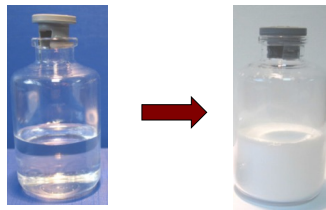


## Lyophilisation = cryo-dessiccation

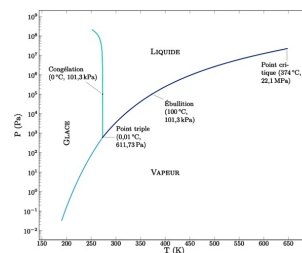


1

1

## Définition et principe

- **Définition**
  - Dessiccation par sublimation de la glace de solutions, de suspensions (etc.) préalablement solidifiées par congélation.
- **Opération en 2 étapes**
  - congélation du produit
  - sublimation de la glace
    - dessiccation primaire (élimination de l'eau libre)
    - dessiccation secondaire (élimination de l'eau liée)
- **S'appuie sur le point triple de l'eau :**
  - à faible pression et faible température

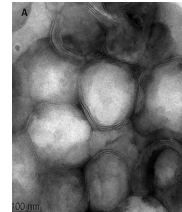


2

2

## Objectifs

- **Pourquoi et que lyophilise-t-on?**
  - **Pour conserver des substances sensibles à l'hydrolyse ou l'oxydation (faible humidité résiduelle)**
  - Le faible pourcentage d'humidité résiduelle confère une grande stabilité microbiologique
  - Procédé très doux : convient aux substances thermolabiles
    - vaccins,
    - plasma et dérivés sanguins,
    - solutions et suspensions injectables,
    - suspensions colloïdales (liposomes, nanoparticules)



C. Atallah, thèse 2020

3

3

## Objectifs

- **Protection du PA**
  - basse température
  - pression réduite pour sublimer la glace
  - absence de phase liquide intermédiaire
    - élimination des facteurs d'altération et de dénaturation observés avec les autres procédés de séchage.
  - Conservation de la forme finale
    - après retour à température ambiante

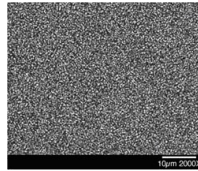
4

4

## Objectifs

- **Caractéristique du produit obtenu**

- aspect amorphe

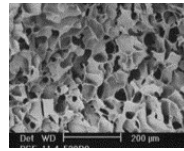


Source: ContractLyo

- occupe le même volume que la solution initiale



- matière poreuse et avide d'eau



Corveleyn & Remon, IJP 1997

5

5

## Applications en pharmacie

- **Lyophilisation intéressante pour les produits lyophiles**

- reconstitution rapide et intégrale de la solution ou de la pseudo-solution initiale (solutions injectables).



- désagrégation rapide en bouche avec un minimum d'eau (lyophilisats oraux)

Maxalt Melt (anti-migraineux)



6

6

## Les lyophilisats oraux = Les LYOCS

**Formulation :**

- Substances de charge ou « Ballast » = jusqu'à 70 % du lyophilisat:
  - Sucres (lactose, mannitol, sorbitol, glucose..)
  - Acides aminés: glycine
  - Macromolécules: dextran, dérivés cellulosiques
- Liants: gommes arabiques et xanthanes, carboxyméthylcellulose
- Tensioactifs / Délitants

**Inconvénients:** essentiellement issus du procédé

- Coût et durée de l'opération
- Trouver le bon conditionnement (étanchéité PVC/aluminium, résistance)

7

7

## Les lyophilisats oraux = Les LYOCS

**Principaux intérêts des Lyophilisats oraux**

- **Désagrégation rapide** pouvant accélérer la résorption du principe actif  
*Formes dispersibles dans un verre d'eau ou orodispersibles*
- Utilisation possible par la **voie sublinguale** (rapide, pas de passage par le TGI, pas d'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique)
- **Amélioration de l'observance** (pédiatrie, gériatrie)

**Ex: anti-émétique pour la voie sublinguale**

**Temps pic plasmatique**

Voie	Temps pic plasmatique (MINUTES)
ORAL	~75
SUBLINGUAL	~5

**Dose absorbée**

Voie	Dose absorbée (PERCENT)
ORAL	~45
SUBLINGUAL	~65

8

8

## Contrôle des lyophilisats oraux

Dans la Pharmacopée Européenne, les lyophilisats oraux sont rattachés aux comprimés

### Essais communs aux comprimés :

- Essai d'uniformité des préparations unidoses (2.9.40)
- Essai d'uniformité de teneur (2.9.6)
- Essai d'uniformité de masse (2.9.5)
- Essai de dissolution (2.9.3) pour démontrer que la libération du ou des principe(s) actif(s) est satisfaisante

### Deux essais spécifiques aux lyophilisats oraux :

- Essai de désagrégation (2.9.1) : < 3min. dans 200 mL d'eau R à 15-25° C sur 6 échantillons
- Teneur en eau (2.5.12) : Méthode de Karl Fischer

### + contrôles usuels

- Aspect / volume du lyophilisat
- Essai de résistance à la rupture des comprimés (2.9.8)
- Essai de friabilité des comprimés non enrobés (2.9.7)

9

9

## Poudres pour injection/perfusion

### Préparation parentérales (Ph. Eur. 11.5) :

*Les poudres pour injection ou pour perfusion sont des préparations parentérales stériles destinées à être injectées ou administrées par perfusion après reconstitution avec le volume prescrit d'un liquide stérile spécifié. Elles peuvent être préparées par lyophilisation.*

*Elles sont conditionnées dans leurs récipients définitifs et donnent rapidement, après reconstitution, une solution pratiquement exempte de particules ou une dispersion uniforme. Après dissolution ou dispersion, les poudres pour injection ou pour perfusion satisfont aux exigences spécifiées pour les préparations injectables ou pour les préparations pour perfusion.*

