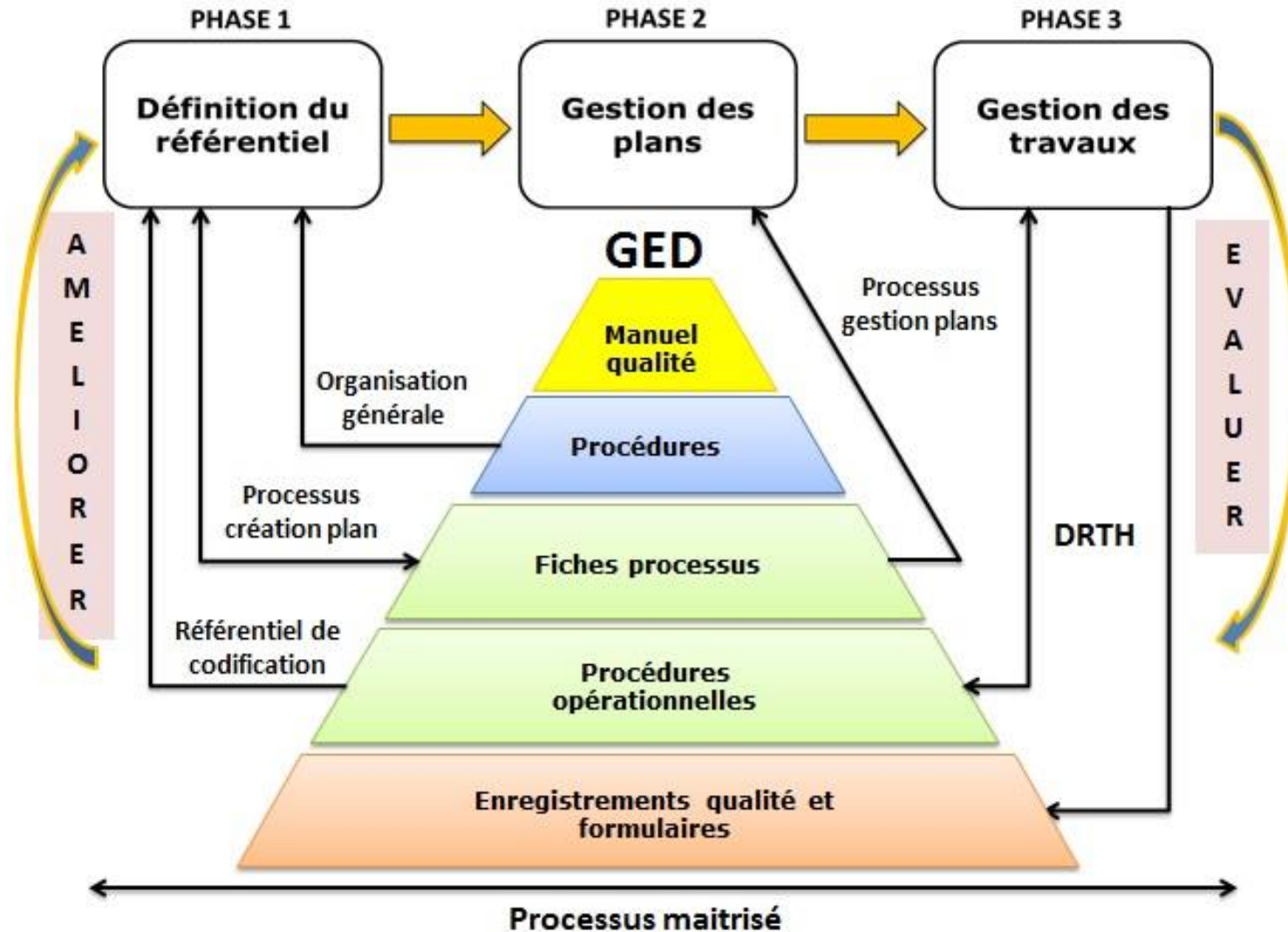


6

## Les Progiciels de Gestion Intégrée : G.M.A.O.

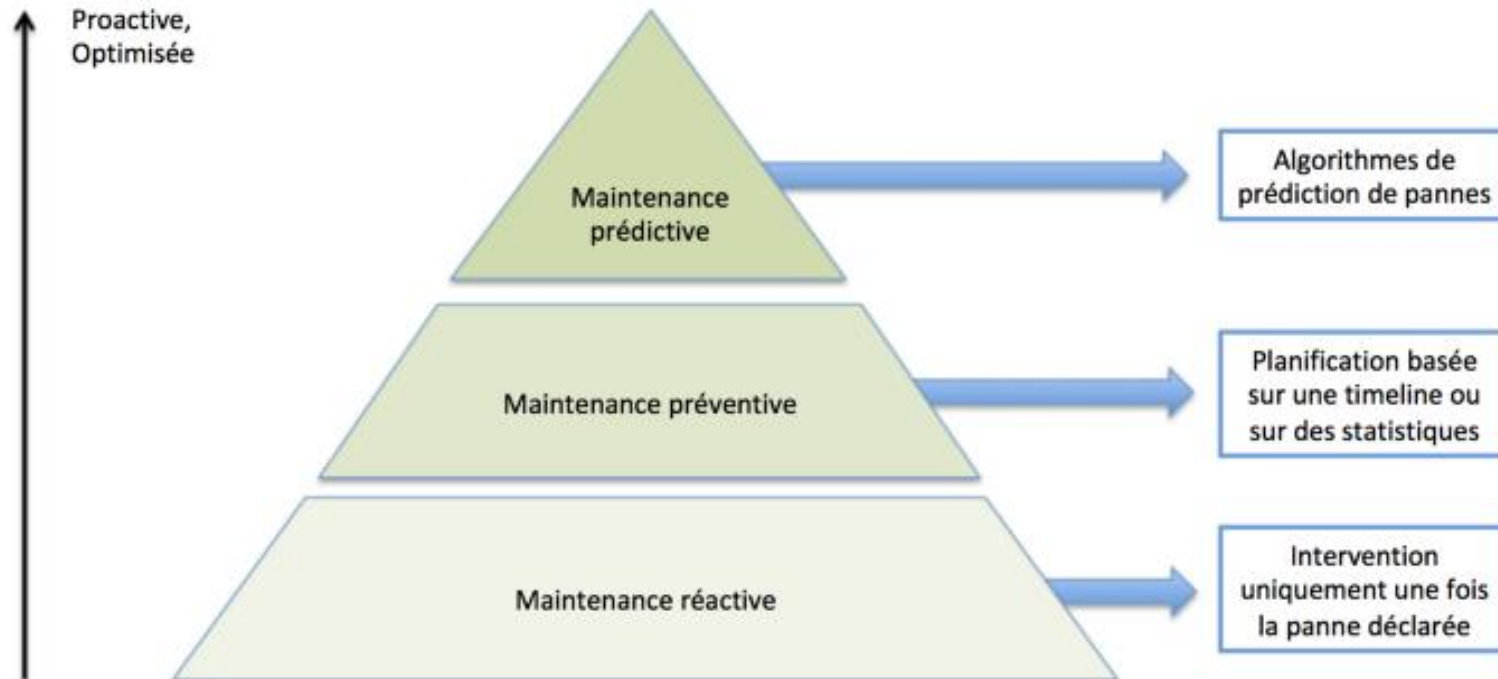


# Les Progiciels de Gestion Intégrée : G.M.A.O.



6

# Les Progiciels de Gestion Intégrée : G.M.A.O.



7

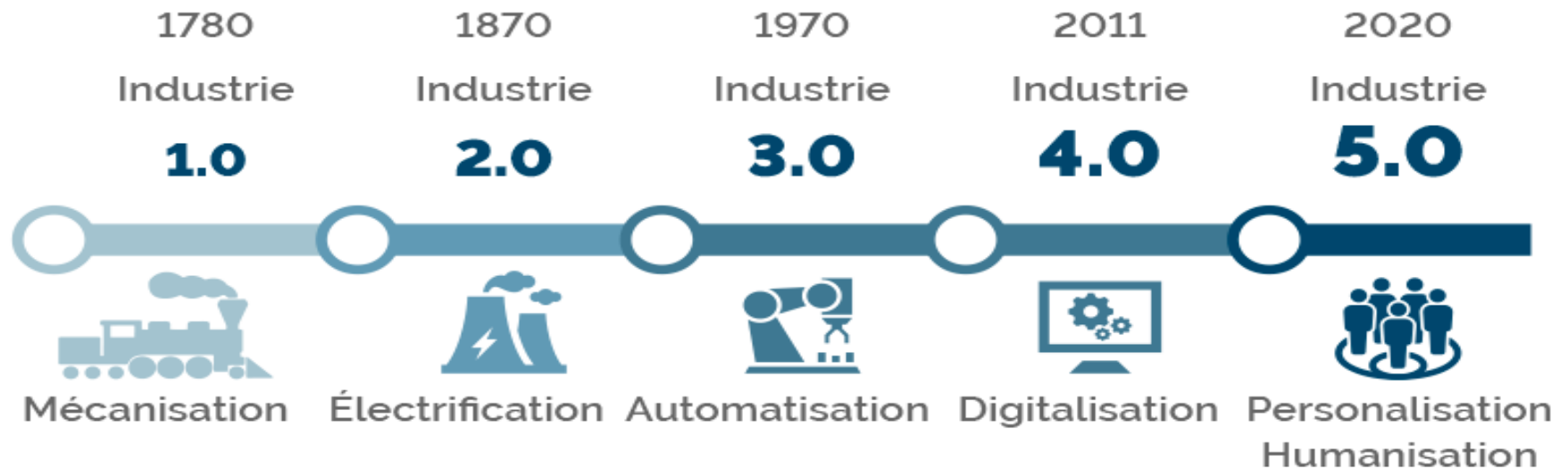
# Evolution des Entreprises au cours du temps et ré-Industrialisation:



# 7

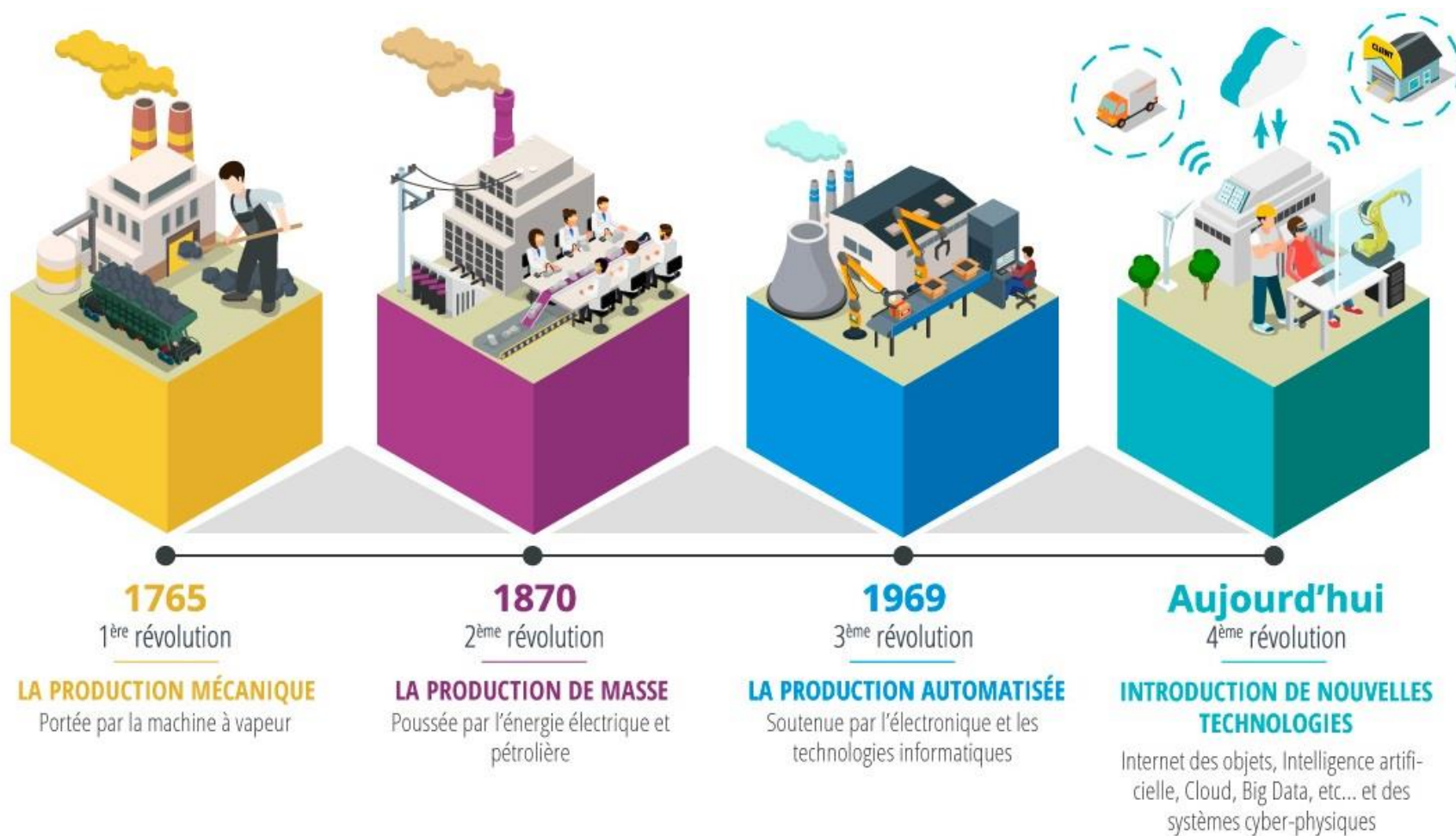
# Les révolutions industrielles

## LES 5 RÉVOLUTIONS INDUSTRIELLES



7

# L'entreprise 1.0/2.0/3.0/4.0





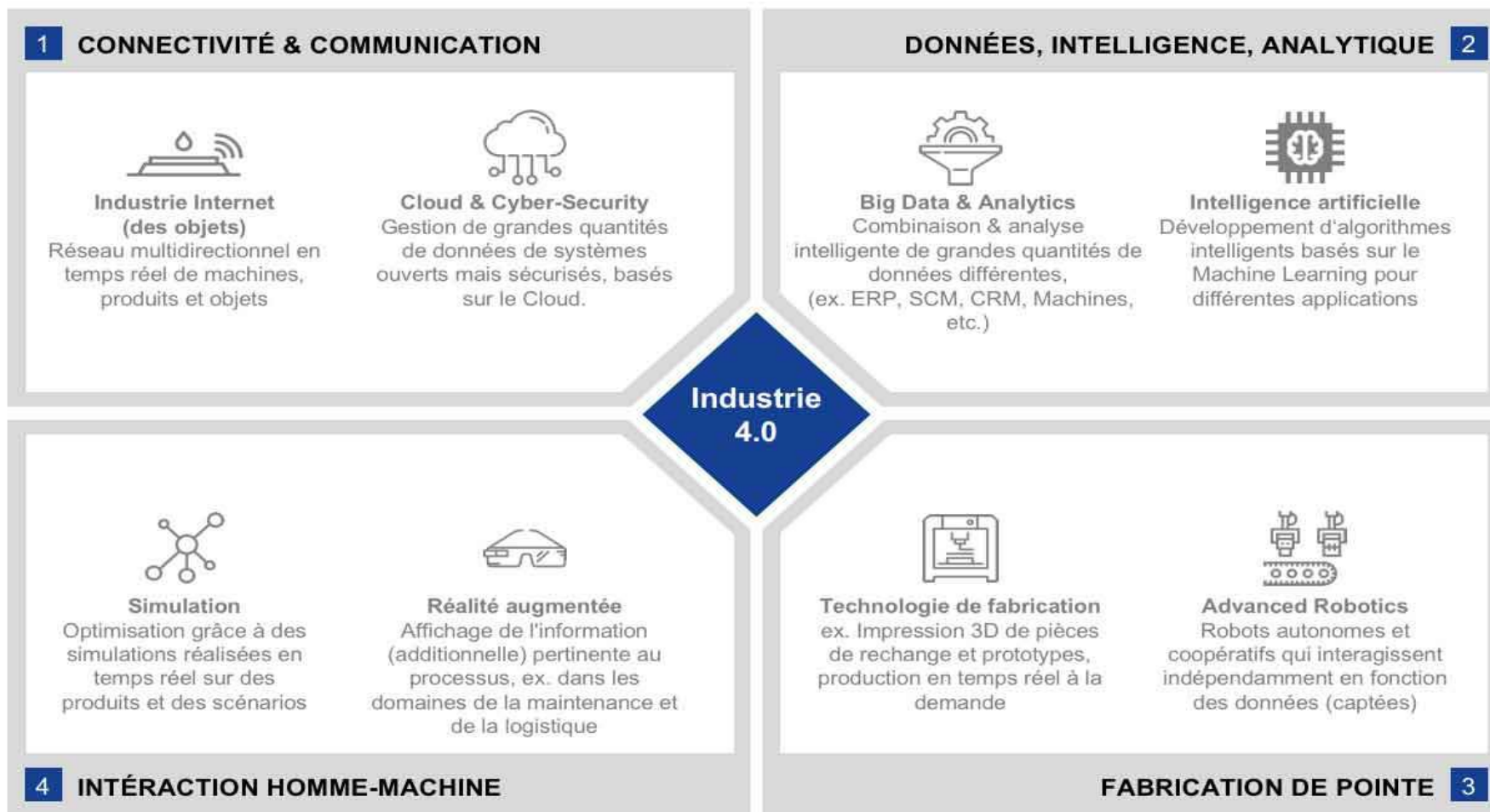
## 7

# Les Hommes derrière les Révolutions Industrielles

1° Révolution Industrielle	<b>James WATT</b>	1736-1819		Machine à Vapeur
2° Révolution Industrielle	<b>Thomas EDISON</b> <b>Henry FORD</b>	1847-1931 1863-1947	<b>GE- ELECTRIC</b> <b>FORD</b>	Conglomérat Industriel High Tech Chaîne de Montage
3° Révolution Industrielle	<b>Charles R. FLINT</b> <b>Bill GATES</b>	1850-1934 1955 ----	<b>I.B.M.</b> <b>MICROSOFT</b>	Informatique: Matériels/Logiciels & Services associés Outils & Services électroniques
4° Révolution Industrielle	<b>Jeff BEZOS</b> <b>Steve JOBS</b> <b>Larry PAGE</b> <b>Mark ZUCKERBERG</b> <b>Elon MUSK</b>	1964 ---- 1955-2011 1973 ---- 1984 ---- 1971 ---	<b>AMAZON</b> <b>APPLE</b> <b>GOOGLE</b> <b>META</b> <b>TESLA</b>	Ventes en Ligne Outils & Services électroniques Recherche et Services en ligne Réseau Social en ligne Automobile & Energie
