



btpharma technologies france

Idées reçues sur la Lyophilisation



Idées reçues sur la lyophilisation

Contents

Page	Title
2	Introduction
3	Les lyophilisateurs sont tous identiques
5	La congélation du produit n'est pas aussi importante que le séchage
7	La congélation ne prend que deux heures
8	Principes de base de la lyophilisation : Conserver une température de fonctionnement basse
9	Un condenseur plus froid signifie une lyophilisation plus rapide
11	Une pression basse dans la chambre signifie une lyophilisation plus rapide
12	Principes de base de la lyophilisation : équilibrage des apports et des pertes de chaleur
13	Un cycle qui fonctionne pour un produit, fonctionnera pour tout autre produit
15	Principes de base de la lyophilisation : Définir les températures critiques
16	N'importe quelle pompe à vide fera l'affaire
18	Les flacons peuvent être remplis jusqu'à n'importe quelle hauteur
20	Principes de base de la lyophilisation: Quelles sont les températures critiques ?
22	Plus je réduis l'espace entre mes étagères, plus je peux mettre de produits
23	Une surcharge du condenseur se produit lorsque le lot est trop volumineux
25	Un produit plus sec est toujours préférable.
27	L'équipement de lyophilisation ne nécessite aucune maintenance
29	À propos de Biopharma Technologies France

Idées reçues sur la lyophilisation

Introduction

La lyophilisation (ou cryodessiccation) désigne une méthode de stabilisation communément utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour les médicaments, les vaccins, les anticorps et d'autres matériaux biologiques. La lyophilisation extrait le solvant (le plus souvent l'eau) d'un produit afin de le rendre considérablement plus stable et de faciliter sa conservation. Ce procédé est utilisé pour la conservation de plusieurs types de matériaux, qu'il s'agisse de petites quantités de produits chimiques ou de grosses structures organiques ou inorganiques, quand le matériau et sa structure tridimensionnelle doivent être préservés.

- La lyophilisation est un processus complexe. Pour qu'elle réussisse, il faut parvenir à un équilibre délicat combinant plusieurs facteurs. Malgré le développement des sciences analytiques et des procédés, de nombreuses idées fausses persistent. Dans cette brochure, nous proposons de traiter les plus fréquemment rencontrées.

Avez-vous des questions ou suggestions ?

Si c'est le cas, n'hésitez pas à nous contacter directement à l'adresse suivante : sales@biopharmatech.fr



1. Les lyophilisateurs sont tous identiques

« Je peux acheter un lyophilisateur sur catalogue. »

Bien que tous les lyophilisateurs procèdent de la même manière (congélation et séchage), ils se déclinent en une variété de dimensions, et ils possèdent des fonctionnalités ainsi que des configurations différentes. Il n'y a pas de système qui puisse convenir à toutes les applications possibles. Dès lors, il est important de définir ce pour quoi il sera utilisé, afin de s'assurer que le système choisi corresponde bien à nos besoins. Il faut accorder de l'importance à trois points principaux : le type de contenant, le stade de développement et les caractéristiques du produit.

Type de contenant

Généralement, les produits sont lyophilisés dans des flacons, des fioles, des ampoules, des microplaques 96 puits ou en vrac sur des plateaux. Cependant, tous ces contenants ne sont pas compatibles avec tous les lyophilisateurs. Par exemple, l'utilisation des ballons et des ampoules est parfaite pour les lyophilisateurs à manifolds verticaux, mais totalement inadaptée aux lyophilisateurs à étagères.



Figure 1 : Types de lyophilisateurs. Dans le sens horaire en partant d'en haut à gauche : systèmes de paillasse pour les laboratoires BTP ; systèmes de paillasse AdVantage ; Freezemobile ; systèmes de recherche Genesis posés au sol ; systèmes Benchmark pour la production.

Etape de développement

Pour les premières expérimentations, les systèmes simples de laboratoire sont appropriés et relativement faciles à utiliser pour un grand nombre de produits. En ce qui concerne les formulations plus complexes et le développement de procédés, les systèmes de recherche permettent de contrôler et de surveiller le processus de manière plus précise. Les systèmes destinés à la production, intégrerons généralement une plus grande capacité, plus d'automatisation et plus d'éléments de sécurité. Les considérations de confinement et de nettoyage en place (NEP) devront être prises en compte dès le départ.

Caractéristiques du produit

Les caractéristiques de base du produit (ou des produits), comme la température de congélation, définissent la température requise (voir Définir votre température critique, page 14) ; la taille des lots définit la surface des étagères et la capacité du condenseur requis.

Les solvants non aqueux peuvent être corrosifs pour certaines pièces de lyophilisateur standard, notamment pour les parties acryliques d'une porte ou d'un manifold tambour. Lorsque vous prévoyez l'utilisation de solvants corrosifs non aqueux, il convient de choisir des matériaux comme l'acier inoxydable ou le verre.

Le type de produit et son utilisation finale vont également déterminer le niveau requis de nettoyage, de contrôle, de supervision et de sécurité pour le système. Par exemple, les produits destinés à l'injection nécessitent une supervision et un contrôle qualité plus stricts que les produits alimentaires.

Performances du système et conditions sur site

Il est également important de comprendre que les performances du système sont évaluées dans des conditions contrôlées. Toute modification des conditions ambiantes, notamment de la température de l'air, peut avoir un impact sur la capacité du système à délivrer les spécifications de performance. Afin de garantir le bon fonctionnement du système, son emplacement doit être défini dès le départ.

2. La congélation du produit n'est pas aussi importante que la dessiccation

« J'attends simplement que le produit apparaisse congelé sur l'étagère. »

« Il m'arrive de le plonger dans de l'azote liquide ou de le laisser dans le congélateur à -20 °C pendant toute une nuit. »

La lyophilisation a pour but d'assécher le produit, dès lors on a tendance à se concentrer sur les étapes de dessiccation. Toutefois, le mode de congélation d'un produit influencera son mode de dessiccation.

Premièrement, il est essentiel de s'assurer que le produit est parfaitement congelé avant de passer à l'étape de dessiccation, car le vide effectué lors de la dessiccation primaire portera à ébullition tout produit non congelé. Afin de vérifier que le produit est correctement congelé, vous devez connaître son point de congélation, qui peut être bien inférieur à la température à laquelle le produit se solidifie.

De nombreuses formulations se composent de multiples éléments, ce qui complique le processus et rend imprévisible le comportement du produit lors de la congélation et de la dessiccation. L'analyse du produit à l'état congelé (instrument Lyotherm de Biopharma) permet de s'assurer qu'aucun événement thermique imperceptible ne s'est produit en dessous du point de congélation.

