

**Journée CODEGEPRA  
21 Novembre 2019**

**La lyophilisation dans l'industrie  
pharmaceutique**

Sébastien TRICHOT  
Sanofi Pasteur

# La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique

---

- La lyophilisation : principes
- Historique
- La technologie actuelle
  - Le process global dans le cadre de vaccins
  - Les sequences du procédé
  - Quelques photos
  - Contrôle du procédé
  - Les limitations
- Le futur
  - La lyophilisation en continu

La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique



# Les principes

# La lyophilisation

## Les grands principes du procédé de lyophilisation

- **Pourquoi lyophiliser ?**
  - **Le rôle du séchage dans la conservation**
  - **Les intérêts de la lyophilisation**
    - Impact limité sur la nature de substances instables (e.g. protéines)
    - Réhydratation rapide du produit obtenu
    - Limitation du développement microbien
    - Forme et aspect bien conservé
- **Comment lyophiliser ?**
  - **Lyophilisation = cryodessiccation → congélation, puis sublimation sous vide**

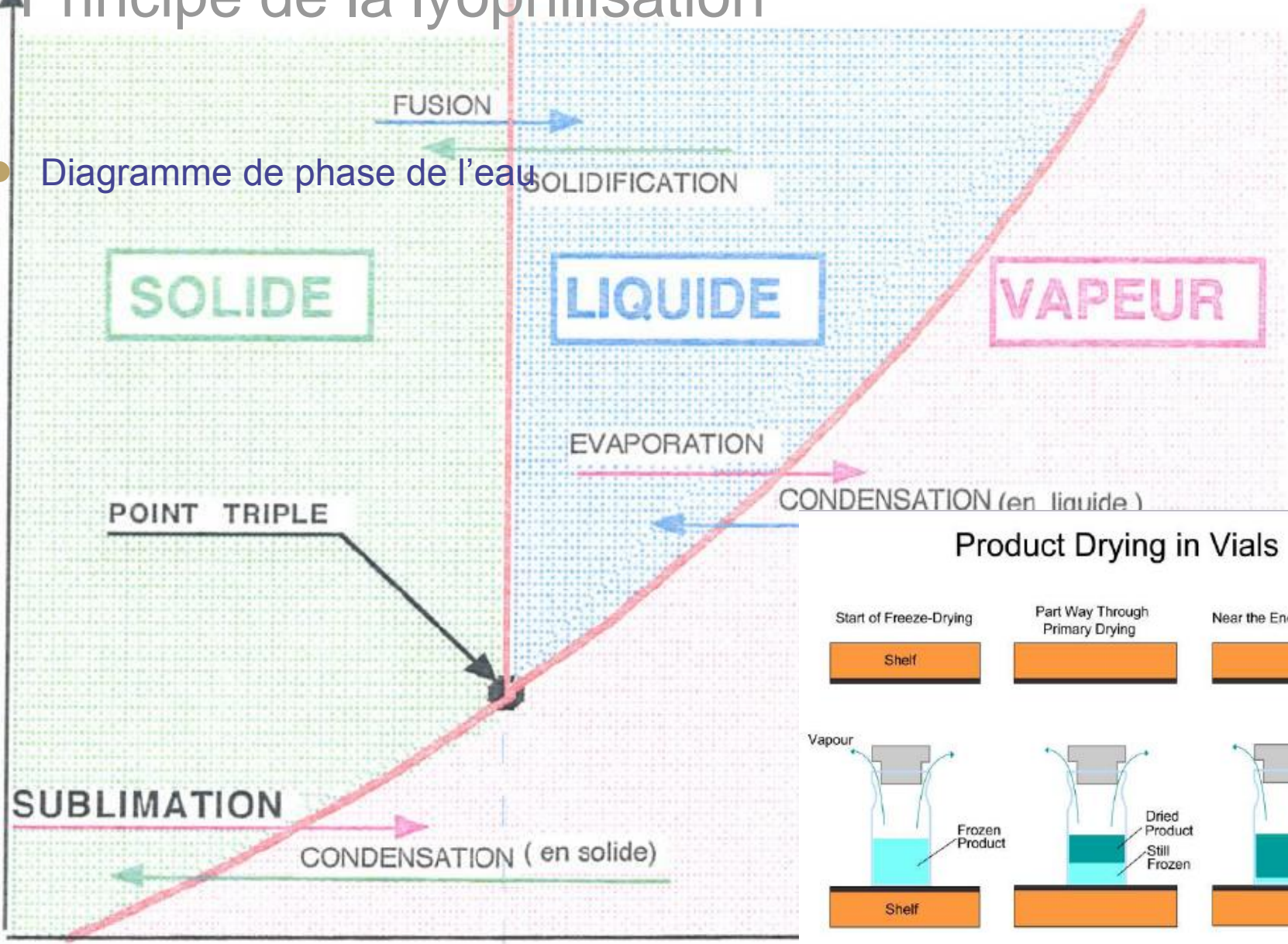
# Principe de la lyophilisation

Pression en mb

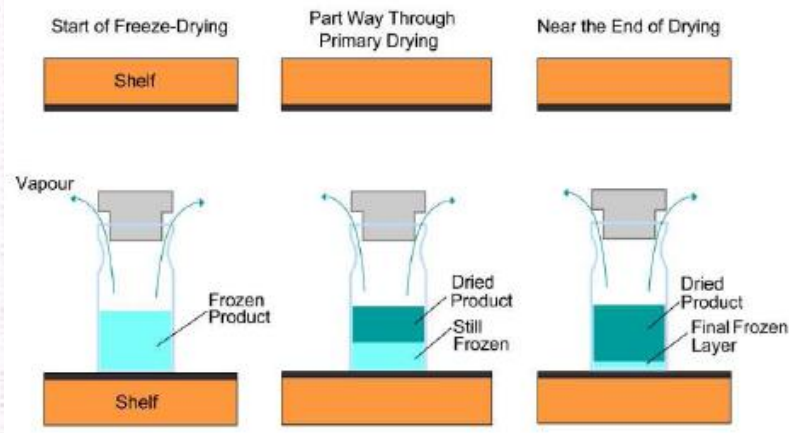
● Diagramme de phase de l'eau

6

0°



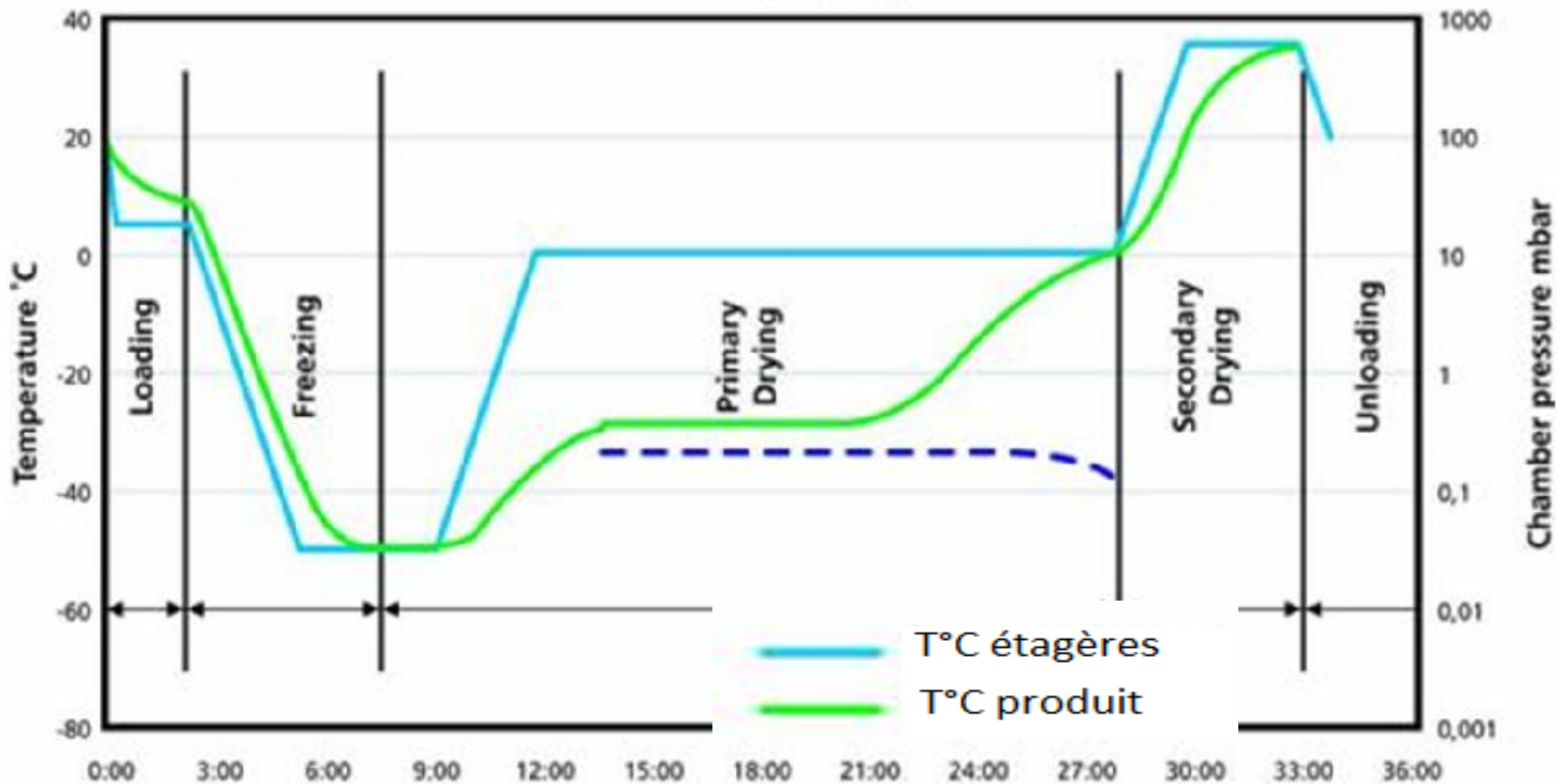
## Product Drying in Vials



Températures en °C

# Rappel du procédé de lyophilisation

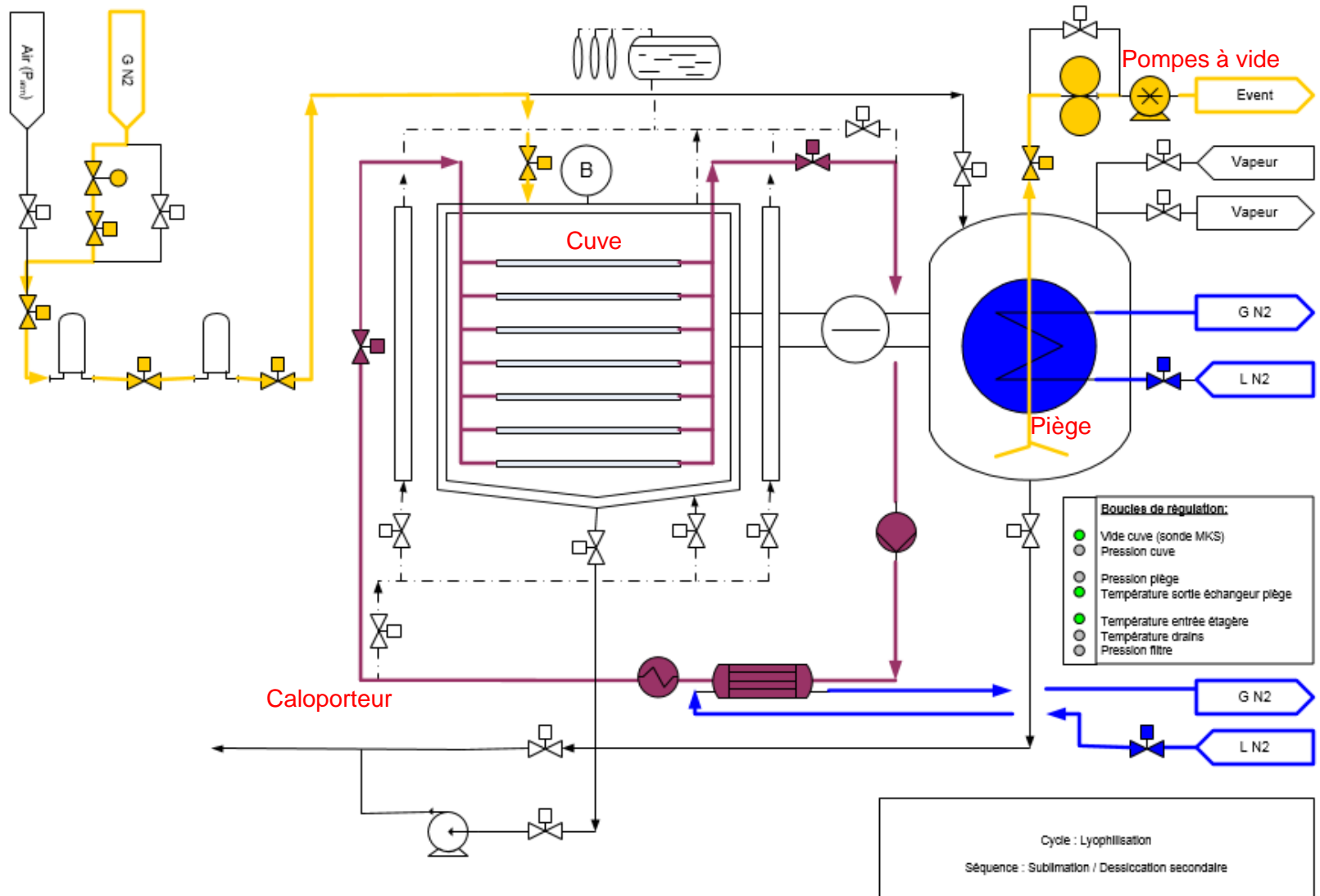
## Courbes de lyophilisation:



Quelques ordres de grandeur dans le cas d'un vaccin

- $T_G$  (transition vitreuse) : - 30°C à - 40°C
- $T^\circ$  congélation # - 40°C à -45°C
- $P^\circ$  sublimation = 50 à 100  $\mu$ bar
- $T^\circ$  sublimation = -20° à -5°C
- $T^\circ$  dessiccation secondaire = 25 à 30°C
- $T^\circ$  piège < - 60°C
- Durée cycle: 18 à 24 heures

# Principaux éléments d'un lyophilisateur



La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique



# Historique



# La lyophilisation

## Historique – La lyophilisation industrielle

- XXème siècle (1906) : Bordas et D'Arsonval décrivent le procédé en laboratoire
- Années 40 : utilisation de la lio dans les procédés alimentaires (café soluble)
- Années 40 – 2<sup>ème</sup> guerre mondiale : la lyophilisation porte les espoirs de la Croix-Rouge
- 1946 : les travaux de Flosdorf prouvent que le procédé permet la conservation de denrées alimentaires dans de bonnes conditions



# La lyophilisation

## Historique – La lyophilisation aujourd'hui

- Dans les années 70, beaucoup pensent que la lyo ne va pas perdurer, notamment à cause de la complexité du procédé et des équipements, mais aussi en raison des coûts élevés liés à la technologie
- Aujourd'hui, c'est un procédé qui a des applications variées dans tous les domaines à des fins de conservation (alimentaire, faune et flore, archéologie...)
- Dans l'industrie pharmaceutique : produits biologiques, anticancéreux, antibiotiques
- Environ 50 à 60% des nouveaux médicaments sont sous forme lyophilisée

La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique

# La technologie actuelle

# Un procédé plus global

## Produit liquide

- Formulation
- Taille de lot
- Stabilité à l'état liquide

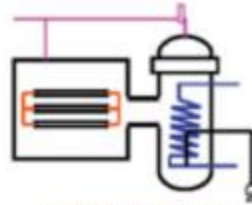
## Articles de conditionnement

- Bouchon
- Flacon
- Capsule

Filtration  
Remplissage



Chargement

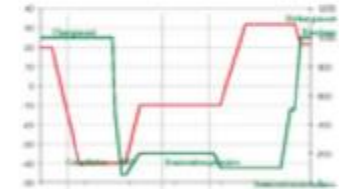
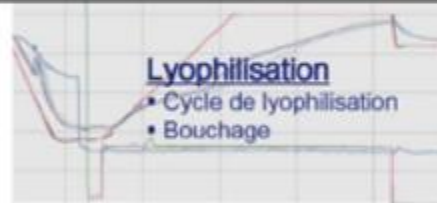


