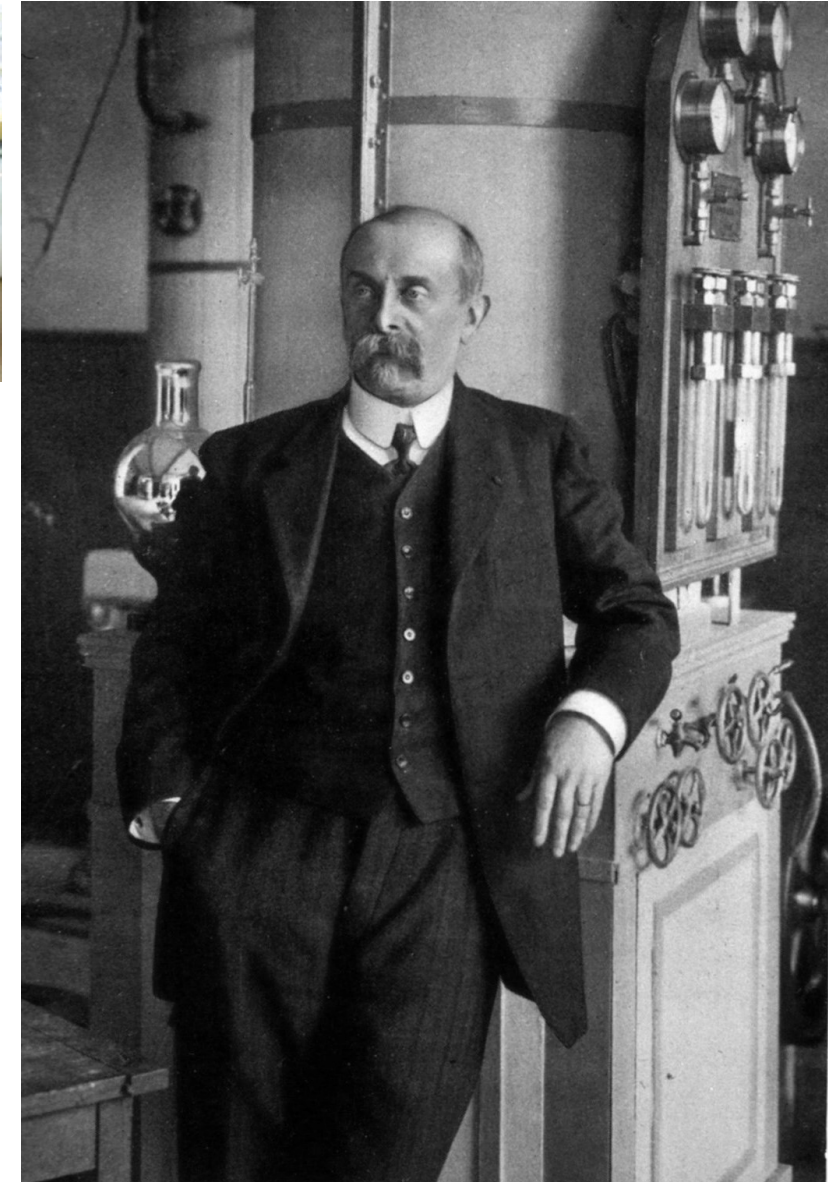
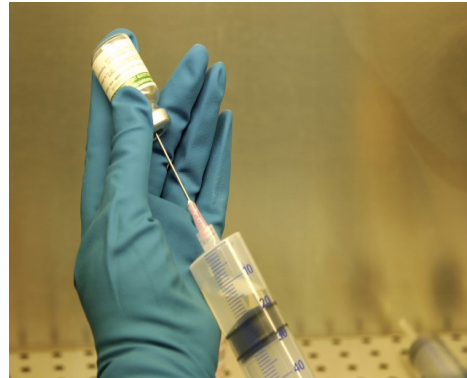
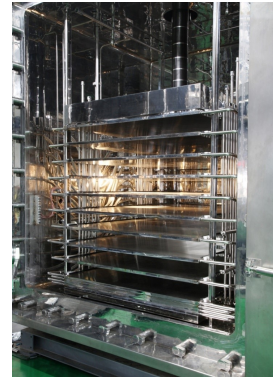


LA LYOPHYLISATION PROCÉDÉ ET MATRISE



Bien que la technique de Cryodessiccation a été utilisée il y a des siècles par les Incas qui séchaient leur viande congelée à la chaleur rayonnante du soleil dans l'atmosphère raréfiée de l'ALTIPLAND. La cryodessiccation est officiellement née en 1906 à PARIS lorsque Arsène d'ARSONVAL et Frédéric BORDAS ont démontré pour la première fois qu'il était possible de sécher un produit délicat à partir de l'état congelé sous baisse pression.