La manière dont la congélation est entreprise et sa vitesse ont également un impact important sur la progression de la dessiccation. Les grands cristaux de glace créent une structure ouverte avec de larges passages permettant l'écoulement de la vapeur, ce qui facilite la dessiccation.

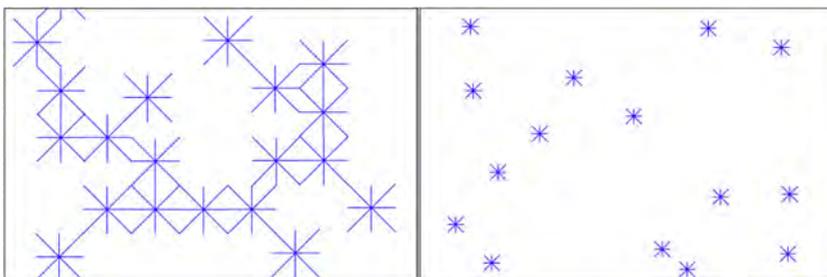


Figure 2 : Grands cristaux de glace contigus et petits cristaux discontinus

Les petits cristaux moins contigus impliquent une dessiccation plus longue, notamment en raison du rétrécissement des passages pour l'écoulement de la vapeur. Généralement, une congélation rapide (par plongement dans de l'azote liquide) entraîne la formation de petits cristaux, tandis qu'une congélation lente favorise la formation de grands cristaux.

Toutefois, les grands cristaux de glace peuvent endommager les produits biologiques. Les cellules peuvent être abîmées par la croissance des cristaux, tandis que la concentration des solutés et la dénaturation de la surface peuvent endommager les protéines. Par conséquent, la structure de la matrice de la glace et la vitesse de refroidissement idéales varient d'un produit à l'autre.

Contrôler la structure de la glace

La technique de « l'annealing » (recuit) consiste à augmenter puis à diminuer la température d'un produit congelé, et est généralement utilisée pour faciliter la cristallisation. La cryomicroscopie obtenue avec le Lyostat permet de déterminer si « l'annealing » induira la structure cristalline du produit.

La température à laquelle un produit gèle et se cristallise peut varier d'un lyophilisateur à un autre. Des technologies de nucléation contrôlée comme ControLyo, disponibles sur les lyophilisateurs Lyostar de SP Scientific, ont été récemment développées pour contrôler le procédé de nucléation de la glace. Ces technologies permettent l'uniformisation, et le contrôle accru de la congélation et, par extension, de la dessiccation.

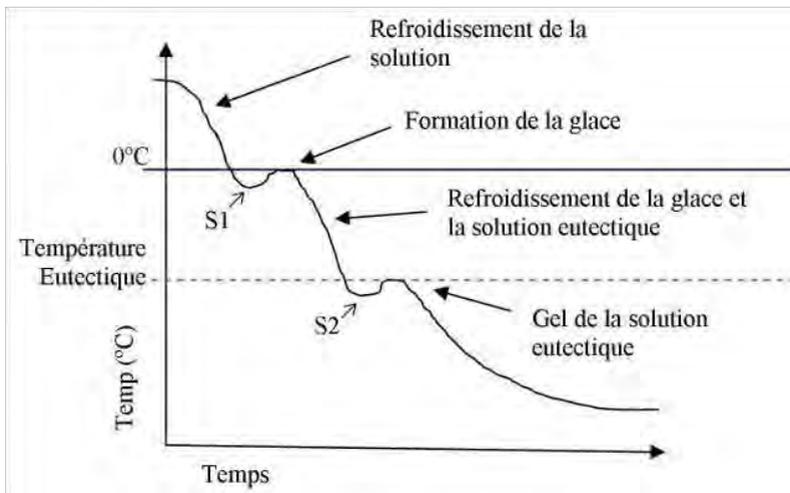


Figure 3 : Événements de congélation dans une solution simple. S1 et S2 indiquent des événements de surfusion.

3. La congélation ne prend que deux heures

« Je place maintenant le produit dans le lyophilisateur et le récupère après le déjeuner. »

« Je laisse le produit toute la nuit. »

En résumé, la lyophilisation n'est pas un processus rapide. Les cycles de production requérant plus d'une semaine ne sont pas rares même si généralement quelques jours suffisent.

Pour certains produits sensibles, la congélation peut prendre beaucoup de temps, car la cristallisation de la glace doit être contrôlée via une congélation lente, un « annealing » ou des méthodes de contrôle de la nucléation comme ControLyo.

La dessiccation primaire doit intervenir à des températures inférieures au point de congélation de sorte à conserver une structure congelée. Toutefois, ces températures ralentissent la vitesse de dessiccation. Egalement, pendant le processus de sublimation, une couche de matériau sec se forme à la surface du produit et ralentit l'évacuation de la vapeur et donc la dessiccation.

La dessiccation secondaire requiert des températures beaucoup plus élevées, et est un processus encore plus lent qui peut nécessiter plusieurs heures, voire plusieurs jours, pour extraire 1 ou 2 % d'humidité en plus.

Different product types

Les différents types de produits ont des caractéristiques et des exigences différentes qui ont un impact sur la durée du processus. Le traitement des fruits, des légumes et des aliments en général nécessite entre 24 à 48 heures grâce à la solidité relative de ces produits qui peuvent être lyophilisés de manière beaucoup plus agressive sans que cela ne soit un problème. L'affaissement n'est pas problématique sur les aliments, car ils ont déjà une bonne structure et leur reconstitution est moins importante lorsqu'il s'agit d'un produit qui sera avalé que lorsqu'il s'agit d'un produit à injecter.

Pour les produits pharmaceutiques et de biotechnologie, un cycle de lyophilisation pour la production qui dure trois jours (plus de 70 heures) est typique.

Ces produits ont souvent des températures critiques très basses qui réduisent la vitesse de traitement et, en raison des exigences strictes des organismes de réglementation, il faut respecter scrupuleusement les paramètres du processus.

Abaisser la pression de la chambre ou augmenter la température du condenseur ralentirait le processus (voir pages 8 et 10). Une reformulation

L'exception à la règle

La lyophilisation des produits dont le volume de remplissage est très faible (< 1 ml) peut être plus rapide puisqu'ils comportent moins de solvant à sublimer et disposent d'une surface proportionnellement plus grande. Dans ces cas, la congélation du produit est particulièrement importante et doit être effectuée de manière contrôlée. Sinon, le solvant risque de s'évaporer avant d'être congelé, ce qui pourrait affecter l'uniformité et la reconstitution du produit final.