5° Révolution Industrielle				"Robotique avancée" "Biotechnologies" "Intelligence Artificielle"

# 7

# Les révolutions industrielles

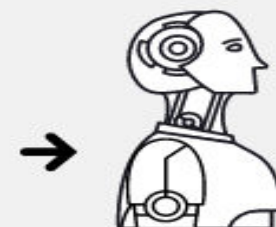
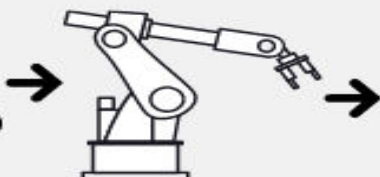
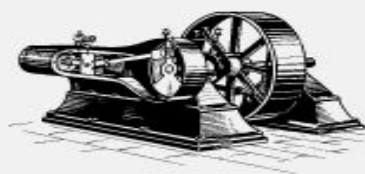


7

# Vers l'entreprise 5.0 en 2025 ?



## Révolutions INDUSTRIELLES



**Industrie 1.0**

machinerie,  
énergie  
hydraulique et  
machines à vapeur

**1800**

**Industrie 2.0**

production de  
masse, énergie  
électrique, chaîne  
de montage

**1900**

**Industrie 3.0**

ordinateurs,  
production  
automatisée,  
électronique

**2000**

**Industrie 4.0**

systèmes cyber-  
physiques, IoT, réseaux,  
apprentissage  
automatique

**2010**

**Industry 5.0**

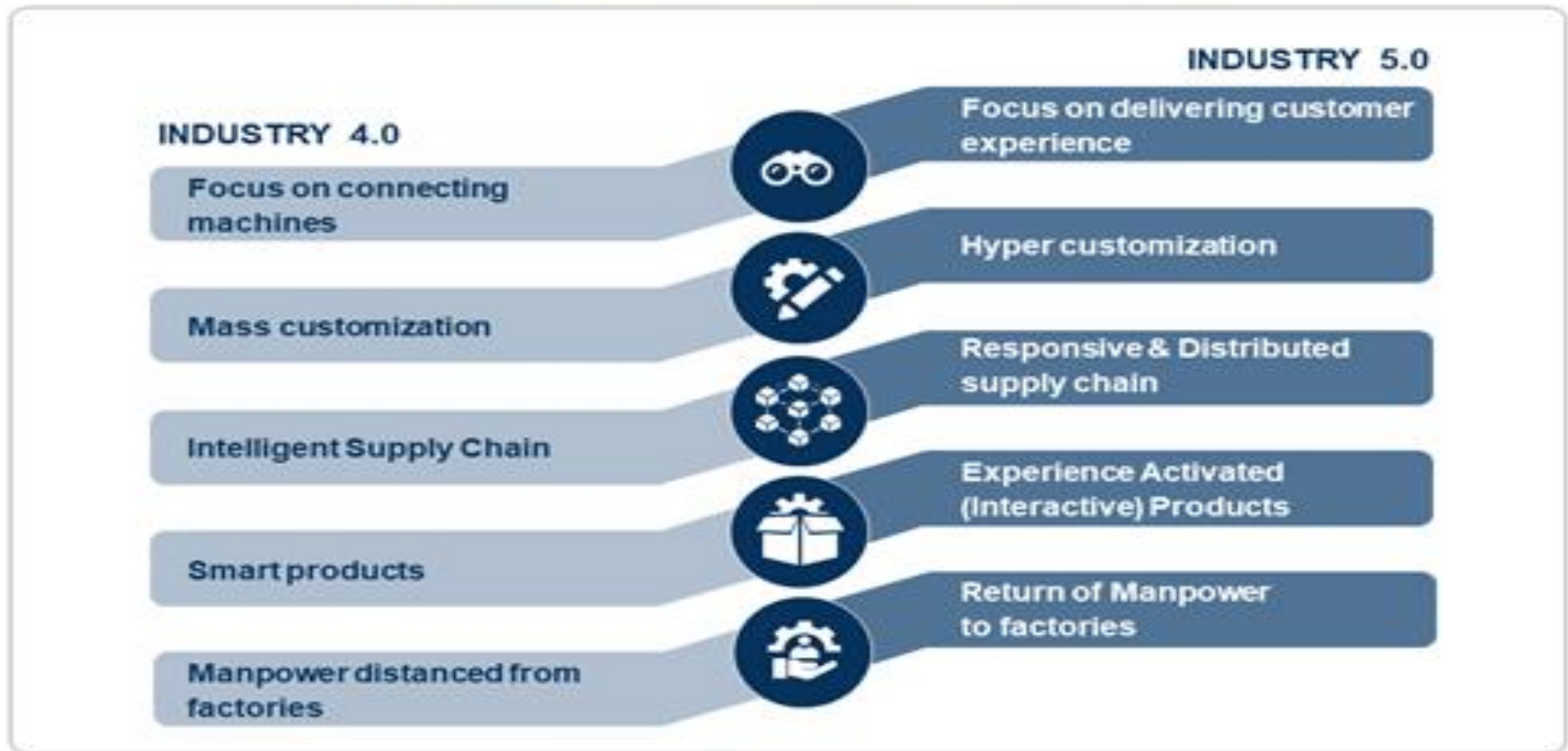
collaboration  
homme-robot,  
systèmes cognitifs,  
personnalisation