Cependant, il a fallu attendre 1935 pour assister à un développement majeur dans ce domaine lorsque Earl W FLOSDORF et ses collègues ont publié des recherches très importantes sur ce qu'ils ont appelé à l'époque, la lyophilisation.

la lyophilisation (ce nom est dérivé du terme lyophile venant du grec, qui signifie « aime le solvant », décrivant la grande affinité du produit sec à se réhydrater à nouveau).

La lyophilisation malgré sa complexité et son coût reste la méthode de choix pour établir un produit biopharmaceutique stable. un grand nombre des produits biopharmaceutiques au cours des 20 dernières années ont été stabilisés par lyophilisation.



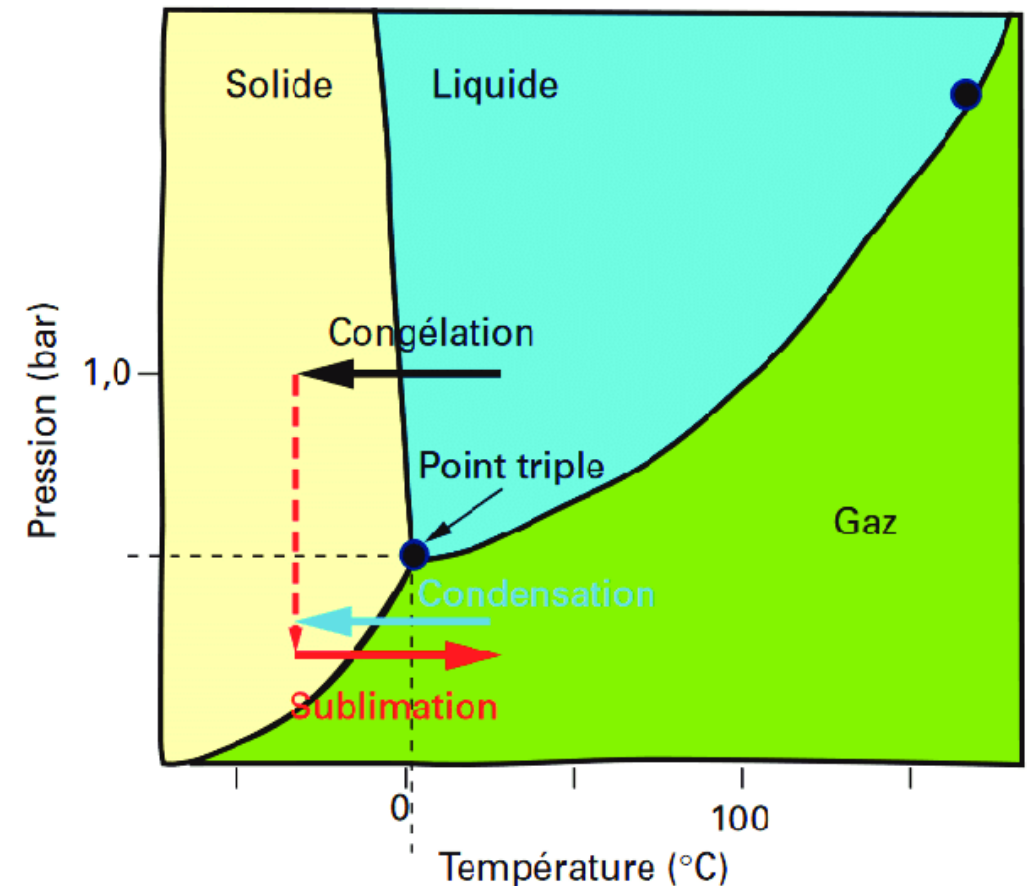
ALTIPAND – Andes Amérique du sud

La lyophilisation est un processus de séchage à basse température permettant de retirer l'eau contenue dans un produit. Cela consiste en trois étapes : la congélation de ce dernier puis sa sublimation et enfin la désorption.

1. La congélation : ou le produit est réfrigères à des températures de l'ordre 5 à -50 °C, l'eau se transforme alors en glace,
2. La sublimation : dessiccation primaire qui consiste à sublimer la glace libre donc sans effet d'ébullition (pas d'eau dans la phase liquide)
3. La désorption : dessiccation secondaire qui permet d'extraire par désorption les molécules d'eau piégées à la surface des produits séchés,