Principes de base de la lyophilisation : Conserver une température de fonctionnement basse

Pendant la dessiccation primaire, la température du produit ne doit pas excéder la température critique de ce dernier, car cela entraînerait un affaissement. En effet, la structure congelée s'affaiblit et le processus commence à présenter des défauts. La lyophilisation doit créer une structure ouverte et poreuse permettant à la vapeur d'eau de s'échapper facilement sans endommager les autres composants. Un affaissement ne permet plus l'obtention d'une telle structure, complique l'échappement de l'eau, rend la dessiccation moins efficace et entraîne de nombreuses autres anomalies. Sans la structure congelée, il ne s'agit plus d'une lyophilisation, juste d'une dessiccation.

L'affaissement peut particulièrement compliquer l'échappement des derniers 5 à 10 % d'humidité restants pour obtenir la sécheresse requise. La dessiccation secondaire est un processus consistant essentiellement en une désorption plutôt qu'en une sublimation. À ce stade, la structure est relativement stable et incapable de s'affaisser, une température de fonctionnement plus élevée peut donc être utilisée.

4. Un condenseur plus froid signifie une lyophilisation plus rapide

« Il me faut un condenseur plus froid pour optimiser la lyophilisation. »

« Un condenseur plus froid retirera l'eau plus rapidement. »

La température du condenseur à elle seule n'a aucune influence sur la vitesse de la lyophilisation. Le processus est guidé par la différence entre la pression de la vapeur du produit et celle du condenseur. Plus la différence de pression est élevée, plus l'air et la vapeur d'eau se déplacent rapidement d'un endroit à l'autre. Toutefois, opter pour un condenseur plus froid uniquement n'est pas nécessairement la meilleure solution.

Dans le tableau ci-dessous, on s'aperçoit que l'écart de pression décroît au fur et à mesure que la température baisse. Par exemple, l'écart de pression de la vapeur entre -60 °C et -80 °C est de 0,0103 mbar, mais l'écart entre -60 °C et -40 °C est de 0,1180 mbar. Pour augmenter la pression différentielle et accélérer la lyophilisation, il est beaucoup plus efficace d'augmenter la température du produit.

Temperature °C	Pressure mbar	Pressure microns
0	6.1048	4581
-5	4.015	3011
-10	2.5998	1950
-20	1.0346	776
-30	0.3798	285
-40	0.1288	96.6
-50	0.0395	29.5
-60	0.0108	8.1
-70	0.0026	2.0

Tableau 1 : Pression de vapeur de la glace

La température à laquelle le produit est séché dépend de la température critique du produit qui ne doit pas être dépassée pendant la dessiccation primaire. Cependant, il est parfois possible de modifier le profil thermique du produit en le reformulant, ce qui permet ensuite d'accélérer le processus de lyophilisation. L'augmentation de la température du produit de seulement 1 °C peut entraîner une diminution du temps de dessiccation primaire jusqu'à 13 %. Les plus petits gains peuvent donc avoir des répercussions significatives. Les températures plus froides nécessitent plus d'énergie et augmentent la complexité de l'équipement. Les condenseurs extrêmement froids sont conçus pour traiter les solvants non aqueux, qui ont généralement un point de congélation bas, et ils sont déconseillés pour les produits aqueux.

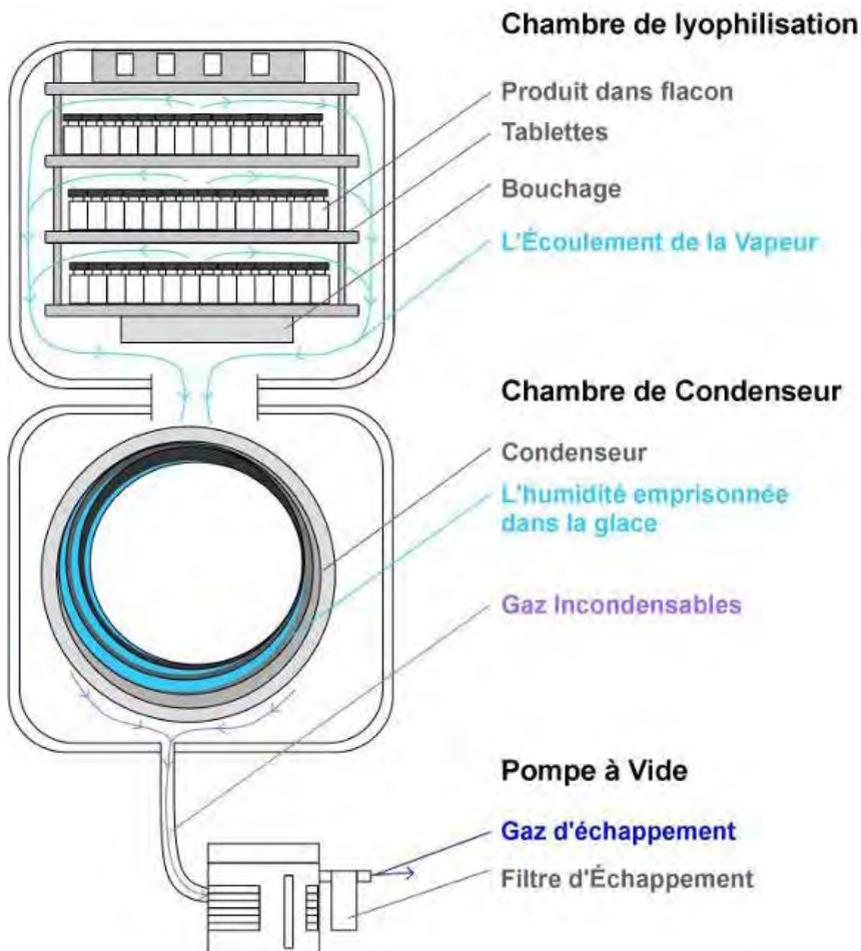


Figure 4 : Schéma d'un lyophilisateur montrant l'écoulement de vapeur

5. Une pression basse dans la chambre signifie une lyophilisation plus rapide

'The vacuum pump sucks the moisture out'

'A higher vacuum (lower pressure) will speed up drying'

Le vide dans la chambre de lyophilisation a pour seul objectif de réunir les conditions nécessaires pour que l'humidité se sublime directement en vapeur sans fondre. L'humidité n'est pas diffusée à l'extérieur du produit et si la pression de la chambre est trop basse, la lyophilisation sera trop lente.

Pour contrer les effets du refroidissement par sublimation, de l'énergie sous forme de chaleur, doit être continuellement diffusée vers le produit. La chaleur pénètre dans le produit par un système de conduction, de radiation et de convection grâce aux molécules d'air restantes. Au fur et à mesure que la pression chute dans la chambre, l'effet de la convection décroît. Un vide plus faible (une pression plus élevée) entraîne un plus grand nombre de particules gazeuses et permet, par conséquent, un transfert d'énergie plus important et un processus de dessiccation plus rapide. Un vide plus élevé (une pression plus basse) réduit le transfert d'énergie et a un effet isolant, ce qui ralentit le processus. Le contrôle de la pression/du vide dans la chambre est, par conséquent, une technique qui permet d'accélérer l'ensemble du processus.