**2020**

# 7

# Personnalisation extrême !

Highlights of Industry 5.0 compared to Industry 4.0



FROST & SULLIVAN

# 7

## Re-Industrialisation:

Appels à Manifestation d'Intérêt: 'A.M.I.' dans le cadre de France 2030:

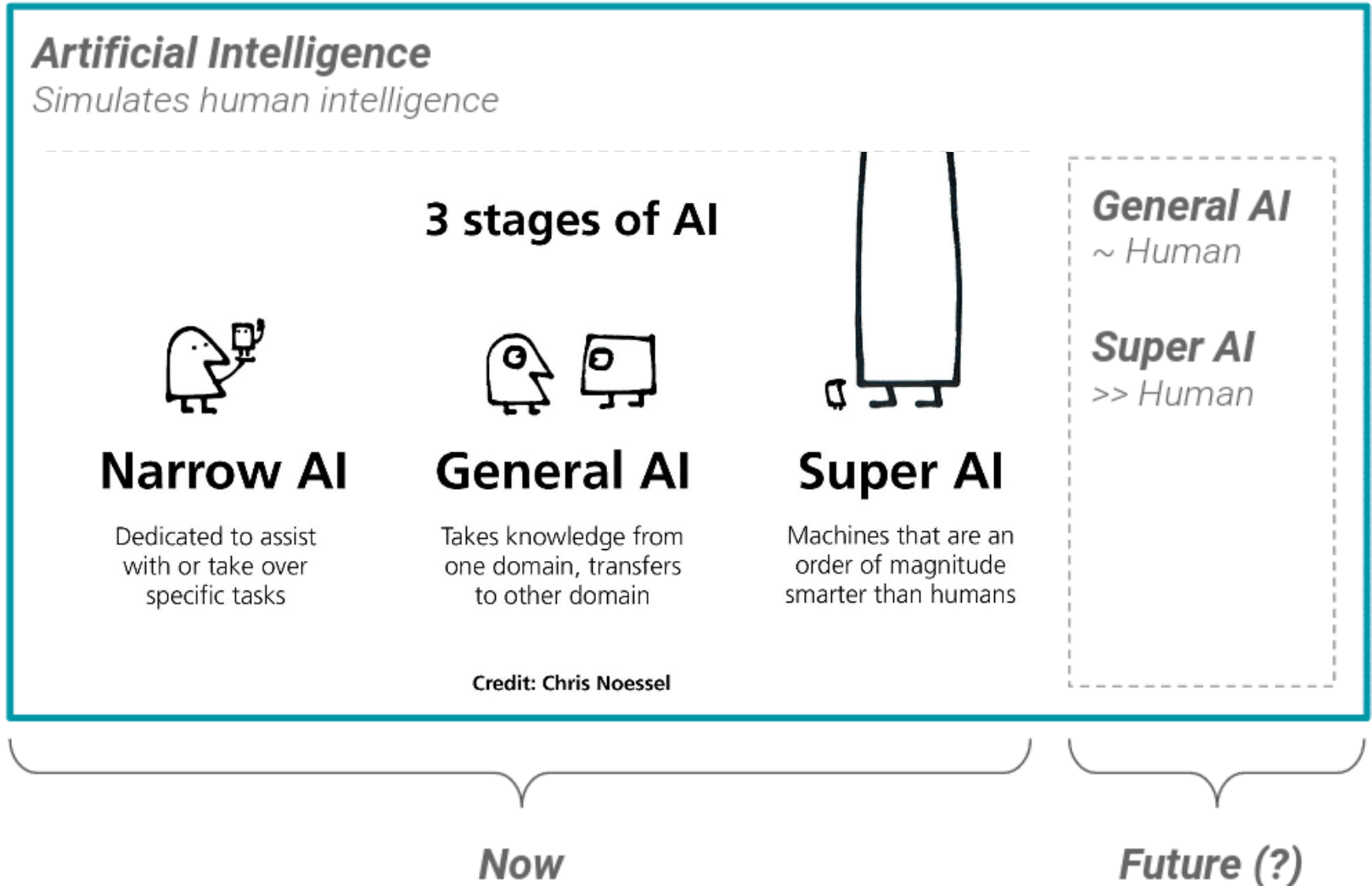
- AMI-1: 2020 --- 'Paracétamol' → 15 000T /an
- AMI-2: 2021 ---
- AMI-3: 2023 --- 'Propofol' & 'Midazolam'

« Capacity Building »

8

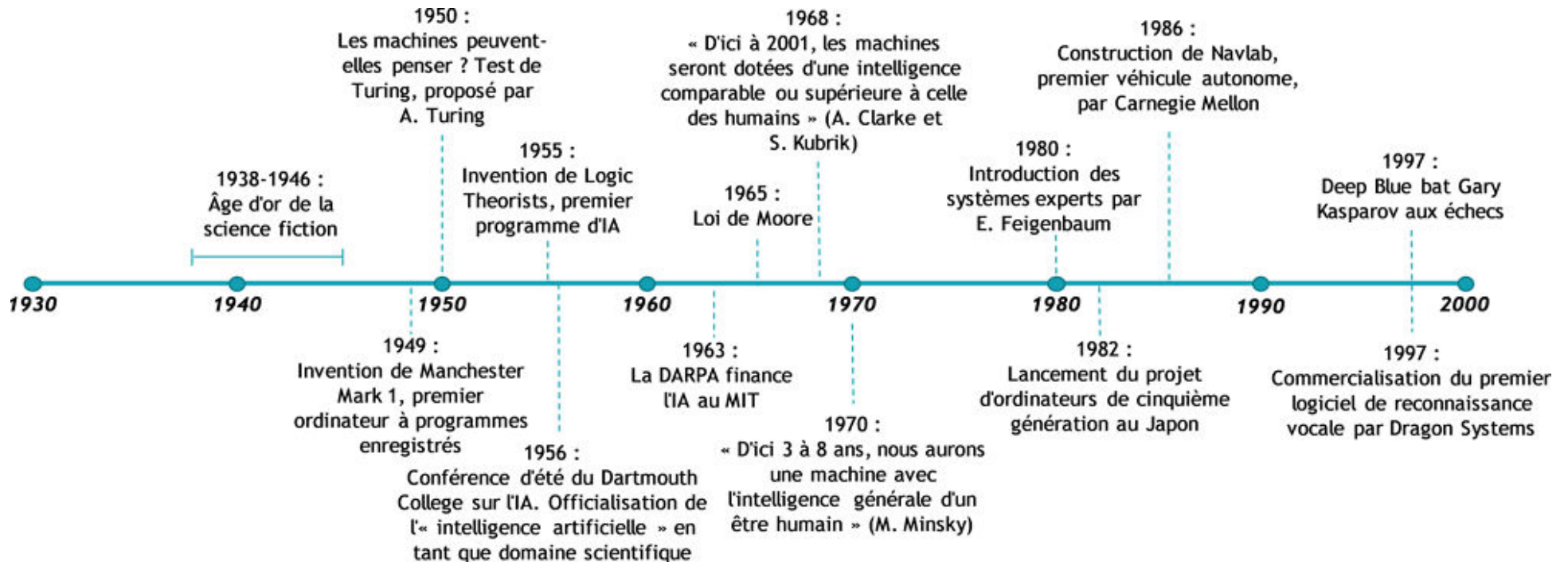
# L'intelligence artificielle dans ses différentes déclinaisons...