Lyophilisateur

- Conception
- Performance

Préparation lyophilisateur

LRT < WIT < SIP < CIP



Produit lyophilisé

- Attributs qualité



Sertissage

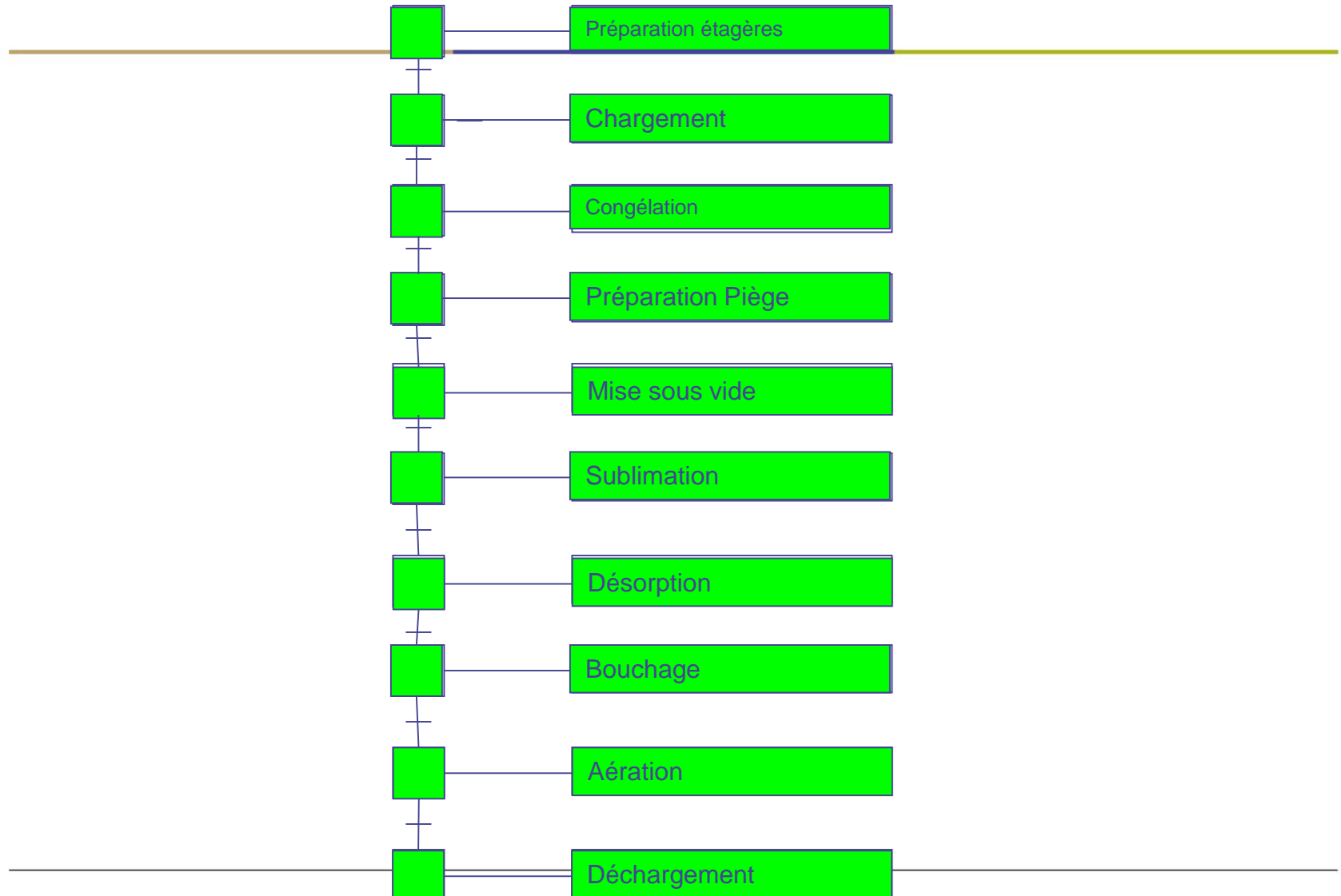
Déchargement

Contrôle du vide

Inspection visuelle

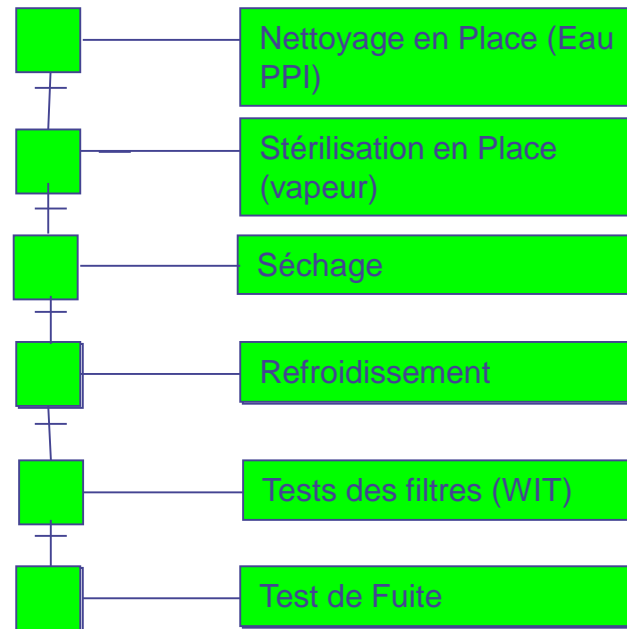
**Qualité finale du produit**

# Les séquences d'un cycle de lyo



# Les séquences des cycles de préparation du lyo

---



# Un Système de chargement/déchargement

---



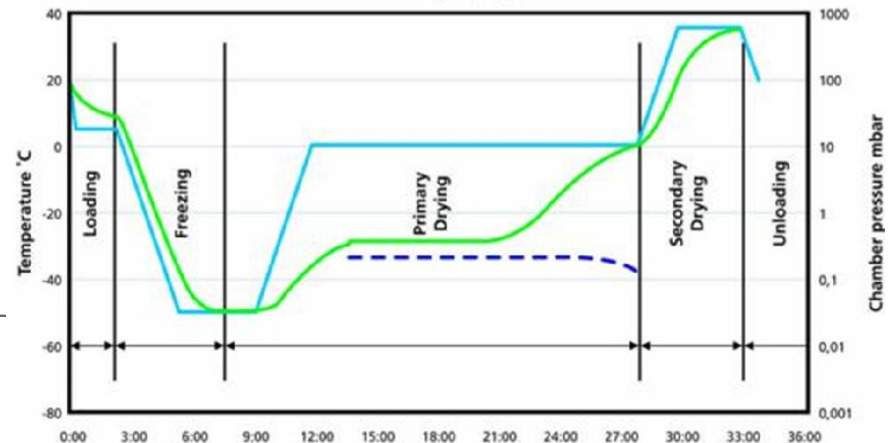
# Un Isolateur – protection produit en phase ouverte