La force motrice de la lyophilisation est la différence de pression de la vapeur entre le condenseur et le produit à l'intérieur de la chambre de dessiccation (voir tableau 1, page 8) et pas uniquement la pression ou le flux de gaz créé par la pompe à vide.

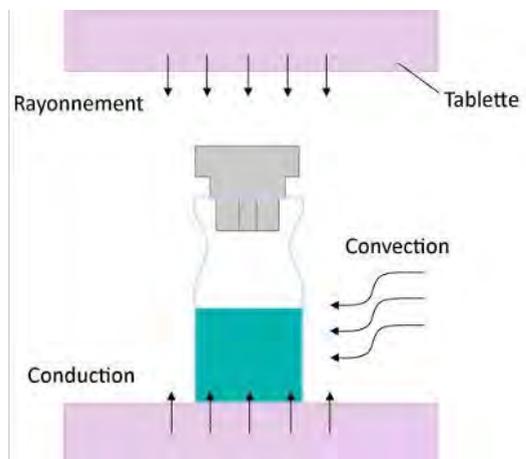


Figure 5 : Apport de chaleur dans le produit

Principes de base de la lyophilisation : équilibrage des apports et des pertes de chaleur

Lors de la dessiccation primaire, contrôler la température du produit et la pression de la chambre n'est pas aussi simple qu'il paraît, car ces deux paramètres interagissent.

Au fur et à mesure que le solvant du produit s'échappe, la température du produit baisse à cause d'un refroidissement par sublimation. La baisse de température ralentit la vitesse de dessiccation de sorte qu'elle doit être contrée en ajoutant une plus grande quantité de chaleur au produit. De la chaleur est apportée grâce à l'étagère dont la température peut être augmentée. La chaleur pénètre également dans le produit via la température ambiante. La pression de la chambre ne doit pas être trop basse. Il est possible de purger l'air de la chambre de manière contrôlée afin d'augmenter la pression de la chambre.

Toutefois, si la pression de la chambre est trop élevée, la vitesse de sublimation ralentira et la température du produit augmentera. Si une sublimation est réalisée très rapidement ou si le débit entre la chambre et le condenseur est freiné par la capacité du condenseur (voir surcharges du condenseur, page 22) ou des contenants (voir espacement des étagères, page 21), la pression de la chambre augmentera brusquement.

Les sondes des produits permettent de surveiller la température du produit (et non la température de l'étagère) pendant le processus afin de s'assurer qu'elle ne varie pas trop de la température cible. Le produit ne s'asséchera pas exactement de la même manière dans les différentes zones de la chambre c'est pourquoi il faut considérer les zones d'installation des sondes.

Le point auquel coïncident la température des étagères et celle du produit indique la fin de la sublimation et constitue ainsi un bon indicateur de la fin de la dessiccation primaire.

6. Un cycle qui fonctionne pour un produit, fonctionnera pour tout autre produit

« Je connais un cycle qui fonctionne très bien pour l'un de mes produits. Je vais l'utiliser également pour mes autres produits. »

« La plupart des produits réagissent bien à ce processus, toutefois sur certains produits ce processus semble entraîner des anomalies. »

Notre expérience nous a permis de constater qu'il n'est pas rare qu'un cycle soit utilisé pour plusieurs applications ou produits. Parfois ce sont des centaines de formulations différentes qui sont traitées selon un seul et même cycle ! Toutefois, si les paramètres du processus sont trop classiques, le cycle sera inefficace et si les températures sont trop élevées, les défaillances du produit seront nombreuses. Un cycle mal adapté peut même entraîner les deux problèmes susmentionnés. Idéalement, chaque cycle de lyophilisation doit être optimisé pour un produit donné, des paramètres de lots et un lyophilisateur.

Même des modifications apparemment insignifiantes peuvent avoir des effets considérables. Par exemple, si la taille du contenant est différente, la vitesse de dessiccation du produit variera (voir hauteur de remplissage du flacon, page 17). Dès lors, le cycle devrait être ajusté pour compenser cette différence. Les changements de formulation y compris le type ou la quantité d'ingrédients

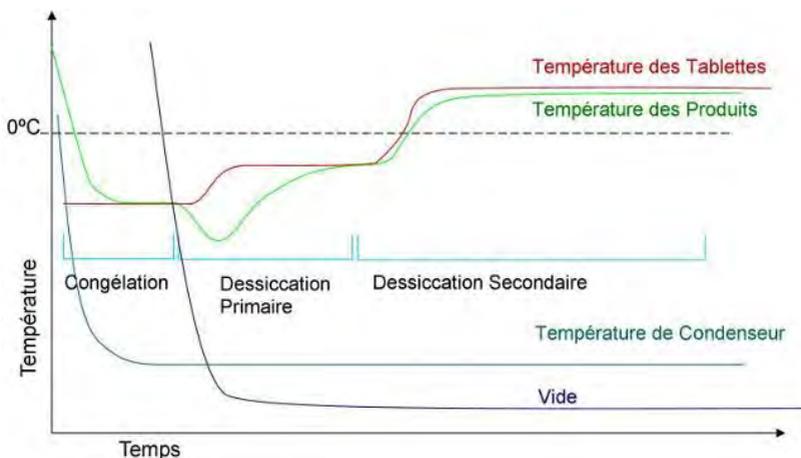


Figure 6 : exemple de cycle de lyophilisation

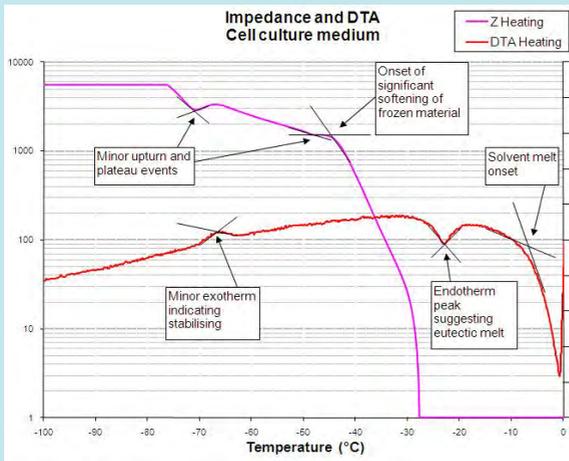
actifs ont un impact sur les caractéristiques thermiques du produit dans son ensemble. La plus petite modification du volume de remplissage d'un grand nombre de flacons peut augmenter l'effectif général d'un lot et excéder les capacités d'accueil du condenseur.