# Le cadre de l'intelligence artificielle ...



## 8

# La 'naissance' de l'intelligence artificielle





8

# Laurence DEVILLERS

Professeur à Sorbonne Université,  
spécialiste des interactions humain-machine et de l'informatique  
émotionnelle au CNRS,  
Membre du Comité National d'éthique du Numérique.

Autheure de:

«Les Robots émotionnels »

« Des robots et des hommes. Mythe, fantasmes et réalité »

8

# Laurence DEVILLERS

« L'intelligence artificielle est une lame de fond qui arrive dans tous les domaines et sera un formidable levier économique. L'IA est l'ensemble des techniques permettant de simuler, reproduire des capacités associées à l'intelligence humaine :

*Résoudre des problèmes, communiquer à travers le langage, raisonner, traduire, percevoir l'environnement, etc. L'I.A. inclut le machine learning (apprentissage machine) qui lui-même inclut le deep learning (apprentissage profond), approche d'apprentissage la plus performante à l'heure actuelle. »*

## 8

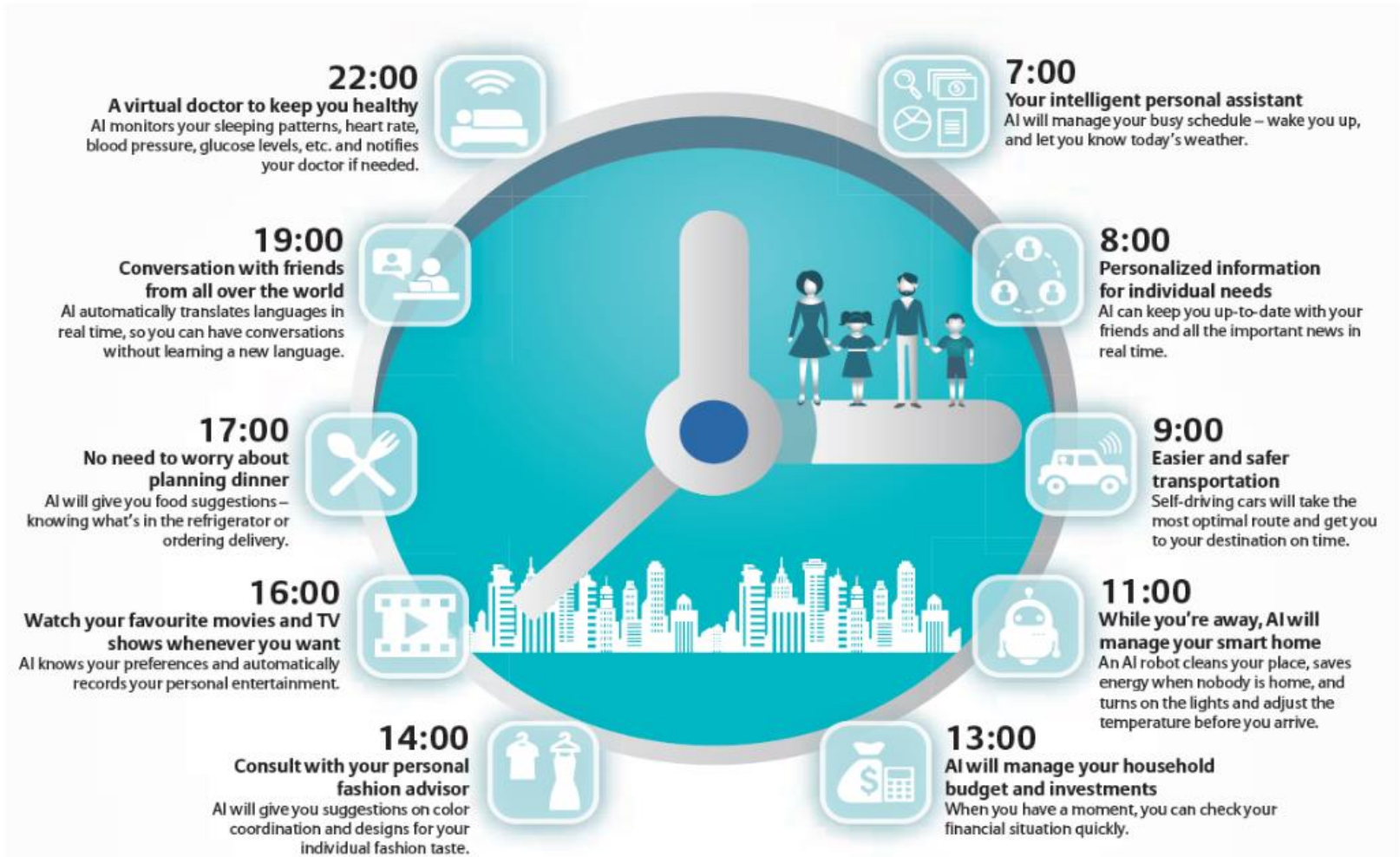
## « Les Robots émotionnels »

Il faut nous y préparer : demain, robots, agents conversationnels (chatbots) et autres poupées humanoïdes vont détecter nos émotions avec de plus en plus d'acuité. Si nous sommes malheureux, ils nous remonteront le moral ; si nous sommes seuls, en difficulté, ils se feront aidants.

*Ces « amis artificiels » vont prendre une place grandissante dans la société. Or ils n'ont ni émotions ni sentiments, ni hormones de désir et de plaisir, ni intentions propres. À l'instar de l'avion qui ne bat pas des ailes comme un oiseau pour voler, nous construisons des machines capables d'imiter sans ressentir, de parler sans comprendre et de raisonner sans conscience.*