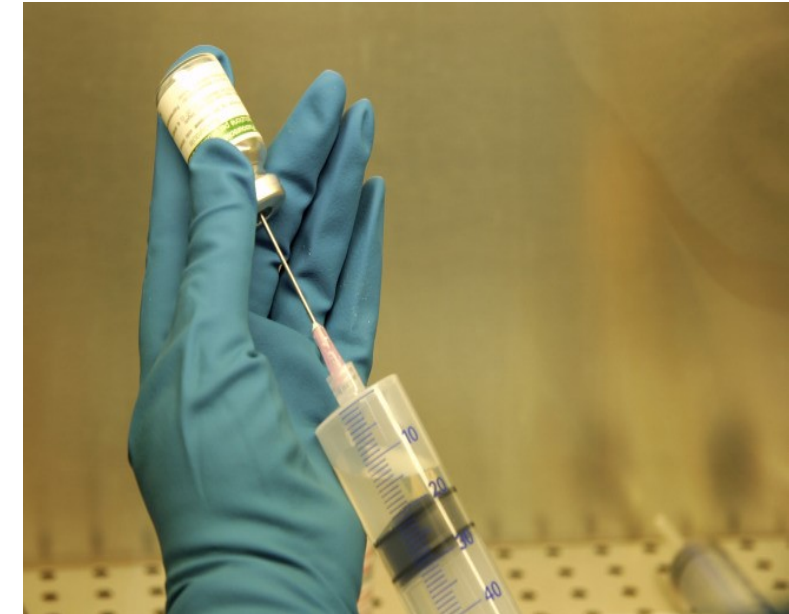
À la fin du cycle le produit ne contient plus que 1% à 5% d'eau, ce qui est extrêmement faible.

Le produit obtenu est appelé lyophilisat. ayant une structure poreuse, il présente une grande affinité pour les solvants aqueux. Cette structure lui permet le plus souvent de se dissoudre facilement par un solvant.



Applications

1. Pharmaceutique et biotechnologie Les sociétés pharmaceutiques utilisent la lyophilisation pour augmenter la durée de conservation des produits, tels que les vaccins et autres injectables.
2. La chimie fine, Les médicaments et les réactifs de laboratoire afin de prolonger la durée de conservation et aider à gérer les propriétés labiles des molécule,
3. Les enzymes thérapeutiques et industrielles et les agents biologique par exemple les protéines et l'ADN ou elle aide à conserver l'activité biologique,



Avantages

Les avantages de cette technique sont les suivantes :

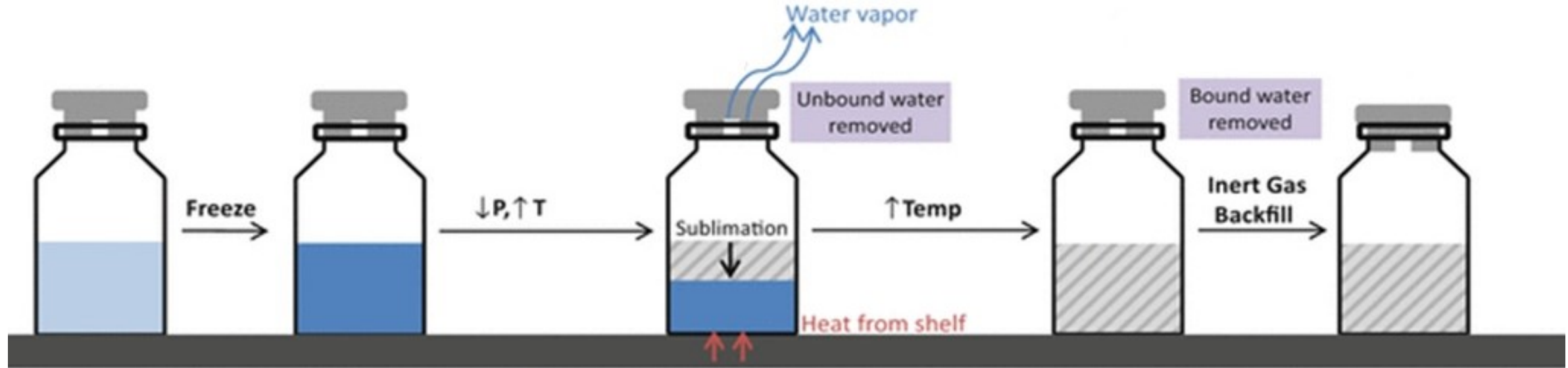
- Amélioration de la stabilité des produits biopharmaceutique très labile en solution et pendant leurs stockage,
- Reconstitution rapide et complète car les lyophilisats ont une très grande surface de contact ce qui est un avantage non négligeable lorsqu'il s'agit des vaccins et des anticorps qu'on doit administrer en urgence et le plus vite possible,
- Les flacons sont bouchés sous vide avec introduction d'un gaz inerte stérile (N₂ filtré par 0,22u) ce qui permet une conservation des produits sensibles à l'oxygène,
- Les produits sont très légers après la lyophilisation ce qui peut réduire les frais de transport,
- Leurs conservation se fait à température standards des magasins de stockage,

Inconvénients

Les Inconvénients de cette technique sont les suivantes :

- Coût élevé de l'investissement et complexité du procédé
- Coût de fonctionnement élevé
- Durée longue du cycle de lyophilisation