Augmentation de la production

Le passage d'un équipement de développement à un équipement de production est particulièrement important, car l'équipement de production n'a pas les mêmes capacités de traitement. Même lorsque les principales caractéristiques sont identiques (capacité et température du condenseur), il existe d'autres différences. Par exemple, les dimensions et la disposition des chambres peuvent avoir un impact sur l'écoulement de la vapeur et tout changement d'échelle peut nécessiter l'adaptation des capacités du système (modification de la température, par exemple). Chaque fois qu'un équipement connaît des transformations, les conséquences doivent être soigneusement étudiées et des tests doivent être effectués avant la reprise de la production.

Principes de base de la lyophilisation : Définir les températures critiques

Il est important de connaître les paramètres critiques de lyophilisation d'un produit afin de développer un cycle fiable et efficace.



Drying with good structure
 Sample collapses on heating
 Sublimation front
 Frozen sample

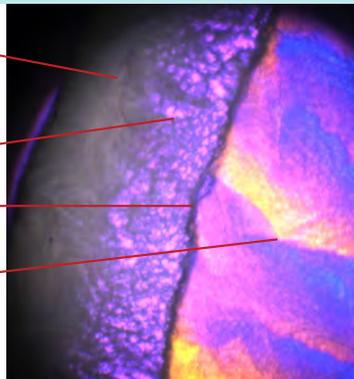


Figure 7 : Études de caractérisation. Haut : Analyse Lyotherm. Bas : FDM Lyostat

La température de l'affaissement (T_c) et la température eutectique (T_{eu}) sont faciles à identifier à l'aide d'un cryomicroscope comme le Lyostat.

Les transitions vitreuses à l'état congelé (T_g') peuvent être détectées via une analyse thermique différentielle (ADT) combinée à une analyse d'impédance comme le permet l'appareil Lyotherm de Biopharma. Lyotherm identifie également d'autres événements de la mobilité moléculaire lorsque le produit est congelé, par exemple les événements endothermiques (ramollissement) et exothermiques (restructuration)

Les transitions vitreuses à l'état sec (T_g) sont utiles pour comprendre la stabilité et les conditions de conservation d'un produit lyophilisé et peuvent être identifiées à l'aide d'une analyse calorimétrique différentielle (DSC).

Ces données garantiront l'adéquation du cycle avec le produit. Elles sont également utiles pour le contrôle de la qualité et lors d'une demande d'approbation réglementaire.

7. N'importe quelle pompe à vide fera l'affaire

« J'utiliserai la pompe à vide que j'ai dans le laboratoire et qui fonctionne très bien. »

« Je connecterai simplement le dessiccateur à notre système d'aspiration interne. »

« Qu'est-ce que la fonction injection de gaz ? »

La lyophilisation fonctionne généralement à une pression très basse (vide élevé). La plupart des pompes que l'on trouve dans les laboratoires (système d'aspirateur central, pompe monocellulaire ou pompe à diaphragme) ne sont pas adaptées à la lyophilisation, car elles sont incapables d'obtenir le niveau de vide requis ou d'être efficaces à ce niveau. Comme indiqué dans le tableau 1 (page 8), le système doit obtenir un vide inférieur à la pression de vapeur de la température du produit congelé de sorte que le processus de sublimation puisse commencer.

Généralement, pour les applications de lyophilisation, on utilise une pompe à palettes à deux étages et à bain d'huile. Le vide effectivement réalisable par la pompe avoisine généralement $<1 \mu\text{bar}$ et fournit presque 100 % de performances en termes de vitesse de pompage parmi la plage de mesure typique des exigences de la lyophilisation en matière de vide. Si le système de lyophilisation est correctement paramétré, le condenseur bloquera toutes les vapeurs condensables et la pompe sera l'élément déclencheur. Le système de contrôle du lyophilisateur maintiendra le vide défini lors des fluctuations de vide mineures en contrôlant la pompe et les purges de gaz.



Figure 8 : Pompes à vide. Gauche : pompe à vide rotative Oerlikon Leybold. Droite : pompe à vide sèche BOC.

Dans toutes les applications, il est préférable de placer la pompe le plus près possible de l'endroit où le vide doit être effectué. Les petits tubes alésés de grande longueur diminuent considérablement les performances de la pompe à vide.

La technologie de la pompe à vide par voie sèche s'est améliorée ces dernières années et son prix est devenu plus abordable. Les pompes à vide sèches requièrent moins d'entretien puisqu'elles ne comportent pas d'huile à changer. D'autre part, certains systèmes sont plus tolérants aux vapeurs agressives, aux liquides et aux particules. Bien que le vide final ne soit pas à la hauteur des pompes à bain d'huile lubrifiées, les caractéristiques en termes de vitesse de pompage ont été améliorées et de nombreuses applications de lyophilisation utilisent à présent des pompes à vide sèches.

Injection de gaz ?

La soupape « Injection de gaz » à deux positions (marche/arrêt) permet d'injecter une petite quantité d'air lors du stade de compression finale de la pompe. La tolérance de la pompe au pompage de toute vapeur d'eau n'ayant pas été condensée est ainsi accrue. Cela augmente également la température de fonctionnement de la pompe qui a pour effet de dégazer et de nettoyer l'huile de toute contamination aux solvants. Il est recommandé de procéder à une injection de gaz pendant 10-15 minutes avant d'éteindre l'appareil après un processus de lyophilisation. N'oubliez pas d'arrêter l'injection de gaz, car un entraînement de fluide au niveau de l'échappement se produit à une vitesse significative, ce qui pourrait éventuellement vider la pompe de son huile et l'exposer à des dommages.

L'entretien d'une pompe à vide est l'une des tâches quotidiennes les plus importantes que les utilisateurs peuvent effectuer facilement afin de garantir les performances à long terme de l'intégralité du système de lyophilisation.

8. Les flacons peuvent être remplis jusqu'à n'importe quelle hauteur

« Ce cycle ayant été optimisé pour ce produit et cette machine, le choix du contenant importe peu. »

« En remplissant les flacons jusqu'à leur hauteur maximale j'optimise le volume du lot. »

La taille du contenant et la hauteur de remplissage ont un impact sur la technique de lyophilisation. Il est donc faux de penser que le volume de remplissage ou la taille du flacon peuvent être modifiés sans que cela n'ait de répercussions.

Le produit est lyophilisé du haut vers le bas. Pendant ce processus une couche de produit asséché se forme progressivement autour du reste du produit congelé. Cette couche sèche constitue un obstacle croissant pour les vapeurs d'eau sublimée qui essaient de s'échapper du produit. Plus la couche sèche est épaisse, plus il est difficile pour la vapeur de s'échapper. La dessiccation sera plus longue, l'effet du refroidissement par sublimation (voir équilibrage de la chaleur et de la pression, page 11) diminuera et la température du produit augmentera. Dans certains cas, un affaissement risque de se produire et, dans les cas les plus graves, la vitesse de séchage continuera à décroître et le processus sera de plus en plus inefficace, et il est possible qu'il s'arrête complètement.