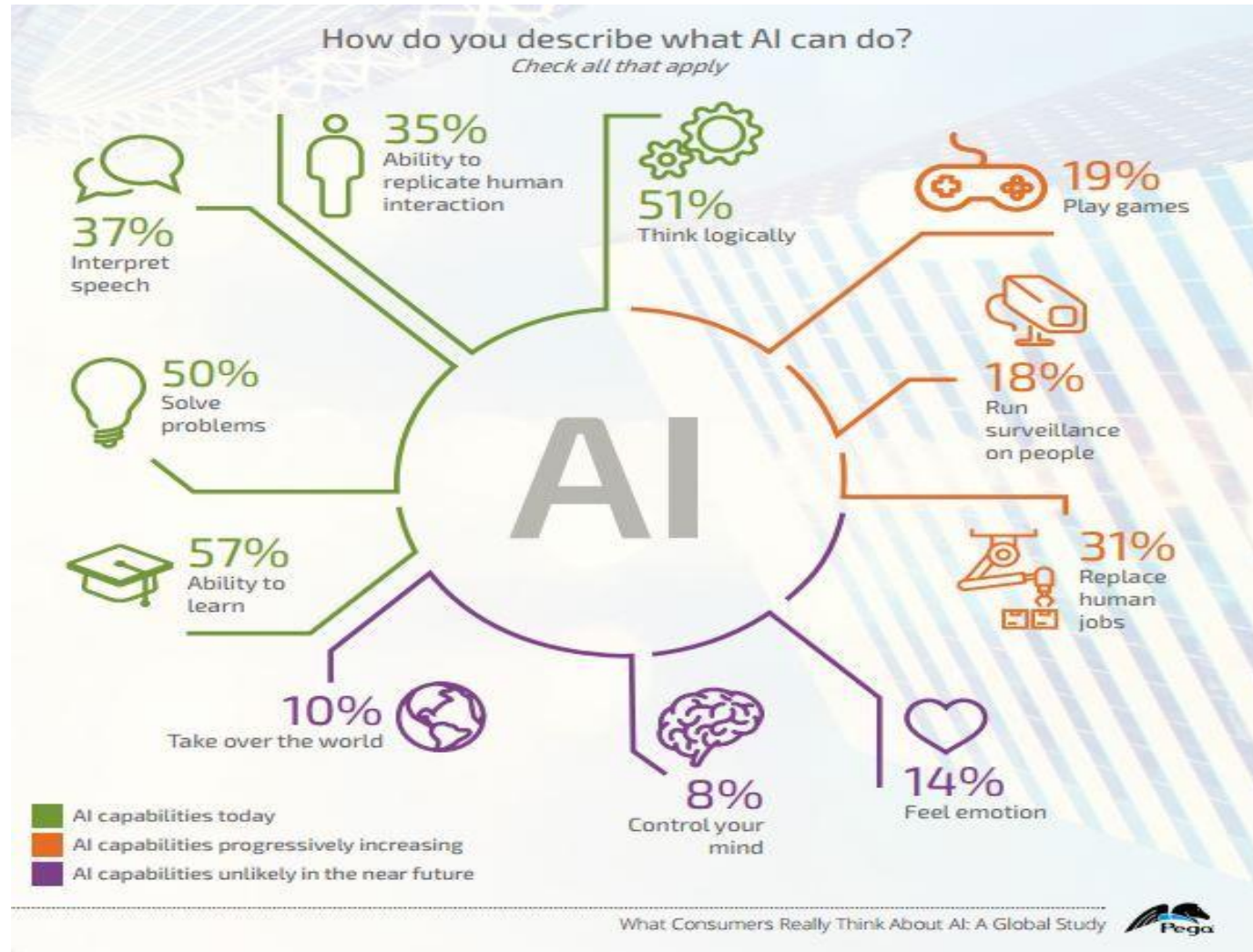
*Si leur rôle peut être extrêmement positif, notamment dans le domaine de la santé, les risques de manipulation sont par ailleurs réels : dépendance affective, isolement, perte de liberté, amplification des stéréotypes (80 % de ces artefacts ont des voix, des noms – Alexa, Sofia – et des corps de femmes, qui en font des assistantes serviles ou des robots sexuels)...*

# Votre emploi du temps...demain !!!



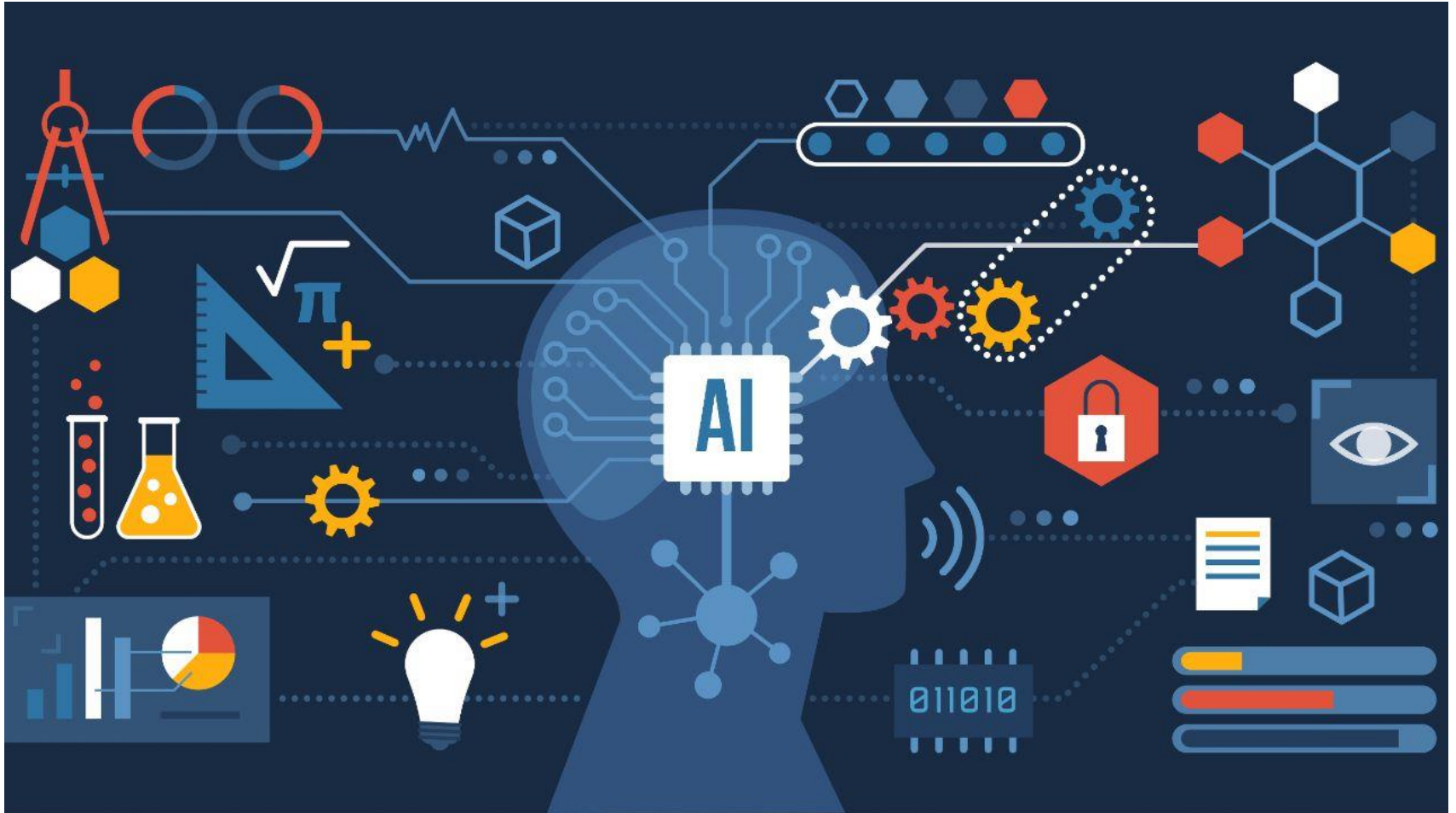
The material contains the current opinions of the author, which are subject to change without notice. Statements concerning financial market trends are based on current market conditions, which will fluctuate. References to specific securities and issuers are for illustrative purposes only and are not intended to be, and should not be interpreted as, recommendations to purchase or sell such securities. Forecasts and estimates have certain inherent limitations, and are not intended to be relied upon as advice or interpreted as recommendation.