ÉTAPES DU PROCESSUS DE LA LYOPHILISATION DANS LE PHARMA 1/3



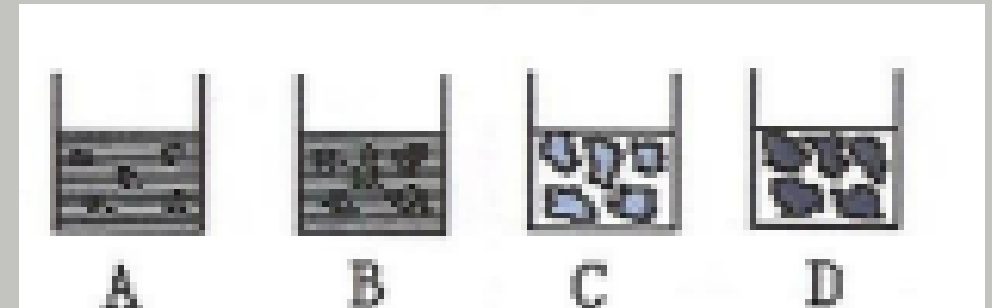
1/ La congélation

2/ La sublimation

3/ La désorption

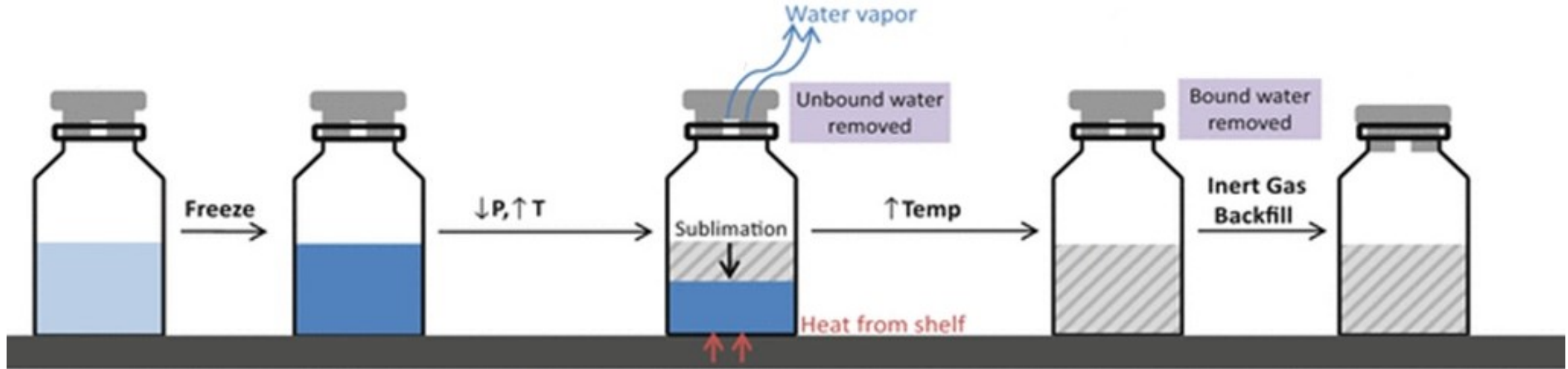
La congélation, également appelée pré-congélation, se produit lorsque l'échantillon est congelé à une température inférieure à son «point eutectique» ou « safe freezing point ». généralement entre -40 à -60 °C. Pendant cette étape, le lyophilisateur fonctionne comme un congélateur.

L'étape de congélation est d'une importance primordiale, car elle détermine la morphologie de la glace ; la forme et de la taille des cristaux alors la distribution et la taille des pores ; Ils influent donc sur le processus de sublimation successif.



La congélation lente produit de gros cristaux et la congélation rapide produit de petits cristaux. Les gros cristaux aideront à avoir un séchage efficace