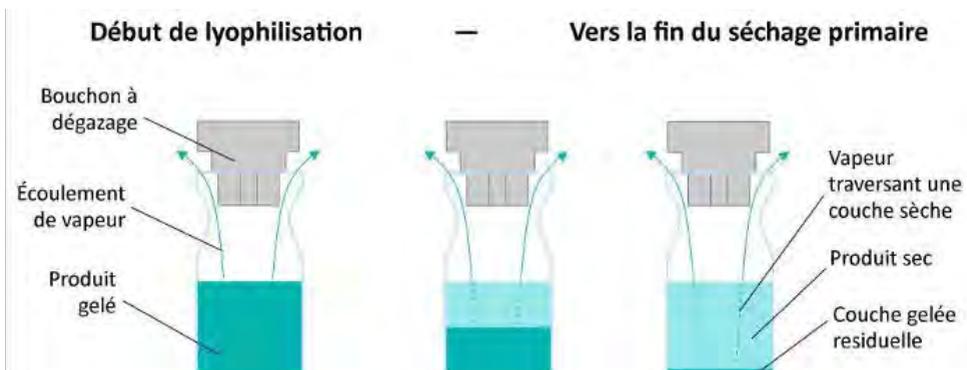


Figure 9 : Augmentation de la couche de matière séchée au fur et à mesure que la dessiccation progresse

Lorsque les conditions le permettent, le niveau de remplissage maximal du produit doit avoisiner 12-15 mm, que le produit soit conditionné dans des flacons ou en vrac.

Un flacon plus grand (large) contient le même volume de produit au final. En offrant au produit une surface plus large et moins profonde, sa lyophilisation sera plus rapide. À l'inverse, un contenant plus étroit ralentira la lyophilisation du produit même si le volume de remplissage est identique. Les variations de la vitesse de sublimation ont un impact sur la température du produit et doivent être prises en compte durant le cycle.



Figure 10 : De droite à gauche : flacons DIN2, DIN6, DIN20 et DIN50 d'une contenance de 2 ml chacun

Principes de base de la lyophilisation : Quelles sont les températures critiques ?

La « température critique » désigne le point auquel un changement clé survient dans le produit. Cela comprend le point eutectique, le point d'affaissement, les transitions vitreuses et le point de congélation.

La congélation désigne le point auquel un liquide se solidifie et n'est pas nécessairement identique au point de fusion. La congélation est un processus aléatoire qui se produit généralement de manière inégale dans un même lot, notamment lorsqu'il s'agit de produits pharmaceutiques hautement filtrés. Il est essentiel de s'assurer que l'ensemble du lot est parfaitement solidifié pour que la lyophilisation puisse être effectuée.

Le point eutectique (T_{eu}) désigne la température à laquelle une formulation cristalline fond. Le mélange eutectique intervient de manière soudaine et spectaculaire et peut donc être facilement détecté. Toutefois, rares sont les solides purement cristallins.

Dans les produits plus complexes, la structure congelée s'effondre de manière progressive sur une gamme de températures. L'affaissement (T_c) désigne le point auquel la structure s'affaisse entraînant la transformation du produit à l'état liquide ou partiellement liquide. L'affaissement peut entraîner de nombreuses défaillances du système y compris une diminution d'activité et de stabilité et une mauvaise reconstitution et peut compliquer la dessiccation du produit au niveau requis.

La température de la transition vitreuse (T_g') désigne le point auquel un solide amorphe passe de l'état cassant à un état plus mobile, une structure vitreuse. Ce point peut être très largement inférieur à la température d'affaissement. Tandis que l'affaissement est toujours un événement important, certains produits peuvent être lyophilisés en toute sécurité à une température supérieure à la transition vitreuse. Toutefois, lorsque des défaillances du processus surviennent, elles ne sont pas toujours perceptibles c'est pourquoi il est important de déterminer les caractéristiques de chaque produit avant le processus et de les tester juste après.



*Figure 11 : Différentes défailances du processus.
Sens horaire à partir du bas :
formation de croûtes et rétractation du produit ;
ablation ; affaissement ;
ébullition et affaissement ;
rétractation*

9. Plus je réduis l'espace entre mes étagères, plus je peux mettre de produits

« J'ai des flacons d'une contenance de 10 ml qui mesurent 45 mm de haut, plus un bouchon de 8 mm, soit une hauteur totale de 53 mm. Si l'espacement des étagères est de 55 mm dans le lyophilisateur, la capacité par lot sera optimisée. »

L'espacement des étagères est calculé notamment pour savoir si les produits pourront être facilement entreposés sur les étagères, mais aussi pour savoir s'il y aura suffisamment d'espace au-dessus du récipient de dessiccation pour laisser la vapeur s'échapper librement. La vapeur peut s'échapper du contenant à un débit important et si l'espace au-dessus des contenants est insuffisant pour que la vapeur puisse s'échapper, il est possible de créer des conditions de dessiccation localisées. La durée de dessiccation des flacons placés au centre d'une étagère peut différer de celle des flacons placés aux extrémités de l'étagère, par exemple.

Diverses formules existent pour définir l'espacement requis entre les étagères. Les dimensions de l'étagère et le type d'épaule du flacon peuvent également être pris en compte lors de recommandations. Dans l'exemple ci-dessus, nos calculs conseillent un espacement de 65 mm. Bien que la dessiccation puisse être effectuée à un espacement moindre, il est probable qu'un cycle plus long soit nécessaire pour réduire les éventuelles charges de vapeur et le risque de dessiccation localisée



Avec des dessiccateurs de production plus grands, il est de plus en plus fréquent d'utiliser des systèmes de chargement/déchargement automatisés. L'espacement entre les étagères doit également s'adapter aux mécanismes de ce type d'équipements.

Figure 12 : Plateaux chargés dans un lyophilisateur avec un espacement suffisant pour l'écoulement de la vapeur

10. Une surcharge du condenseur se produit lorsque le lot est trop volumineux

« Pourquoi le condenseur est-il en surcharge ou court-circuité lorsque nous traitons une capacité nettement inférieure à sa capacité totale ? »

« L'huile de ma pompe à vide a un aspect laiteux. »

Comme la quantité totale de solvant du lot, la vitesse à laquelle la vapeur est générée peut entraîner une surcharge.

Si la quantité de vapeur excède la quantité que le condenseur peut accueillir, la vapeur contournera le condenseur et s'échappera via la pompe à vide. Il s'agit d'une surcharge du condenseur qui peut entraîner la condensation de la vapeur dans la pompe. Outre l'endommagement de la pompe, cela signale un problème au niveau de l'étape du processus ou du processus lui-même.