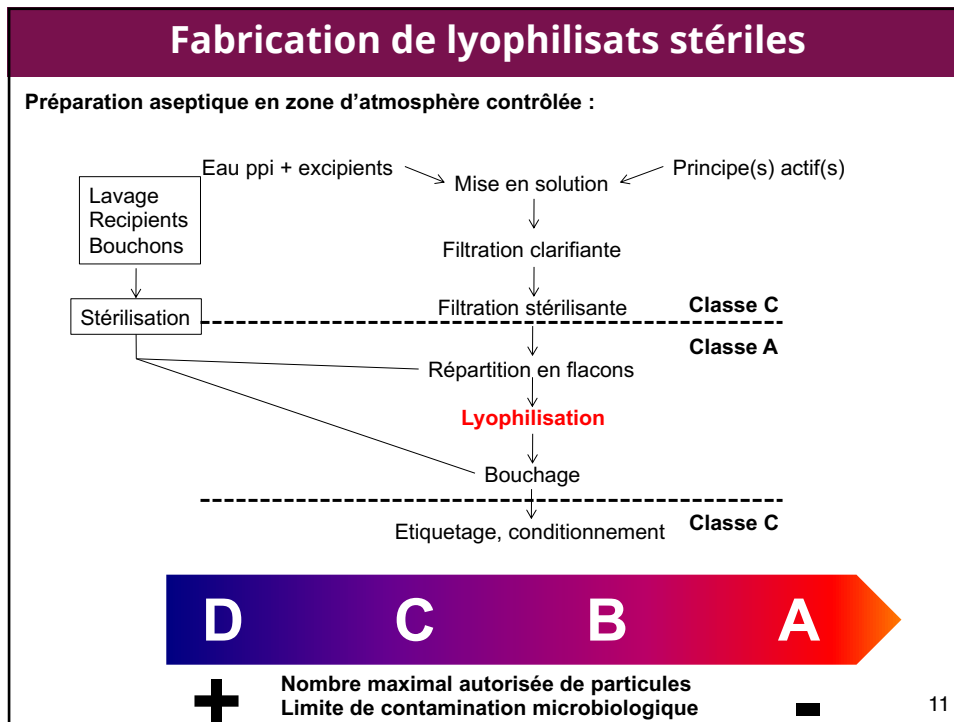
Les produits cryodesséchés pour administration parentérale sont classés dans cette catégorie.

### Utilisées si solutions ou suspensions instables

cf. le cours sur les préparations injectables pour toutes les contraintes liées à cette voie d'administration concernant la solution / suspension reconstituée.

10

10



11

## Contrôles des poudres pour injection/perfusion

Dans la Pharmacopée Européenne, les poudres lyophilisées sont rattachées aux préparations parentérales :

**Essais communs aux différentes préparations parentérales :**

- Essai de contamination particulaire : **particules non visibles** (2.9.19)
- Essai de contamination particulaire : **particules visibles** (2.9.20 + 5.17.2)
- Essai de stérilité (2.6.1)
- Essai des endotoxines bactériennes (2.6.14 + 5.1.10) ou des **pyrogènes** (2.6.8)

**En cours de fabrication :** Uniformité de teneur et Uniformité de masse avant lyophilisation

**Sur le produit fini :**

- Essai d'uniformité des préparations unidoses (2.9.40)
- Essai d'uniformité de teneur (2.9.6)
- Essai d'uniformité de masse (2.9.5)

12

12

## Limites

- **Inconvénients**

- On ne lyophilise que si l'on ne peut pas faire autrement !
- **Coût d'investissement et de production élevés**
  - 1500 à 2500 kW/h par tonne d'eau à éliminer
- **Opération longue (24-100h): faible productivité**
  - Surtout pour les produits fragiles: vaccins par ex (90 h)
- **Opération risquée:**
  - Dénaturation possible du produit, si la lyophilisation est mal conduite
    - *Pb: les produits lyophilisés ne permettent aucun retraitement.*

13

13

## Réalisation de la lyophilisation

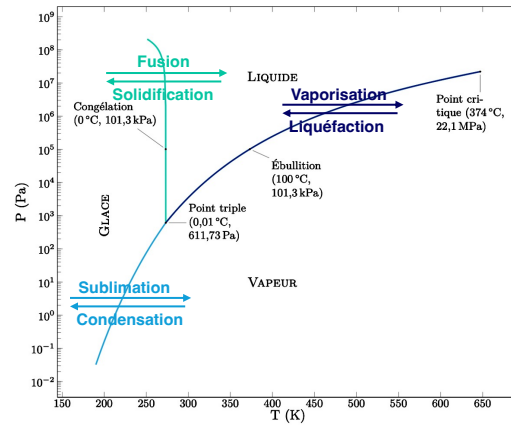
14

14

## Les étapes de la lyophilisation

- **Diagramme des changements d'état de l'eau**

- Liquide-solide
  - congélation
- Solide-vapeur
  - sublimation
- Vapeur-solide
  - piégeage