ÉTAPES DU PROCESSUS DE LA LYOPHILISATION DANS LE PHARMA 2/3



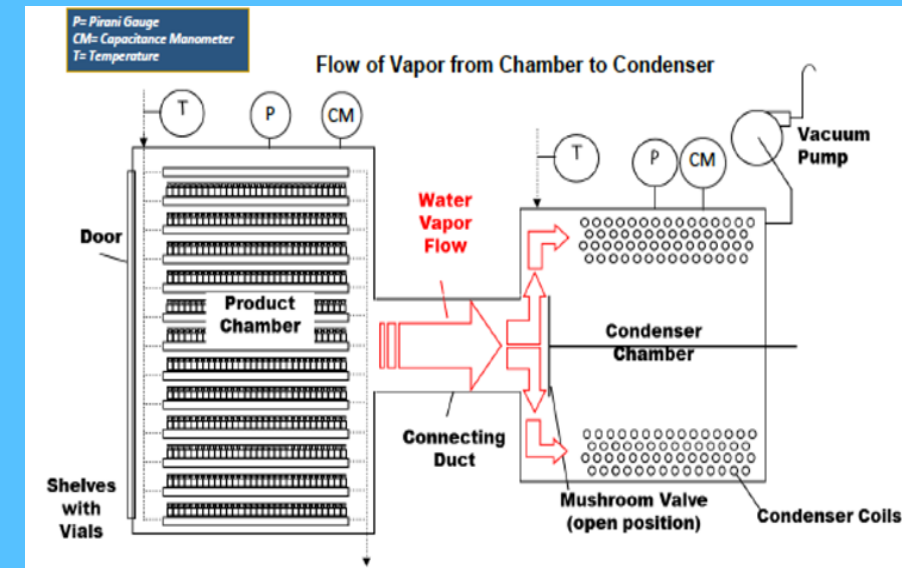
1/ La congélation

2/ La sublimation

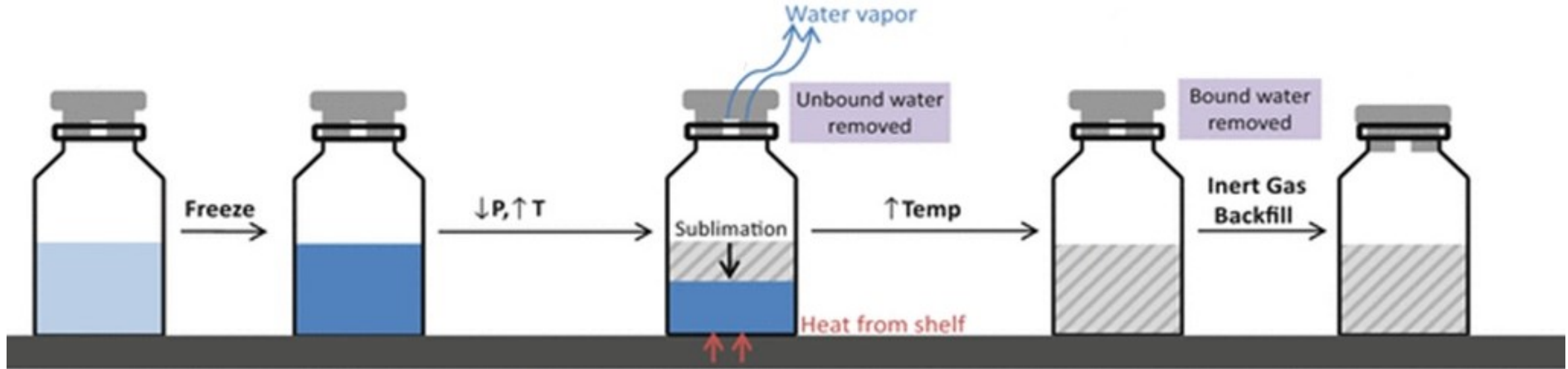
3/ La désorption

Appelé aussi La phase de dessiccation primaire ; c'est là où la glace se sublime (se transforme directement en vapeur). La force motrice de la sublimation est la différence de pression liée à la différence de température entre la surface de glace et la surface de glace du condenseur ; Des différences de température plus importantes signifient des différences de pression plus importantes, ce qui permet un processus plus rapide. L'enceinte sous vide accélère le processus en éliminant les molécules d'air pour permettre aux molécules de vapeur de se déplacer plus facilement, à travers la chambre et dans le condenseur.

les températures des étagères pendant le séchage primaire augmentent progressivement de -40 à $+20$ °C



ÉTAPES DU PROCESSUS DE LA LYOPHILISATION DANS LE PHARMA 3/3



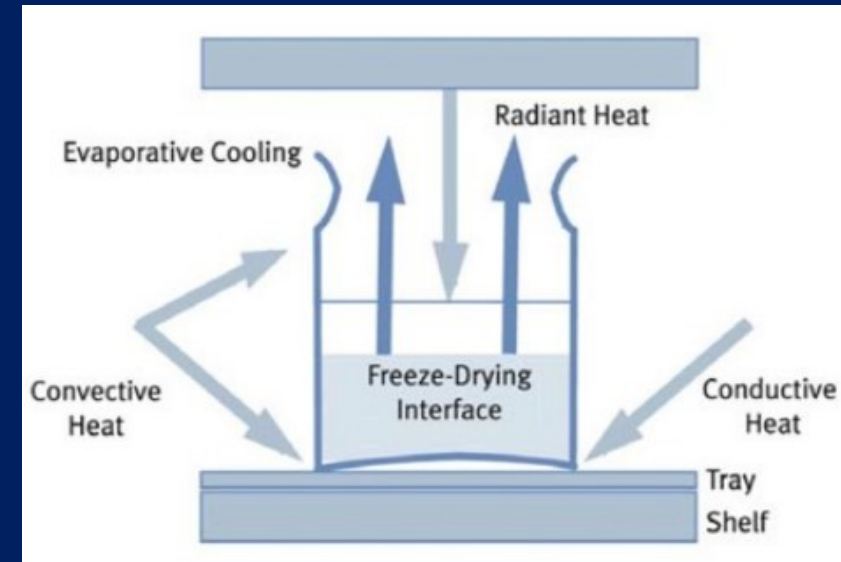
1/ La congélation

2/ La sublimation

3/ La désorption

Appelé aussi La phase de séchage secondaire ; Les produits doivent être conservés à «haute» température pendant une période suffisante pour permettre la désorption complète de l'eau. En parallèle la pompe à vide crée la condition de basse pression nécessaire.