Figure 13 : Retrait de la glace du condenseur

Les performances des condenseurs des lyophilisateurs sont pour la plupart données comme une capacité totale pour une épaisseur de glace spécifique et une vitesse de dépôt sur 24 heures. Ces chiffres sont souvent cités à titre de comparaison avec les autres systèmes et il est important de noter que ces deux mesures reposent sur plusieurs paramètres standardisés qui ne sont pas nécessairement applicables à une situation réelle.

Toutefois, la vapeur ne pourra pas s'échapper à une vitesse régulière tout au long du cycle. La dessiccation est souvent plus rapide au début de la dessiccation primaire lorsque la résistance est moindre pour la migration de la vapeur (voir figure 9, page 17). Même lorsque les performances d'un condenseur correspondent aux exigences moyennes sur 24 ou 48 heures, il est possible que la majeure partie de la vapeur soit générée au début du processus dans des quantités excédant la capacité d'accueil du condenseur. Le condenseur sera alors en surcharge ou court-circuité.

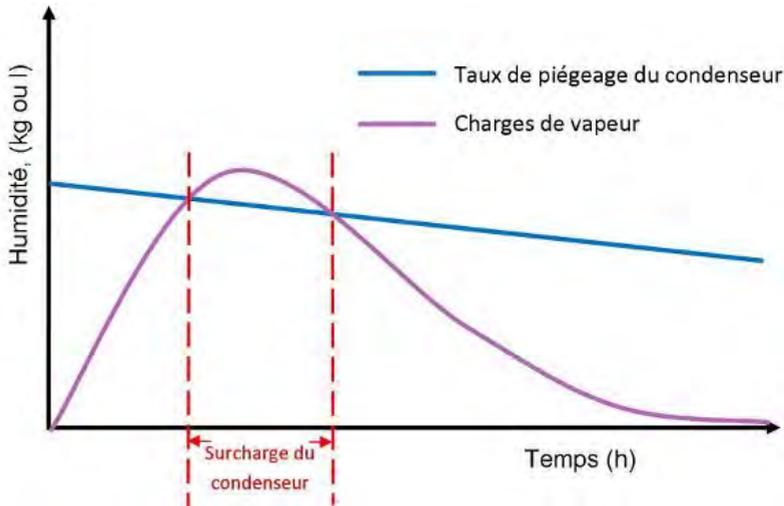


Figure 14 : Capacité d'accueil et charge de vapeur du condenseur

Les facteurs comme la température de fonctionnement, le type de contenants et la taille du lot peuvent tous avoir un impact sur la vitesse de génération de la vapeur.

L'application d'une quantité d'énergie excessive au début du processus de dessiccation peut entraîner une forte génération de vapeur qui en retour peut endommager la pompe à vide et entraîner la hausse de la température du condenseur lorsqu'il essaie de gérer la condensation d'une quantité trop importante de vapeur. Il est nécessaire de prendre ce facteur en considération lors de la sélection entre un appareil de paillasse ou de production. Définir correctement la capacité du condenseur et la température de fonctionnement est important pour une fiabilité sur le long terme, cela afin d'être certain que le solvant condensera.

11. Un produit plus sec (taux d'humidité résiduel faible), est toujours préférable.

« Une humidité finale du contenu égale à zéro confèrera au produit une excellente durée de conservation. »

La lyophilisation vise à augmenter la stabilité d'un produit en réduisant l'humidité du contenu. Cependant, c'est une erreur de penser qu'un produit plus asséché est toujours préférable.

En réalité, de nombreux produits peuvent être endommagés s'ils ont subi une dessiccation excessive. Les produits biologiques comme les cellules, les protéines et les vaccins nécessitent généralement une humidité plus élevée qu'un simple produit chimique, mais l'humidité finale cible du contenu dépend des caractéristiques de chaque produit et chaque formulation. Des études doivent être faites en matière de stabilité afin de définir le taux d'humidité idéal du contenu.

L'humidité générale du contenu est une mesure importante, mais en pratique l'eau peut être présente sous différentes

formes: libre, absorbée, liée chimiquement, zones d'hydratation (exemple des protéines), eau de cristallisation, dont la plupart sont directement liées à l'activité ou la stabilité du produit en question.

Détermination de l'humidité

Il existe plusieurs méthodes distinctes pour déterminer l'humidité. Ces méthodes mesurent l'eau de manière différente et nous recommandons d'utiliser plusieurs d'entre elles notamment pendant la phase de développement et les essais. Jusqu'à il y a peu, les seules méthodes de détection de l'humidité que nous avions à notre disposition étaient destructives. Les analyses sur le long terme ou à grande échelle étaient impossibles et les variations de l'humidité finale résultaient d'estimations. Mais, à l'heure actuelle, les nouvelles techniques comme l'analyse de l'espace de tête par la « spectroscopie à modulation de fréquence » (SMF, selon Lighthouse Instruments)



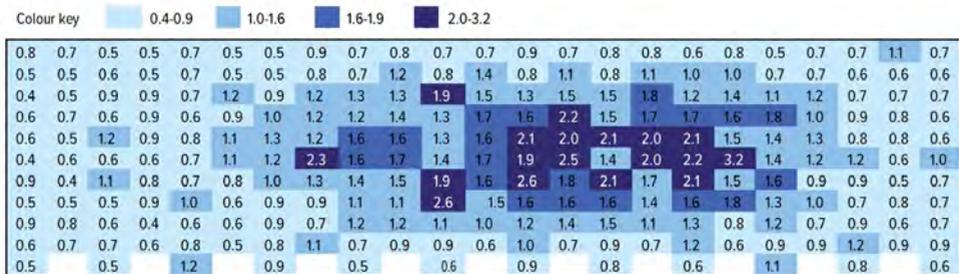
Figure 15 : Titration Karl Fischer, une technique courante, mais destructive pour analyser l'humidité

offrent une analyse rapide et non destructive. Des lots entiers peuvent être analysés très rapidement. Ainsi, les variations de l'humidité peuvent être étudiées précisément pour dresser la liste des variations dans une chambre de lyophilisation ou sur une étagère ou pour surveiller la qualité de l'intégralité des lots.

Il est également important de noter que la dessiccation secondaire est un processus de plus en plus lent et afin de diminuer l'humidité de 1 ou 2 % en plus, on prolonge le temps de traitement de plusieurs heures. Il est impossible d'obtenir un produit sans aucune humidité. Un équilibre doit être trouvé entre la stabilité du produit et la faisabilité.