From J. Barley, SP Scientific

15

15

## Lyophilisateur

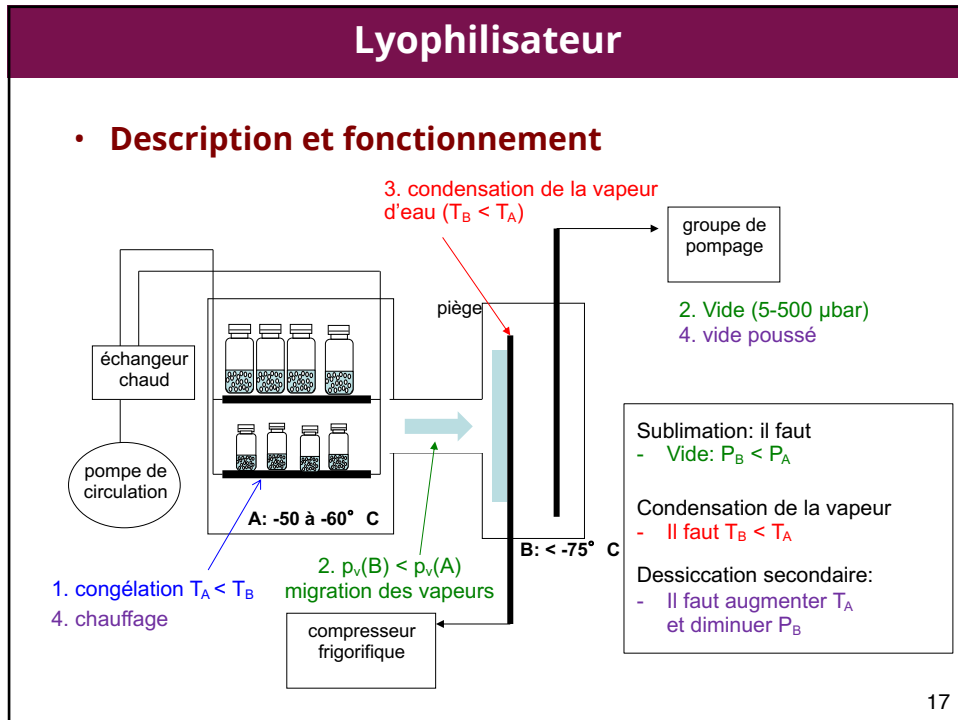


Doc: Elaiapharm

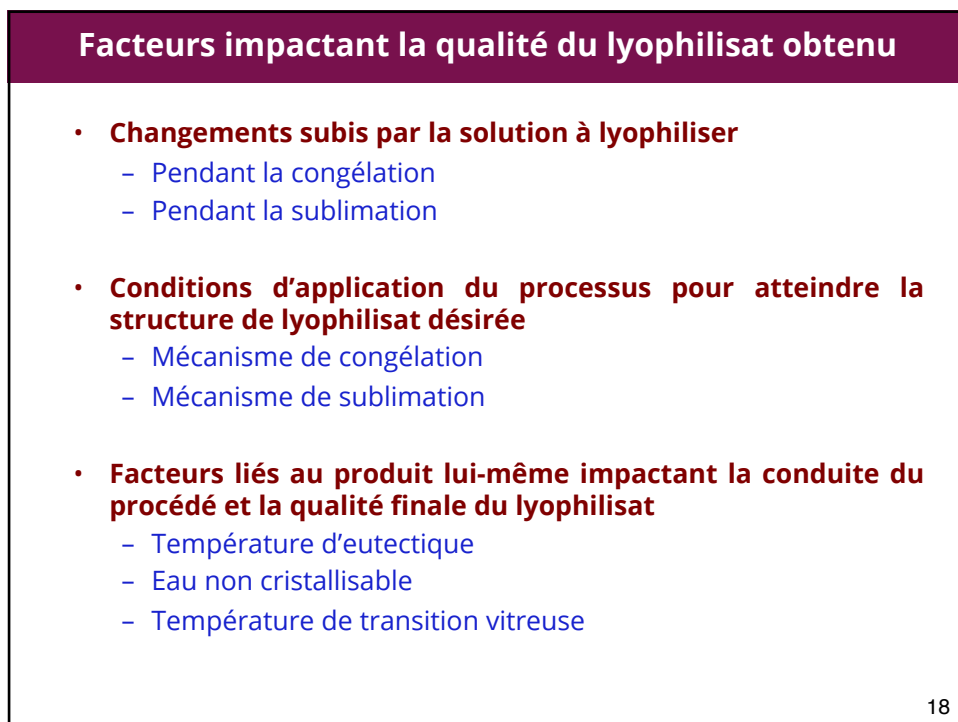
16

16





17



18

## La congélation

19

19

### Aspects physico-chimiques liés à la congélation

- **Changements subis par la solution à lyophiliser pendant la congélation (1)**

- Séparation de phases



Source [www.7/7.Be](http://www.7/7.Be)

Banquise = glace quasi-pure dans sa masse, en contact avec de l'eau liquide très concentrée en sel.



Dans la solution à congeler, c'est pareil.

- **Impact sur le produit**

- altération possible des composants de la matière à lyophiliser

20

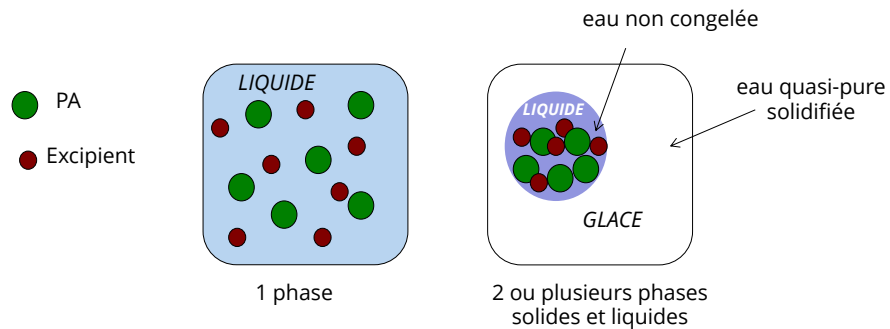
20

## Aspects physico-chimiques liés à la congélation

- **Comportement pendant l'étape de congélation**

- Concentration progressive des solutions aqueuses

- Rôle des matières dissoutes dans l'eau



21

21

## Aspects physico-chimiques liés à la congélation

- **Changements subis par la solution à lyophiliser pendant la congélation (2)**

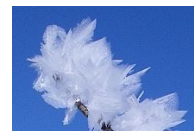
- Phénomène de surfusion

- Solution sous forme liquide en-dessous de 0°C

- Au moindre choc, l'eau cristallise instantanément



- Nombreux petits cristaux
      - Risque de dénaturation de la substance active



Glace formée à -30 °C  
Source : wikipedia

22

22

## Aspects physico-chimiques liés à la congélation

### • Réponse par la formulation

#### – Ajout de cryoprotecteurs

- Produits hydrosolubles qui abaissent le point de fusion de l'eau
- Forment des liaisons H avec l'eau, puis avec le soluté
  - Favorisent la liaison à l'eau
  - Augmentent la viscosité du milieu
  - Ralentissent la croissance des cristaux
- Diminuent la taille des cristaux de glace

23

23

## Mécanisme de la congélation

### Cristallisation = (1) nucléation, (2) croissance des nucléi

On peut modifier le nombre et la taille des cristaux de glace et modifier la proportion de structure amorphe dans le produit final

### • Approche cinétique

#### – Congélation normale ou rapide?

- Refroidissement normal : gros cristaux de glace
- Refroidissement rapide : fins cristaux de glace