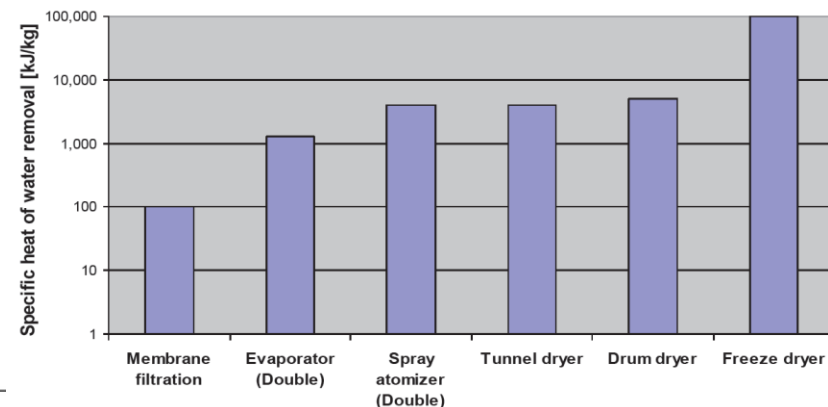
# Le contrôle du procédé

- **Contrôle des paramètres de lyophilisation:**
  - Température étagères
  - Vide
  - Température du piège
- **Températures produits:**
  - ne sont plus contrôlées (aseptie, représentativité ...)
- **Des contrôles indirects peuvent être mis en place:**
  - Ecart mesure de vide technologie capacitance/ sonde de vide à filament
  - Fermeture de la vanne de séparation et mesure du taux de remontée (plus utilisée aujourd'hui)
  - Spectromètre permettant de mesurer les quantités de vapeur d'eau (flux évaporatoire) et permettre de détecter la fin de sublimation et de dessiccation secondaire



# Les limitations de la lyophilisation

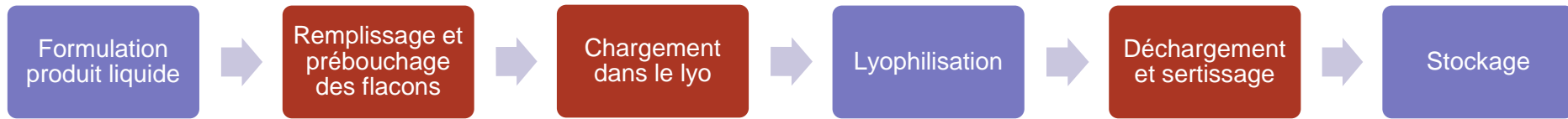
- Procédé hétérogène
  - Nucléation hétérogène
  - Hétérogénéité de température et de pression dans la chambre de lyophilisation
- Procédé batch au milieu d'un procédé continu
  - Equipements sous utilisés
- Risque de contamination (phase ouverte)
  - Flacons prébouchés de la remplisseuse au lyo
  - Flacons bouchés non capsulés jusqu'au sertissage
- Procédé énergivore
  - Nettoyage
  - Stérilisation
  - Barrières thermiques (flacons, front de sublimation)
  - Procédé en lui-même
- Risque industriel
  - Perte d'un lot complet



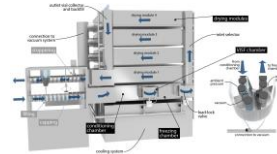
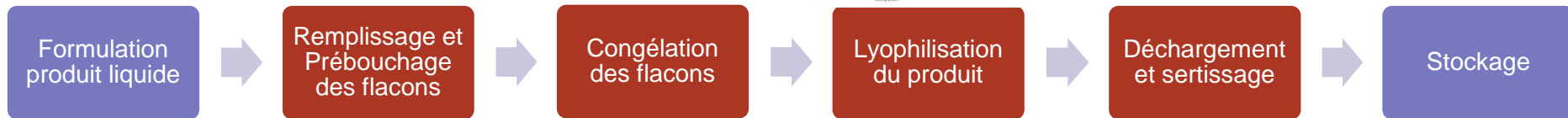
La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique

**Le futur:  
du batch au continu**

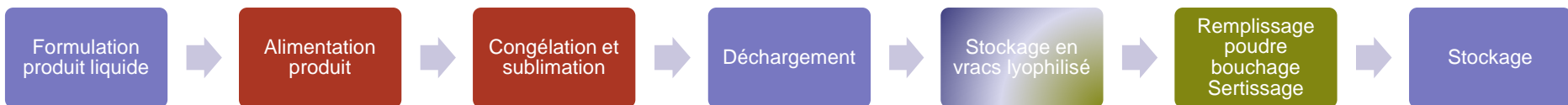
# Les concepts



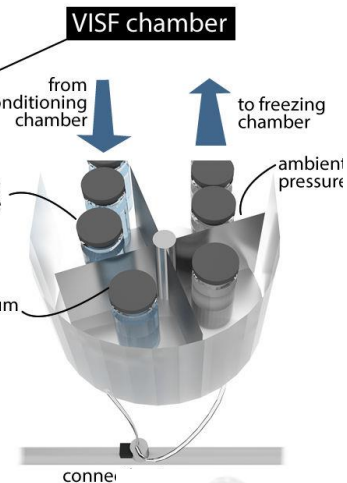
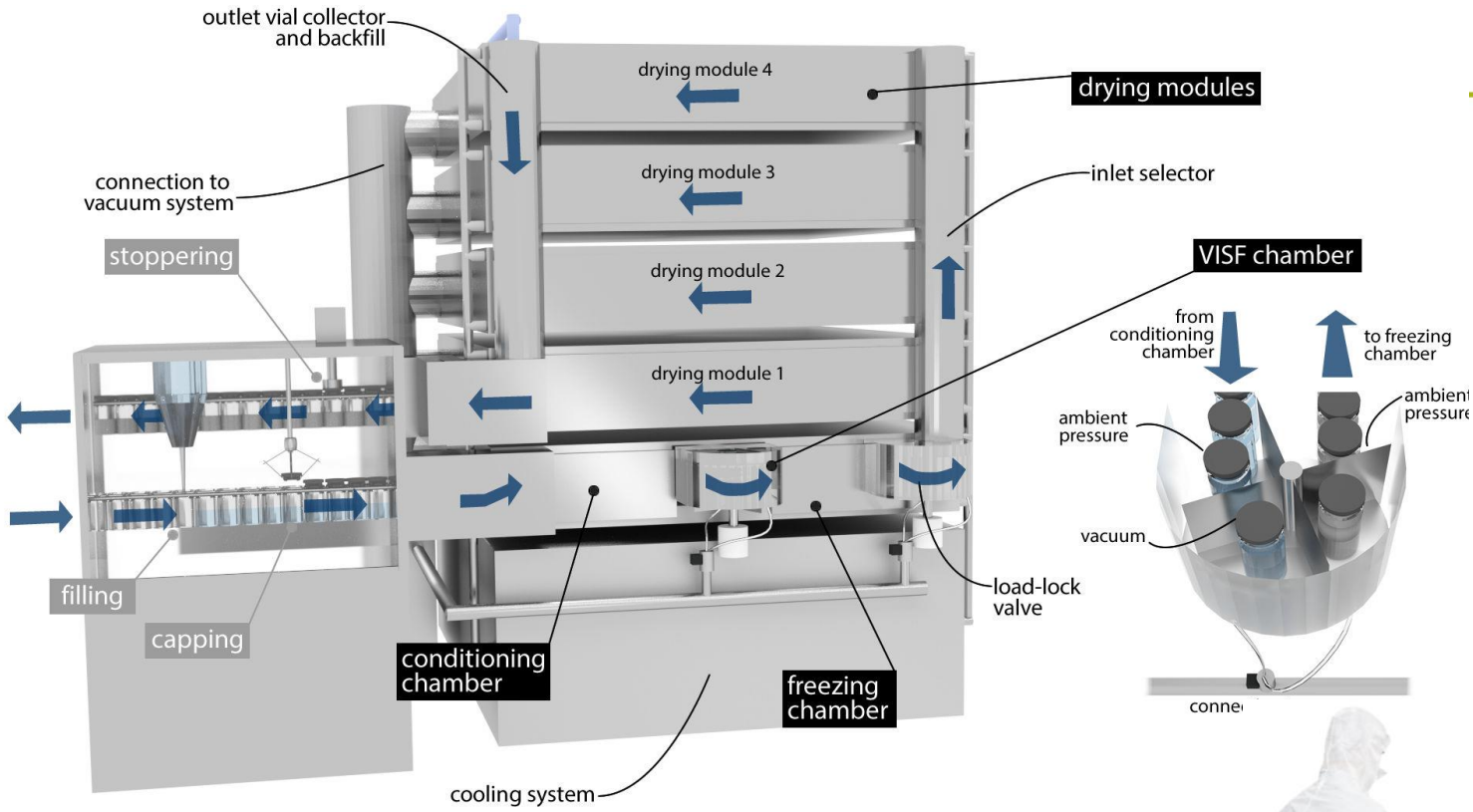
## Lyo continu en flacons