# I. A. dans notre quotidien !!!



8

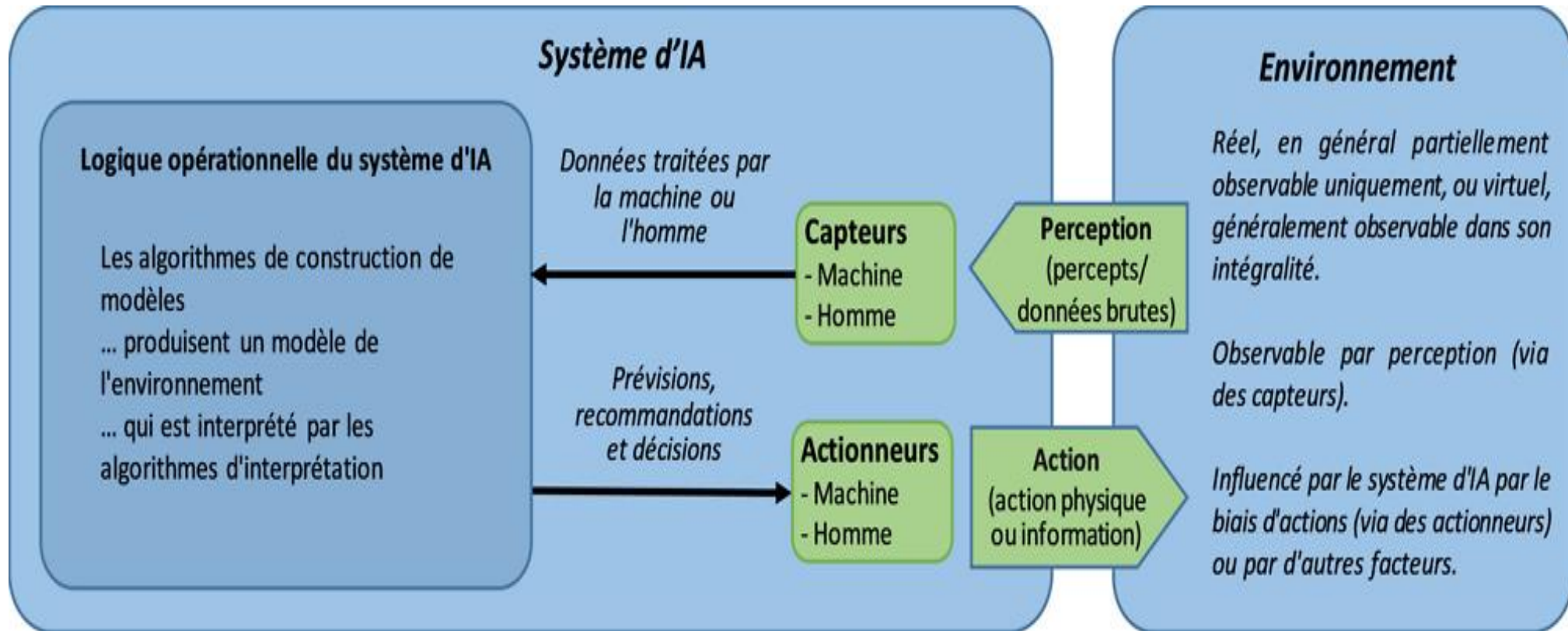
# l'homme et son libre-arbitre éclairé !



8

Ou ...alors sous contrôle (aïe-aïe-aïe !!!)

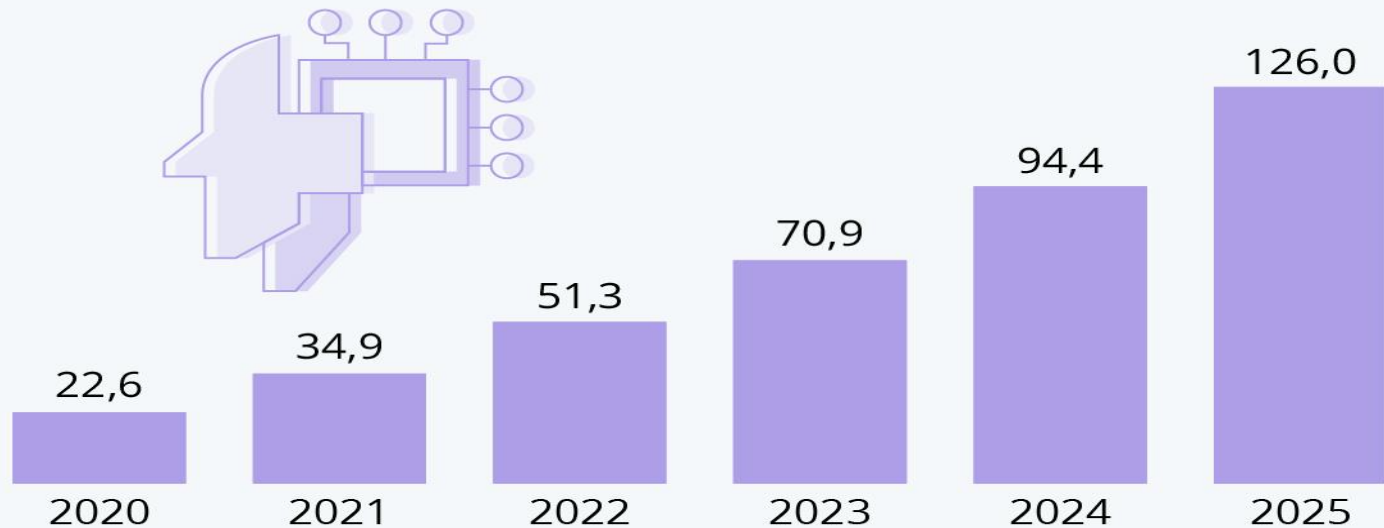






## Logiciels d'IA : un marché en pleine expansion

Projection du chiffre d'affaires mondial du marché des logiciels d'intelligence artificielle, en milliards de dollars



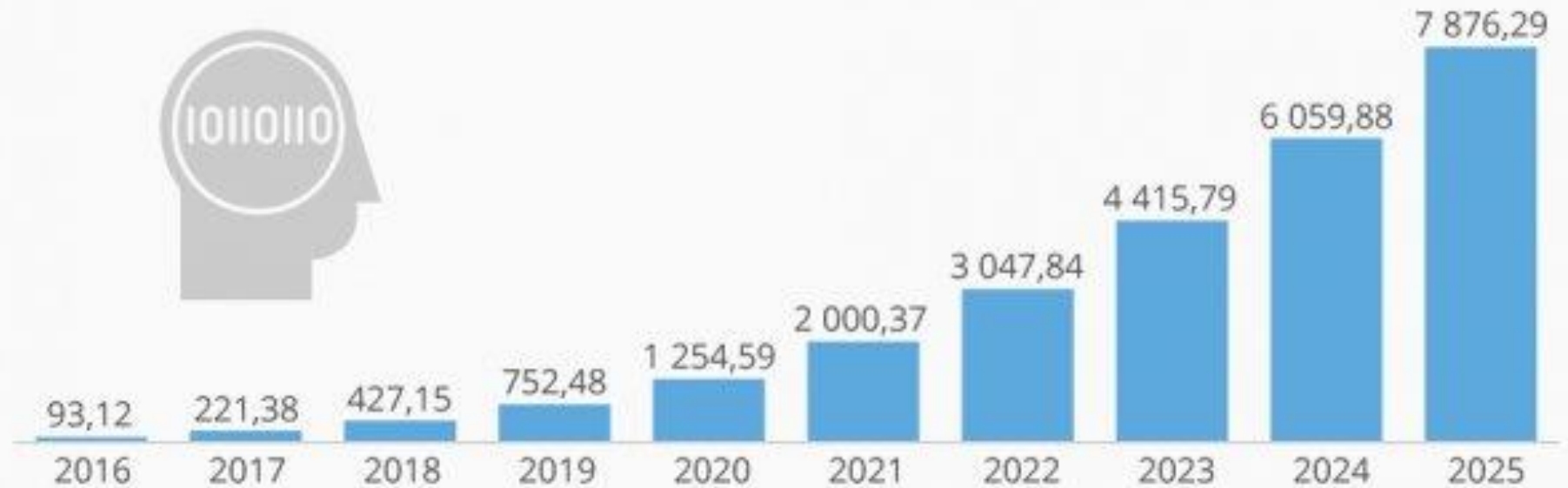
Les logiciels d'IA regroupent un large éventail d'applications telles que la robotique, le machine learning ou le traitement automatique du langage.