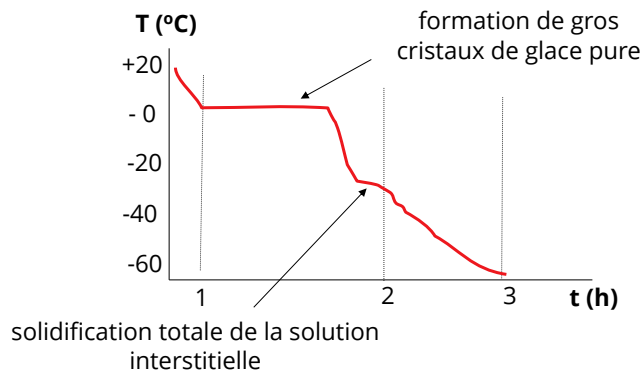
24

24

## Réalisation de la congélation

### • Refroidissement normal

- Chargement sur des étagères pré-refroidies: à -20 à -60 °C



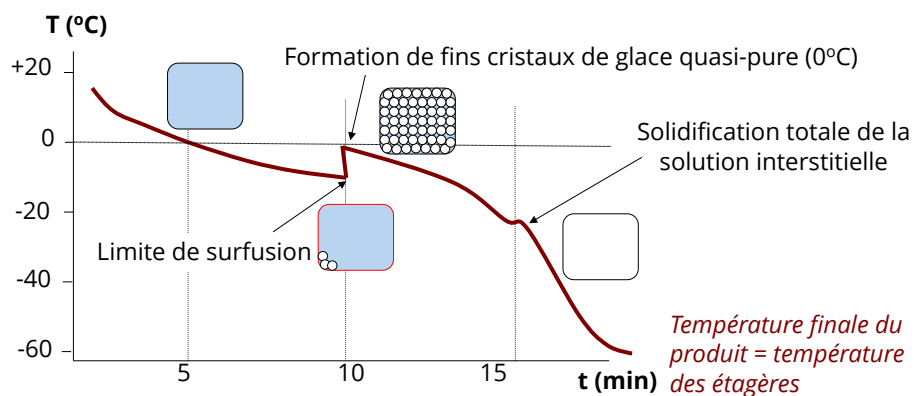
25

25

## Réalisation de la congélation

### • Refroidissement rapide

- Surfusion de l'eau: solution liquide à  $T < 0^{\circ}\text{C}$ 
  - formation de fins cristaux en une fraction de seconde



26

26

## Réalisation de la congélation

- **Contrôle de la nucléation**

- La formation de fins cristaux peut être un désavantage

- Elle allonge la phase de sublimation

- *Il faut trouver un compromis: fins cristaux mais pas trop !*

- Adaptation de la formulation et du procédé

- Addition d'excipients amorphes (glycine, mannitol) et cycle de température

- *Permettent de contrôler la croissance des cristaux et de réduire le temps de séchage*

27

27

## La sublimation

28

28

## Aspects physico-chimiques liés à la sublimation

- **Changements subis par la solution à lyophiliser pendant la sublimation**

- Modification de la concentration et de la nature des interfaces

- Impact sur le produit

- Dénaturation possible des protéines, des suspensions colloïdales de type liposomes...

- *par effet de concentration*
- *par rupture des liaisons hydrogène*
- *par augmentation de l'aire de contact avec l'air*

*Mais aussi :*

- *Effet de la température imposée au produit*
- *Effet du temps de sublimation imposé par la fragilité de la matière à lyophiliser*

29

29

## Aspects physico-chimiques liés au procédé

- **Comment la congélation impacte-t-elle la sublimation?**

- Congélation en bloc épais ou en couche fine?

- Une couche fine (épaisseur de l'échantillon) permet une sublimation plus rapide

- Sublimation de gros ou de fins cristaux de glace ?

- La structure finale du lyophilisat n'est pas la même
- Des cristaux de glace plus gros améliorent la vitesse du processus de lyophilisation en raison de la porosité plus large laissée dans la partie séchée du produit lorsque les cristaux de glace sont sublimés.



**CONGÉLATION = ÉTAPE CRITIQUE**

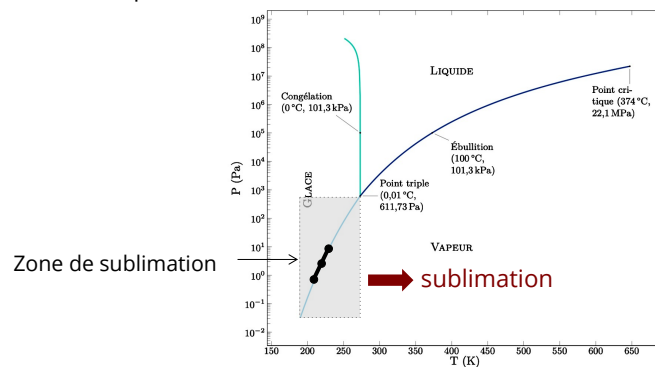
30

30

## Conditions de sublimation

- **Abaissement de la pression sous le point triple = condition obligatoire**

- La sublimation suit la ligne d'équilibre du diagramme de l'eau
  - Plus P est élevée, plus la T à l'équilibre est élevée (diagramme de phase)



31

31

## Réalisation de la sublimation

- **Phase de dessiccation primaire**

- Abaissement de la pression dans l'enceinte A de l'appareil : mise sous vide
  - Passage progressif de l'eau solide à l'état gazeux
  - Elimination progressive de l'eau libre (= 90-95% de l'eau)
- Piégeage de l'eau sur une surface refroidie dans l'enceinte B
  - Condensation de la vapeur en glace
  - Rôle: « pompage » des molécules d'eau
    - nécessite une température plus basse que celle du produit congelé

32

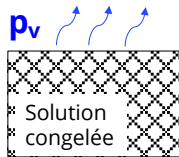
32



## Mécanisme de la sublimation

- Développement d'une pression de vapeur saturante ( $p_v$ ) à la surface du produit à lyophiliser