Le séchage secondaire est poursuivi jusqu'à ce que le produit ait une teneur en humidité acceptable pour un stockage à long terme. En général, la teneur en humidité des produits entièrement séchés est entre 0,5% et 3%.



Les installations dans lequel un produit est lyophilisée doit permettre la conductivité thermique, capables d'être complètement scellé aussi capable d'atteindre les basses températures et pressions nécessaires au procédé de lyophilisation ;

Pour achever ces conditions un lyophilisateur doit comprendre les équipements / systèmes suivants ;

1. La chambre
2. Le condenseur
3. Le système de réfrigération
4. Le système de circulation
5. Le système hydraulique
6. Le groupe de pompes à vide
7. Le système pneumatique
8. Les systèmes QP / SIP
9. Le système de contrôle

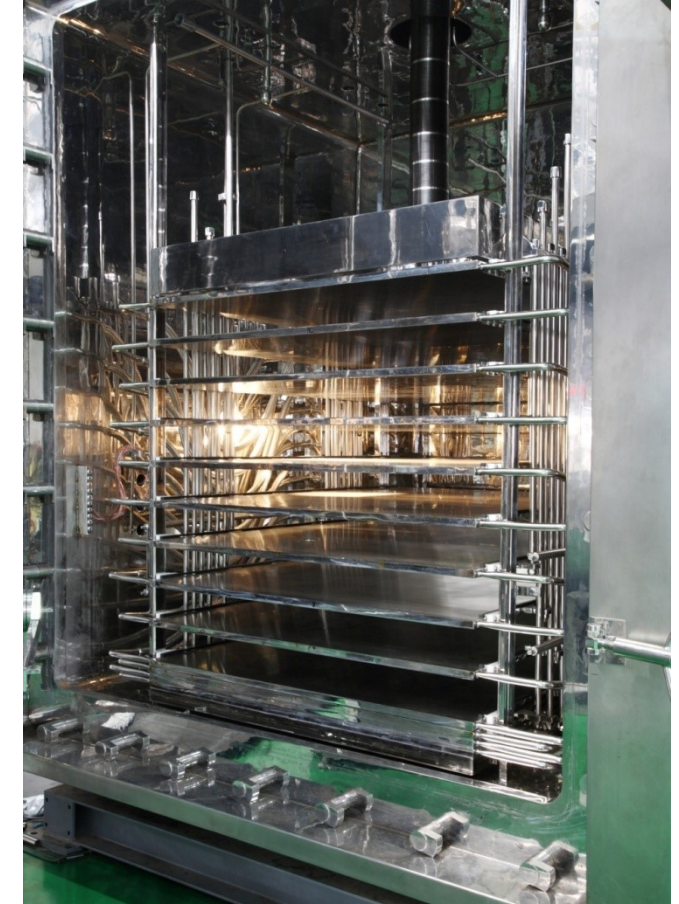




1/ La chambre : Enceinte sous vide, étanche elle contient une étagère ou des étagères. elle peut également être équipée d'un système de bouchage. elle est généralement fabriqué en acier inoxydable,



2/ Les étagères : Un petit lyophilisateur RnD peut n'avoir qu'une seule étagère, mais tous les autres en auront plusieurs. La conception de l'étagère est compliquée en raison de ces nombreuses fonctions. L'étagère agit comme un échangeur de chaleur, refroidissant et chauffant les flacons à travers la circulation de l'huile de silicone.





3/ Le condenseur : aussi appelé piège à froid conçu pour piéger les vapeurs durant la phase de séchage à travers le serpentin refroidi (par l'huile de silicone ou un réfrigérant) qui condense les vapeurs.

Le condenseur peut être situées dans la même chambre que les étagères ou séparé de la chambre, Dou l'appellation « condenseur externe » et « condenseur interne ». La position du condenseur n'affecte pas les performances de piégeage.