Source : Omdia



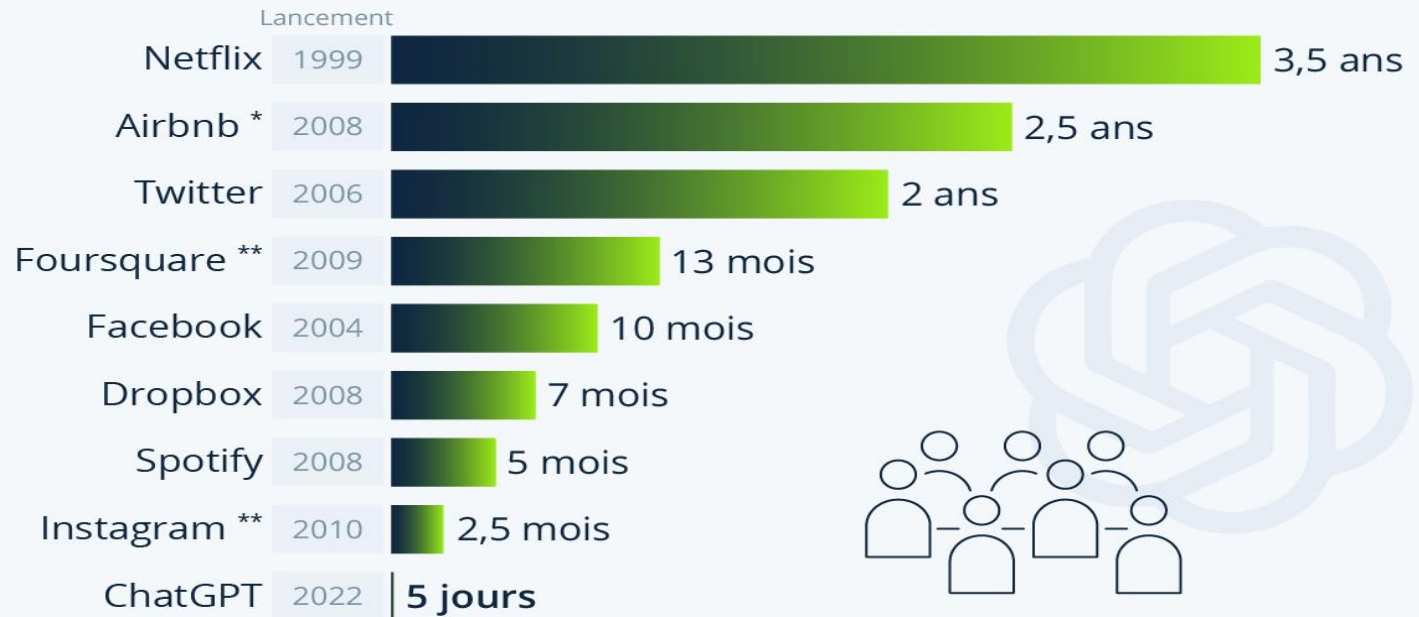
## L'intelligence artificielle, un secteur en plein essor en Europe

Prévision du chiffre d'affaires du marché des applications d'IA en Europe (en millions de dollars)



# ChatGPT a attiré un million d'utilisateurs en quelques jours

Temps qu'il a fallu à certains services/plateformes en ligne pour atteindre 1 million d'utilisateurs



\* 1 million de nuitées réservées \*\* 1 million de téléchargements

Sources : communiqués des entreprises via Business Insider/LinkedIn



# L'intelligence 'artificielle':

- Ex-MACHINA: Paris-Dauphine--PSL
- CULTURE TECH: Kessel Media—actualités des I.A.
- LABORIA, le podcast: impact de l'I.A. sur le travail
  
- ❖ *Otter AI: assistant de réunion... rédige les notes !*
- ❖ *Dall e :créer des images à partir d'un texte*
- ❖ *MidJourney: créer des images à partir d'un descriptif*
- ❖ *Copilot (Microsoft): créer un script Python...*
- ❖ *Bing (Microsoft)*
- ❖ *Bard (Google)*
- ❖ *ChatGPT*

## 8

# Quel impact aujourd'hui !!! dans nos métiers...de la Chimie.

- **Outils d' analyses:**
  - Cibler les conditions chromatographiques possibles et retenir les plus performantes, rapides, économiques ...
- **Outils de synthèse:**
  - Chimie en flux, sélectionner rapidement les paramètres critiques Ratios de réactifs, Solvants, Pression, Température...
- **Outils de production:**
  - Méthodes statistiques de suivi des procédés et de la qualité
    - S.P.C. & S.Q.C.
- **Outils d'optimisations:**
  - Plans d'expériences et leur déclinaison
- **Outils Bibliographiques:**
  - Rétro-synthèses intégrées à l'outil de recherche. Cf. Scifinder

# 8

## L'exploitation des outils de criblage:

Les plans d'expérience et leur déploiement:

- ❑ 3 facteurs avec 2 niveaux:  $2^3$  expériences, soient  $\rightarrow$  8 conditions expérimentales différentes.
- ❑ 2 facteurs avec 4 niveaux:  $4^2$  expériences, soient  $\rightarrow$  16 conditions expérimentales différentes.
- Au total, 128 expériences à planifier, décliner et interpréter.
  - Quelques heures sur une plateforme robotique
  - *Une vingtaine de jours pour un Labo. standard*

# L'inadéquation: 'Formation-Demande

❖ Observatoire 'Compétences Industrie' Janvier 2023

suite à l'étude *Panorama-Emploi Compétences et mutations industrielles de la région Normandie, réalisée en 2021.*

-89 000 emplois industriels

- Site SEQENS-CDMO-(non-GMP) de Couterne (Orne)
- Site SEQENS-CDMO-GMP de Limay (Yvelines)

9

# L'inadéquation: 'Formation-Demande

➤ Site SEQENS-CDMO-nonGMP de Couterne (Orne)

	Couterne	Offre
OPERATEUR	Formation interne	<i>Cuisine-Boulangerie</i>
TECHNICIEN	Promotion interne	<i>Compétences inadéquates</i>
INGENIEUR	Apprentissage	<i>Inexistante !!!</i>



9

# L'inadéquation: 'Formation-Demande

➤ Site SEQENS-CDMO-GMP de Limay (Yvelines)

	Limay	Offre
OPERATEUR	Formation interne	<i>Filière C.A.I.C. délaissée</i>
TECHNICIEN	E.I.A. (Elect.Instrum.Automat.)	<i>Pas assez appliquée</i>
INGENIEUR	Jeunes Ingénieurs	<i>Pas d'Ing. Expérimentés disponibles</i>

10

Quels seront les besoins ...  
demain !!!

70% des métiers de  
2030  
n'existent pas  
aujourd'hui !!!

# SEQENS

OUR SCIENCE FOR YOUR FUTURE