–  $p_v$  dépend de la température du produit



T (°C)	$p_v$ (mbar)
-20	1.032
-30	0.380
-40	0.128
-50	0.039
-60	0.010

Temperature		Vapour pressure		Temperature		Vapour pressure	
°C	mTorr	mBar		°C	mTorr	mBar	
0	4.584 00	6.111480		-50	29.500	0.039330	
-2	3.883 00	5.176893		-52	23.000	0.030664	
-4	3.281 00	4.374295		-54	17.900	0.023865	
-6	2.765 00	3.686353		-56	13.800	0.018398	
-8	2.325 00	3.099737		-58	10.600	0.014135	
-10	1.949 00	2.598445		-60	8.100	0.010799	
-12	1.630 00	2.173149		-62	6.160	0.008213	
-14	1.359 00	1.811846		-64	4.660	0.006213	
-16	1.130 00	1.505539		-66	3.510	0.004680	
-18	936.80	1.248960		-68	2.630	0.003506	
-20	774.40	1.032446		-70	1.960	0.002613	
-22	638.20	0.850861		-72	1.450	0.001933	
-24	524.30	0.699007		-74	1.060	0.001413	
-26	429.40	0.572485		-76	0.780	0.001040	
-28	350.50	0.467294		-78	0.570	0.000760	
-30	285.10	0.380101		-80	0.410	0.000547	
-32	231.20	0.308240		-82	0.290	0.000387	
-34	186.80	0.249045		-84	0.210	0.000280	
-36	150.30	0.200383		-86	0.150	0.000200	
-38	120.60	0.160786		-88	0.100	0.000133	
-40	96.30	0.128389		-90	0.072	0.000096	
-42	76.70	0.102258		-92	0.049	0.000065	
-44	60.80	0.081060		-94	0.034	0.000045	
-46	48.00	0.063995		-96	0.023	0.000031	
-48	37.70	0.050262		-98	0.015	0.000020	

Relation de Clausius-Clapeyron :

$$\frac{d \ln p_v}{dT} = -\frac{\Delta H_s M_w}{RT^2}$$

33

33

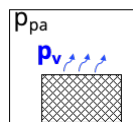
## Mécanisme de la sublimation

- Moteur de la sublimation

– Dans l'enceinte A contenant le produit

- La vapeur d'eau sera en équilibre avec d'autres gaz (air ou azote)

⇒ pression partielle des molécules d'eau ( $p_{pa}$ ) < pression de vapeur saturante ( $p_v$ )



– Dans le condenseur (B)

- P et T en B < P et T en A

Il faut un gradient de concentration de la vapeur d'eau entre le front de sublimation et le condenseur

34

34

## Eau pure vs. Solution réelle

- Diagramme de la solution ≠
  - de celui de l'eau pure
- Abaissement cryoscopique
- Abaissement de la pression du point triple
  - Zone de sublimation réduite

**Figure 1 - Diagramme d'état de l'eau pure et d'une solution aqueuse contenant un soluté**

$P_1$  point triple de l'eau pure  
 $P_2$  point triple d'une solution aqueuse  
 — diagramme de l'eau pure  
 - - - diagramme d'une solution aqueuse

M. Marin & F. René, ti700-f320 35

35

## Mécanisme de la sublimation

### AU DÉBUT

Enceinte:  $P_{enceinte} < P_{lim}$   
(pour éviter la fusion de la glace)