4/ Le système de réfrigération : contient un groupe de compresseurs, qui refroidissent le fluide thermique pour refroidir les étagères et le condenseur, Une quantité considérable d'énergie est nécessaire pour ces tâches. Des compresseurs ou parfois de l'azote liquide assurent le refroidissement. Le plus souvent, plusieurs compresseurs sont nécessaires pour remplir deux fonctions,

5/ Le système de circulation : Le processus de lyophilisation nécessite que le produit soit d'abord congelé, puis de l'énergie sous forme de chaleur est appliquée tout le long des phases de séchage. Cet échange d'énergie se fait traditionnellement en faisant circuler un fluide à travers les étagères à une température souhaitée. La température est réglée dans un système d'échange de chaleur externe composé d'échangeurs et d'un réchauffeur électrique. Le fluide sera pompé à basse pression dans un circuit étanche à l'aide des pompes.

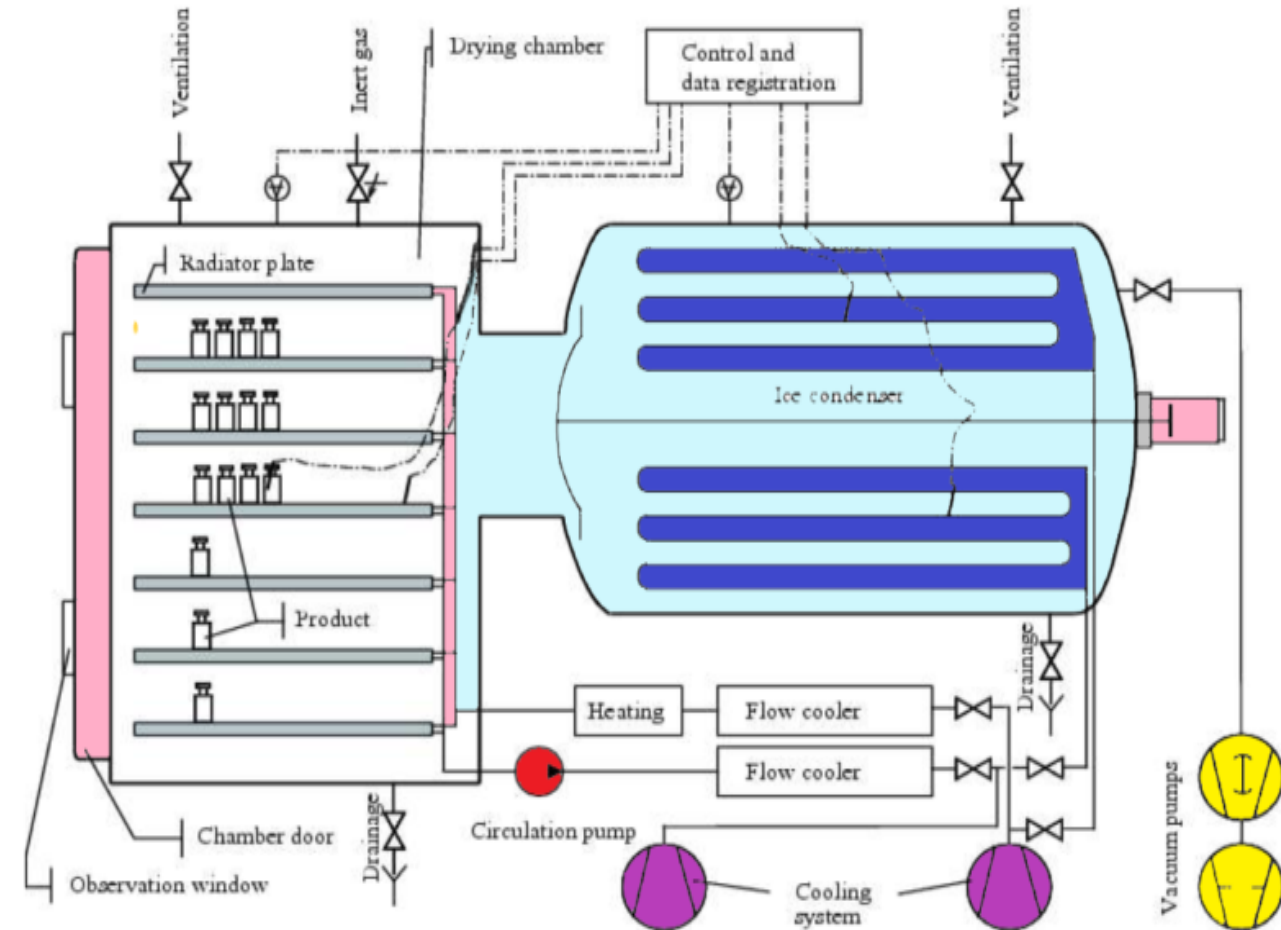
6/ Le système hydraulique : le chargement / déchargement des flacons, le mouvements des étagères le bouchage des flacons et la commande des vannes sont faites en utilisant le système hydraulique.

7/ Le groupe de pompes à vide : contient des pompes à vide et une pompe de surpression pour créer le vide dans la chambre et un condenseur pour évacuer les gaz non condensables.