Figure 16 : La spectroscopie à modulation de fréquence est une technique permettant une analyse non destructive à grande échelle. Ci-dessous : cartographie des degrés d'humidité finale sur une étagère utilisant la spectroscopie à modulation de fréquence



12. L'équipement de lyophilisation ne nécessite aucune maintenance

« Personne n'a jamais entretenu mon lyophilisateur. »

L'équipement de lyophilisation est très complexe. Même les systèmes les plus simples fonctionnent à des températures aussi bien très basses qu'élevées ainsi qu'à des pressions négatives et positives. La modification de la qualité du lot, la dégradation des caractéristiques de fonctionnement et les alarmes de systèmes indiquent qu'une maintenance est requise.



Figure 17 : Entretien d'un lyophilisateur pour la production

Une défaillance du système de réfrigération peut ralentir le refroidissement de l'étagère et/ou du condenseur ou les empêcher d'atteindre une température suffisamment basse. La quantité de fluide frigorigène dans le système est importante, car une surcharge comme une insuffisance peuvent entraîner un dysfonctionnement du système. D'autres problèmes peuvent également survenir, comme de l'humidité, une pollution de l'air et des défaillances mécaniques. Conformément à la réglementation européenne, seuls les ingénieurs qualifiés sont autorisés à résoudre les problèmes de réfrigération.

Comme un système de vide, un lyophilisateur est un appareil complexe comportant de nombreuses soupapes, rondelles, joints au niveau desquels des fuites peuvent apparaître.

Outre la perte d'aspiration, de l'humidité peut s'installer et l'air de la chambre peut être contaminé. Cependant, la principale cause de perte d'aspiration provient d'une défaillance de la pompe à vide, un problème relativement facile à régler.

Les systèmes de contrôle, NEP (nettoyage en place)/SEP (stérilisation en place) et les instruments peuvent également développer des défauts qui entraîneraient le dysfonctionnement, voire la panne, du lyophilisateur.

Remettre en marche un ancien système

Les systèmes de réfrigération comme les lyophilisateurs fonctionnent correctement lorsqu'ils sont utilisés régulièrement, car les fluides frigorigènes et les lubrifiants du système vont se mélanger et se figer s'ils ne servent pas pendant quelques mois. Lors de la remise en marche d'un ancien système mis de côté ou lors de l'achat d'un appareil d'occasion, il est important de prendre en compte le fait qu'il ne va pas uniquement s'agir de rallumer le système et de le réutiliser comme avant. Les lyophilisateurs doivent toujours être stockés à la verticale et ne jamais être inclinés ou stockés à l'horizontale.

Tout dépannage sur n'importe quel type de machine représente une immobilisation. Une maintenance régulière est la meilleure manière de s'assurer que le système continue de fonctionner correctement malgré un court temps d'arrêt.

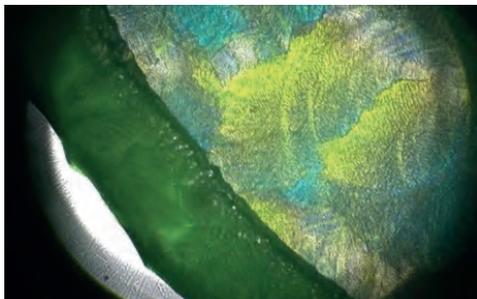
À propos de Biopharma Technologies France



BTF est une société française entièrement dédiée à la lyophilisation, l'évaporation et la chromatographie SFC. Elle a un caractère unique sur le territoire français de présenter à la fois une gamme de services experts, des formations scientifiques, les machines des leaders technologiques du marché et la connaissance SAV acquise chez les fabricants.

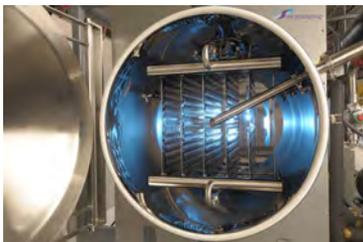
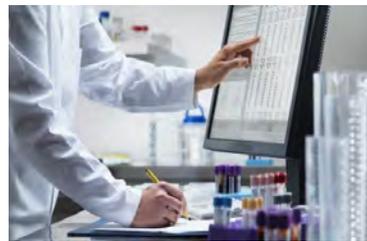
Nous fournissons les équipements qui proviennent de fabricants internationaux réputés pour la qualité de leurs produits. BTF distribue les lyophilisateurs de SP Scientific et de Cuddon, les évaporateurs de Genevac des solutions de séparation de Sepiatec et doseuses de poudre volumétrique de Kinematics & Controls Corporation. Les systèmes sont communément utilisés dans de nombreuses applications, comprenant les secteurs pharmaceutique, de la biotechnologie et de l'agroalimentaire. Ces équipements sont dotés de systèmes de contrôle élaborés qui apportent une flexibilité suffisante pour entreprendre n'importe quel projet de la R&D à la production.

Nous sommes fiers de ne pas proposer de vente par catalogue. La clé de notre réussite réside dans nos années d'expérience dans l'industrie manufacturière et nos connaissances approfondies concernant les équipements que nous proposons. Notre équipe compte des techniciens qualifiés, et nous avons tissé au fil des années des liens solides avec nos fournisseurs afin qu'un service après-vente vous soit apporté pour garantir le meilleur rendement de vos appareils.



BTF fait partie du Biopharma Group et propose également l'équipement d'analyses pré & post lyophilisation et des prestations de lyophilisation. Biopharma Group aide les clients à trouver des solutions pour leurs projets. Le laboratoire de lyophilisation (en Winchester, UK) utilise une gamme d'instruments et de techniques permettant de caractériser les produits en termes de paramètres de lyophilisation. La compréhension du comportement d'un produit avant, pendant et après la lyophilisation permet de garantir le développement de cycles conçus en fonction des besoins spécifiques de chaque produit afin d'en faire des produits efficaces, sûrs, robustes et reproductibles.

Biopharma Group est fort de plusieurs dizaines d'années d'expérience dans l'application de tous les aspects de la technologie de lyophilisation et est parvenu à traiter plus de 2000 substances différentes pour le compte de nos clients. Conjointement avec nos connaissances en matière de lyophilisateurs à l'échelle préindustrielle et industrielle, nous proposons un service complet unique qui couvre tous les aspects de la lyophilisation de la pré-formulation à la production grandeur nature.



Autres brochures

Ces livrets d'introduction sont conçus pour être une référence utile pour toute personne nouvelle dans les domaines. Pour télécharger des copies de ces autres guides d'information, veuillez utiliser ces liens:

Pour demander un exemplaire, adressez votre demande à :
info@biopharmatech.fr

Introduction à la Lyophilisation


biopharma technologies france
Introduction à la
Lyophilisation



Introduction à l'évaporation


biopharma technologies france
Introduction à
l'évaporation



Introduction au Dosage Volumétrique de Poudres


biopharma technologies france
Introduction au
Dosage Volumétrique de
Poudres





biopharma technologies france

www.biopharmatech.fr

Numéro vert : 0805 101 6742

info@biopharmatech.fr