## Lyo continu en vrac



# Politecnico/MIT - Rhea Vita



# Spray freeze drying : presentations des prototypes - Meridion

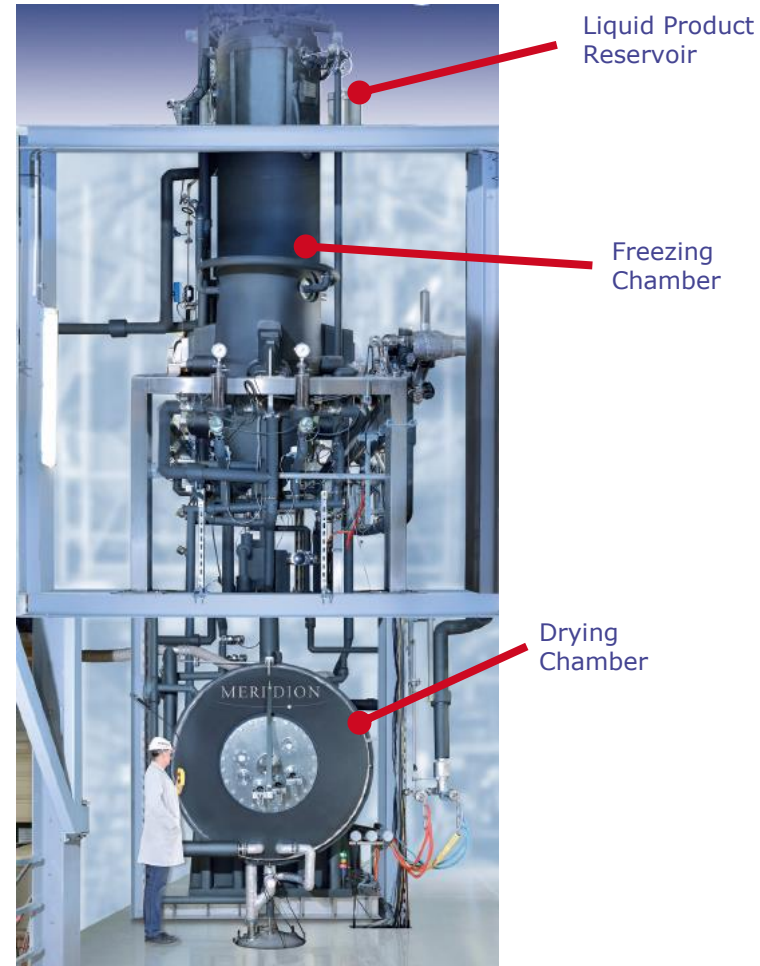
## BATCH SPRAY FREEZE DRYING

Batch spray freeze drying that produces a dry powder in bulk form aseptically.

### Technology

- Spray freezing in a freezing chamber (continuous).
- Drying in a rotary drum (batch).

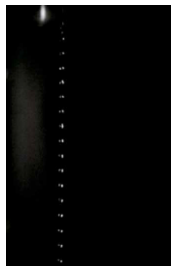
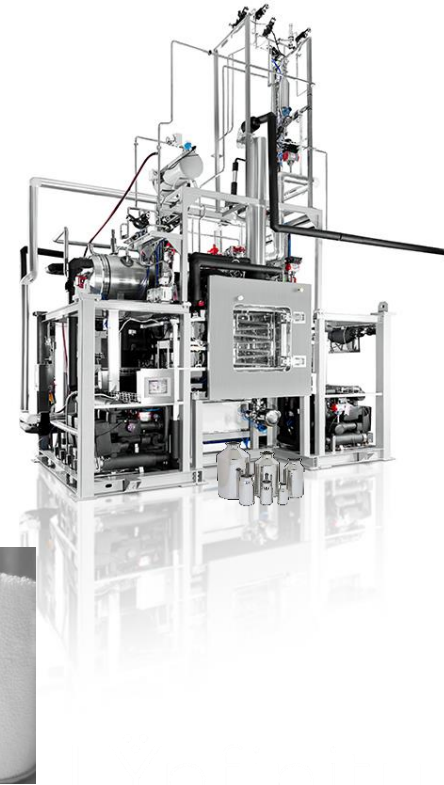
Resulting in dry powder (micropellets) ready for dosing into vial or syringe.



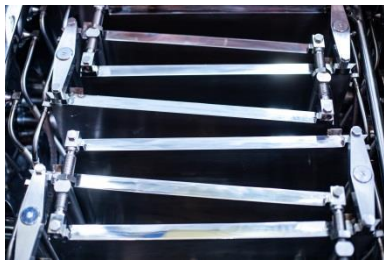
# Spray freeze drying : presentations des prototypes – IMA Life

## Continuous Lyophilization with Spray Freeze Drying

- Most freeze drying in aseptic conditions is designed for vials, or bulk product in trays placed on shelves
- The process has traditionally been a batch process making it both time consuming and energy intensive
- Continuous spray freeze drying technology is designed for:
  - Complete containment starting with bulk liquid product and ending with discharging dried particles aseptically
  - Enabling continuous lyophilization



Droplet delivery



Cascading shelves for transport



Product transport



Final dried product in vials