### EN COURS

**La sublimation va refroidir le solide (phénomène endothermique)**

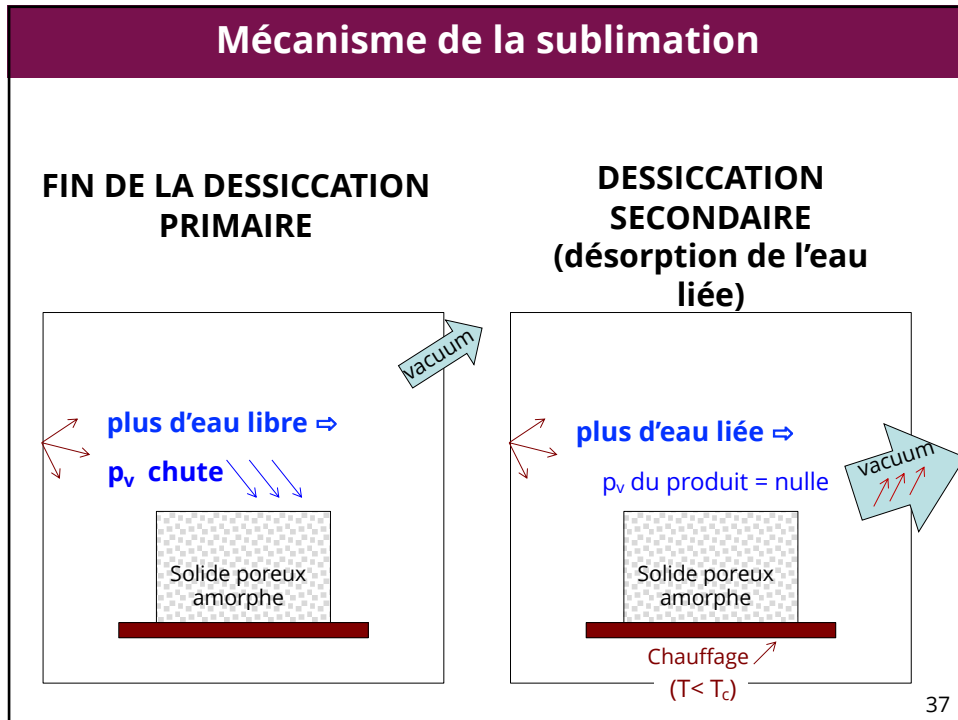
Rayonnement

Front de sublimation

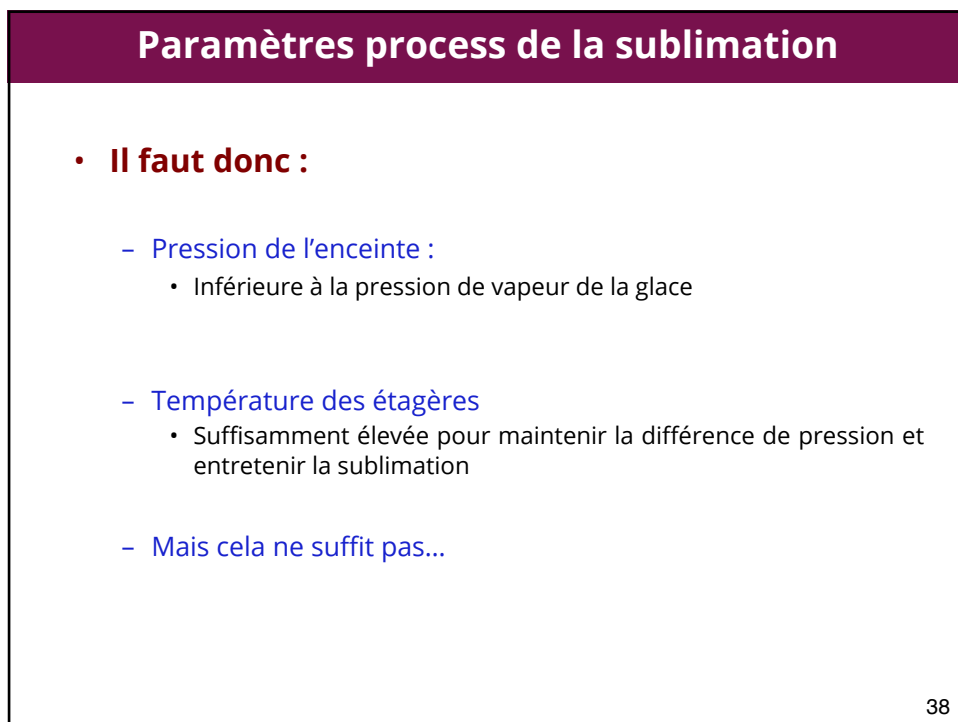
(avec  $T_s < T_{lim}$  pour la même raison)

36

36



37



38

## Comment trouver et optimiser la température maximale ?

39

39

## Qualité du lyophilisat

- **Aspect du lyophilisat**
  - Pourquoi ces différences ?



Collapse des lyophilisats, incompatible avec les attributs de qualité

Le collapse correspond à un "ramollissement" du lyophilisat

*Clichés J-R. Authelin, Sanofi et J. Barley, SP Scientific*

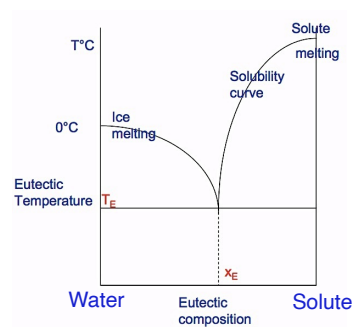
40

40

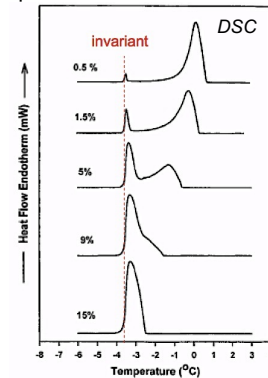
## Formation d'un eutectique

- **Modification de la température de solidification (fusion)**

- Ce qui impactera la température limite de sublimation
- Comment déterminer la température limite de sublimation ?
  - En déterminant la composition eutectique



Exemple:  
glycine/eau  
 $T_e = -3,6^\circ \text{C}$   
 $X_e = 15\%$



A  $T_e$ , le système fond. Or  $T_e < 0^\circ \text{C}$ .  
**C'est donc  $T_e$  qui devient la température à ne pas dépasser lors de la sublimation.**

Chongprasert et al. JPS 90 (2001) 1720

41

41

## Formation d'un eutectique

- **Aspects physico-chimiques**

- La présence du soluté dans l'eau modifie l'abaissement cryoscopique
  - La température de l'eutectique devient la température limite (max) de sublimation.

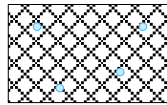
- **Mais ce n'est pas tout ...**

42

42

## Effet de la présence d'eau

- Pendant la sublimation, on passe d'un solide hydraté à un solide déshydraté
  - Or, lors de la congélation, une fraction d'eau ne se solidifie pas et plastifie le solide hydraté

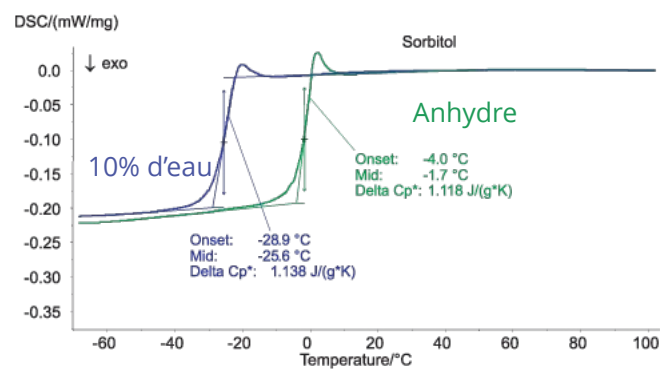


- Si le soluté est amorphe, il a une température de transition vitreuse  $T_g$
- Si de l'eau persiste à l'état liquide dans la matrice, elle abaisse la  $T_g$  à une valeur  $T_g'$

43

43

## Effet de la présence d'eau



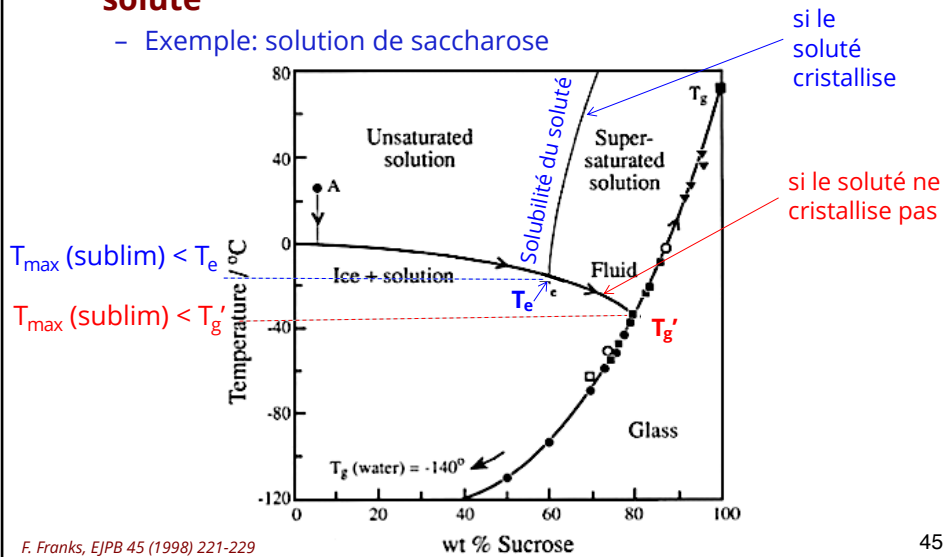
44

44

## Facteurs liés à la composition du produit

- **Notion de  $T_g'$  et variation de la concentration en soluté**

- Exemple: solution de saccharose



45

## Facteurs liés à la composition du produit

- **Conséquences du choix de la température de sublimation sur l'aspect final du lyophilisat**

- $T_g'$  et collapse du lyophilisat

- Si le solide sec est chauffé au-dessus de  $T_g'$ , le solide amorphe se transforme en un liquide visqueux qui collapse à  $T_c$

$$T_c - T_g' = \text{quelques degrés seulement}$$

- Conséquences du collapse:

- Aspect inesthétique du lyophilisat
- Reconstitution plus difficile de la solution, car porosité limitée.