8/ Le système pneumatique : Commande toutes les vannes automatiques,

9/ Les systèmes CIP / SIP : pour le nettoyage en place et la stérilisation en place,

10/ Le système de contrôle : commandé par le système de PLC et de SCADA



QIP : nettoyage en place de la chambre et du condenseur à l'aide de EPPI,

SIP : Stérilisation en place validée de la chambre et du condenseur à l'aide de la vapeur pure (122°C)

Leak rate test : teste d'étanchiété pour prouver l'intégrité la chambre et du condenseur,

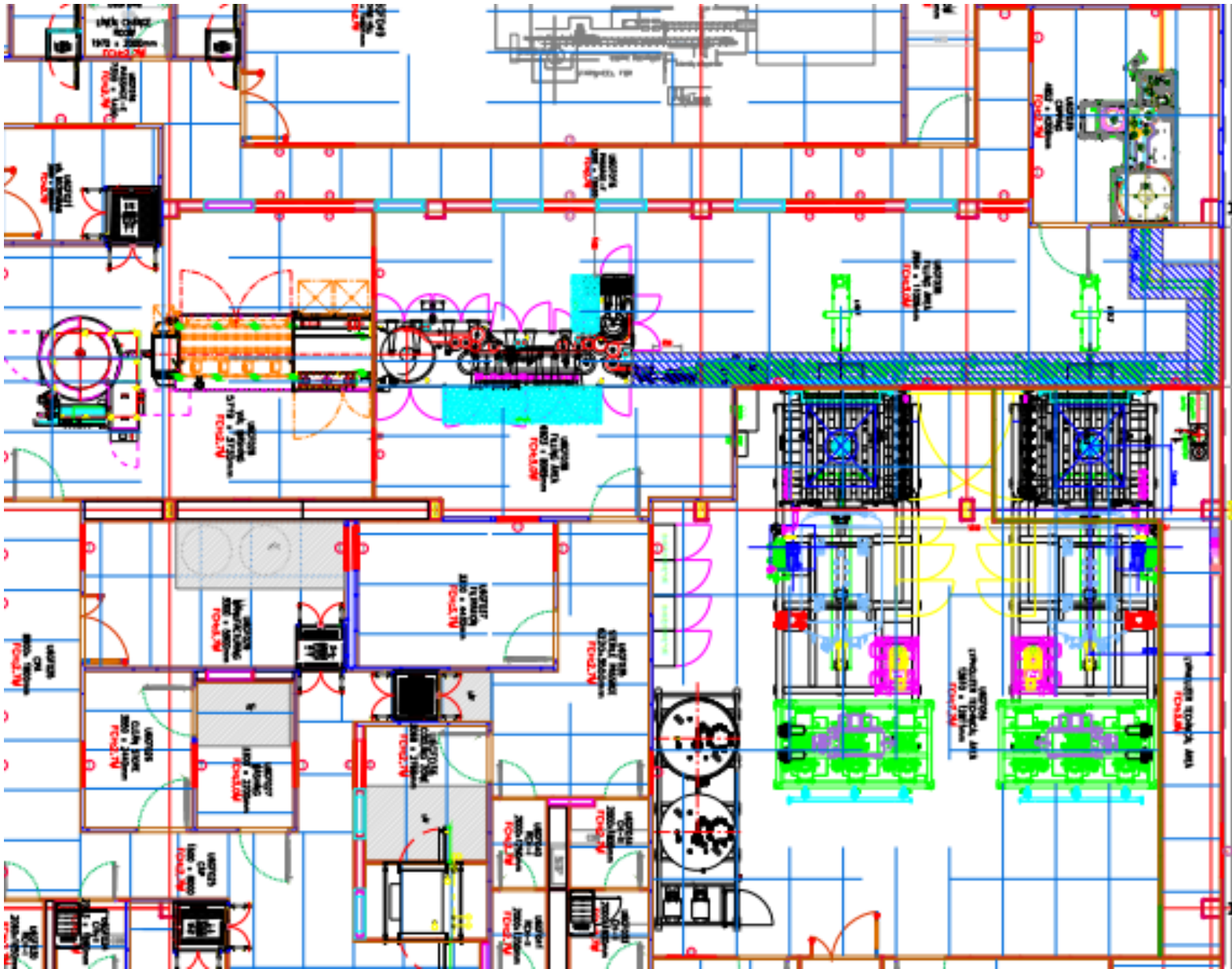
Shelf bellows integrity test : teste d'intégrité des systèmes hydrauliques présents dans la chambre (mouvement des étagères et le déchargement des flacons)

Main valve bellows integrity test : tests d'intégrité de système hydraulique qui permettre l'ouverture / fermeture de la vanne entre la chambre et condenseur,

Filter integrity test : teste d'intégrité du filtre de N₂

Media fill tests : pour vérifier la stérilité de la chambre

Cleaning validation : pour vérifier l'intégrité du nettoyage



" Merci pour votre attention ,,