46


46

## Température de sublimation et collapse

- **Conséquences du choix de la température de sublimation sur l'aspect final du lyophilisat**

**The effects of freeze drying at different temperatures**


**Shelf =  
étagère**



Freeze dried with product temperature above Tc

Shelf = -10.0°C  
Tc = -20.0°C  
Product = -15.0°C


**Result is a collapsed cake**



Freeze dried with product temperature below Tc

Shelf = -20.0°C  
Tc = -20.0°C  
Product = -25.0°C

**Result is an excellent cake**



Freeze dried with product temperature at Tc

Shelf = -15.0°C  
Tc = -20.0°C  
Product = -20.0°C

**Result is a partially collapsed cake**

J.R. Authelin, Sanofi

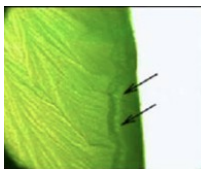

47

## Températures de sublimation et collapse

- **Conséquences du choix de la température de sublimation sur l'aspect final du lyophilisat**

- Visualisation du collapse d'un lyophilisat de saccharose ( $T_g' = -32^\circ\text{C}$ )

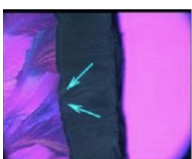
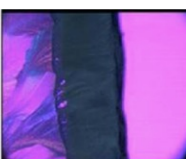
cryomicroscopie

$T_p = -32^\circ\text{C}$        $T_p = -31^\circ\text{C}$

- Visualisation du collapse d'un lyophilisat de tréhalose ( $T_g' = -30^\circ\text{C}$ )

cryomicroscopie

$T_p = -29^\circ\text{C}$        $T_p = -28^\circ\text{C}$

J.R. Authelin, Sanofi

48



## Températures de sublimation et collapse

- **Conséquences du choix de la température de sublimation sur l'aspect final du lyophilisat**
  - Visualisation du collapse d'un lyophilisat d'albumine

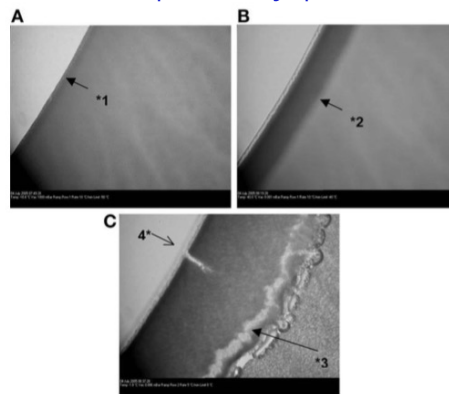


Fig. 2. Freeze-drying microscopy profile of an albumin solution showing (A) sample frozen with air/liquid interface (\*1), (B) primary drying under vacuum with drying front advancing (\*2), and finally (C) collapse of freeze-drying front (\*3) and rupture of sample skin at surface (\*4) as temperature was raised past the collapse temperature. Data produced by Ms. Kiran Malik, NIBSC.

49

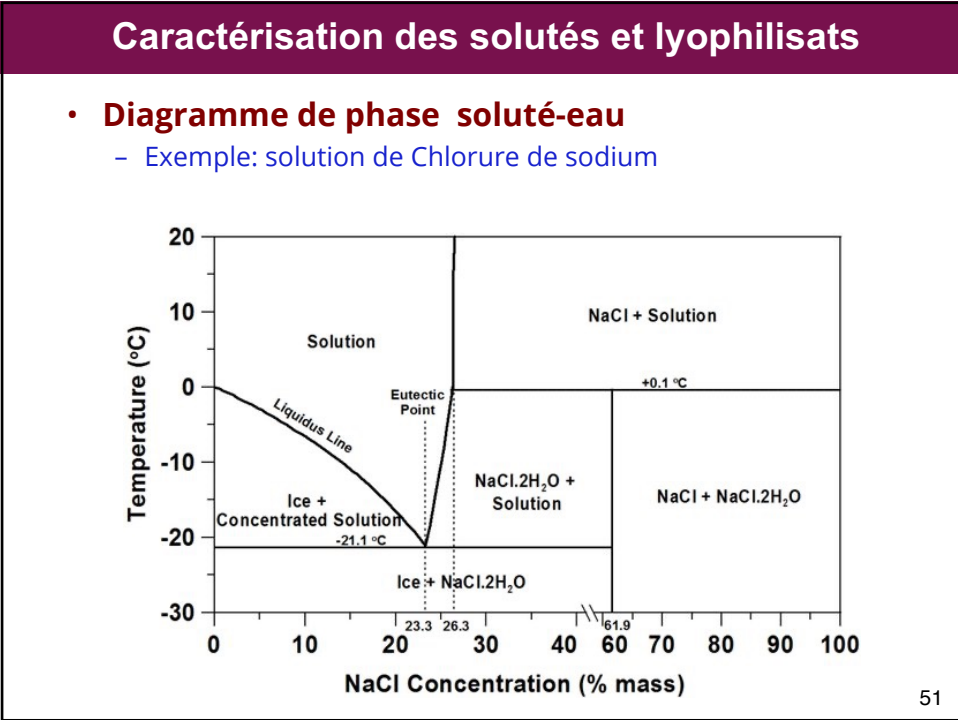
49

## Caractérisation des solutés et lyophilisats

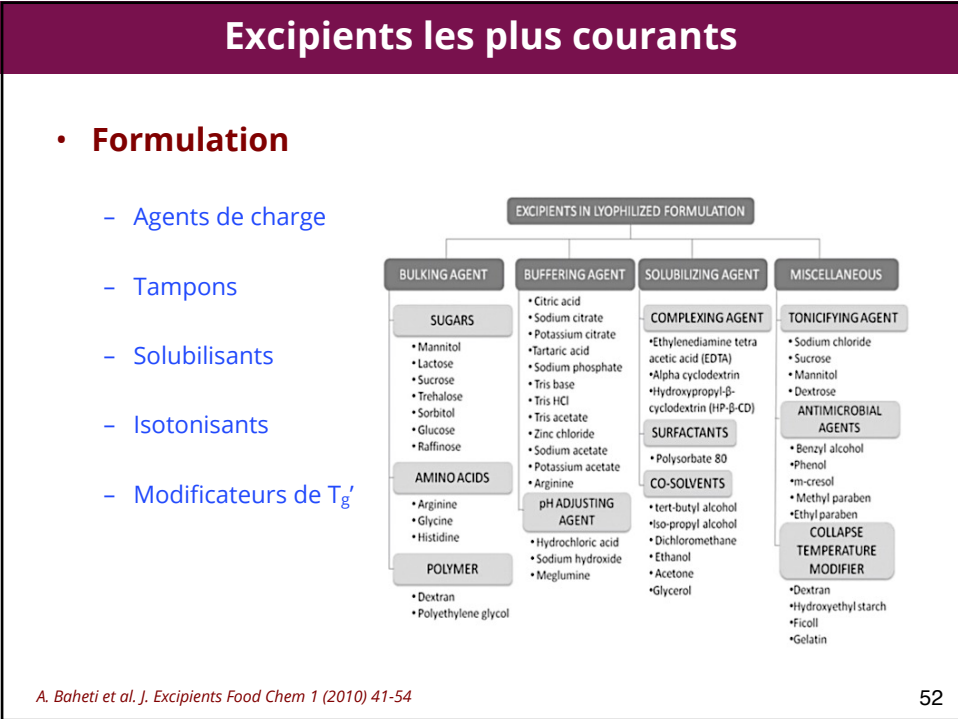
- **Détermination du comportement thermique et des températures critiques du produit**
  - **Comportement du produit à la congélation**
    - Si forme cristalline: détermination de  $T_e$
    - Si forme amorphe: détermination de  $T_g'$
  - **Mesures : abaissement cryoscopique, température de solidification, eutectique, polymorphisme, température de transition vitreuse**
    - Moyens techniques: analyse calorimétrique différentielle (DSC), conductimétrie, cryomicroscopie

50

50



51



52

## Propriétés physico-chimiques des excipients

### • Exemples de valeurs de $T_g'$ pour des substances

	Excipient	$T_g'$ °C	Composition at $T_g'$ : Wg' %	$T_g$ °C
Mono saccharides	Glucose (r)	-43°C	30	30
	Mannitol (n r)	-35°C		
	Sorbitol	-44°C	20	<0
Di-saccharides	Lactose (r)	-28	20	100
	Maltose (r)	-30	20	90
	Saccharose	-32	15	70
	Trehalose (nr)	-30	30	110
Trisaccharides	Maltotriose	-24	30	130
	Raffinose			110
Polymers	Dextran 70	-10		
	Hydroxyethyl starch			
	PEG	-13		
	PVP	-20		90
Others	Glycerol	-65	45	
Proteins	Depending on molecular mass	~-10°C		~100°C

From P. Chouvenec, CPE

53

53

## Propriétés physico-chimiques des excipients

### • Valeurs de $T_g'$ et $T_e$ pour les principaux sels et tampons

Crystallizing salts	Eutectic (° C)	Mixed salts	$T_g'$ (° C)	Eutectic (° C)	Amorphous salts	$T_g'$ (° C)
Maleic acid	-1	Glutamic acid	-17	0	Histidine	-33
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 12 H <sub>2</sub> O	-1	NaCl	-	-23	Na-citrate	-41
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-2	NaHCO <sub>3</sub>	-52	-4	TAPS	-49
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-3	MgSO <sub>4</sub>	-6	-5	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-45
triethanolamine	-3	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-55	-4	Citric acid	-54
NaF	-4	Tris base	-51	-6	Tris-maleate	-49
KCl	-11	Hepes	-63	-9	Tris-acetate	-54
Urea	-13	Glycine		-4	K-citrate	-62
Na(HCOO)	-16	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 6H <sub>2</sub> O	-65	-14	CuSO <sub>4</sub>	-43
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-19	Tris HCl,	-65	-13	Na-acetate	-64
NaBr	-82	Beta alanine	-65	-14	K-acetate	-76
		NaSCN	-80	-37	MnCl <sub>2</sub>	-83
		Guanidine-HCl	-80	-24	ZnCl <sub>2</sub>	-88
		Ca Cl <sub>2</sub>	-95	-52		
		MgCl <sub>2</sub>	-111	-33		

From P. Chouvenec, CPE

54

54

## Optimisation formulation / procédé

- **Conditions de process liées à l'abaissement cryoscopique ( $T_e$ ) et à l'effet de l'eau ( $T_g'$ ):**

- Dans tous les cas, il faut tenir compte de la concentration en soluté puisqu'elle influe sur  $T_e$  et  $T_g'$ 
  - Matrice amorphe:  $T_{\text{sublimation}} < T_g'$  (cas des sucres)
  - Matrice cristalline:  $T_{\text{sublimation}} < T_e$  (cas des sels ou acides aminés)
  - Matrice mixte:  $T_{\text{sublimation}} < T_g'$  et  $< T_e$

55

55

## Optimisation formulation / procédé

- **Conséquences des limites de températures applicables**

- Allongement de la durée de la sublimation
  - Jusqu'à 100 h pour la lyophilisation complète
- Il faut trouver la formule qui a la  $T_g'$  la plus élevée possible pour réduire le temps de lyophilisation.
  - Ajout d'excipients qui élèvent  $T_g'$  comme la PVP, les PEG ou le dextran
- Contrôle nécessaire de la température de conservation des produits lyophilisés
  - $T_{\text{conservation}} < T_{\text{limite de fusion/ramollissement du solide sec}}$

56

56

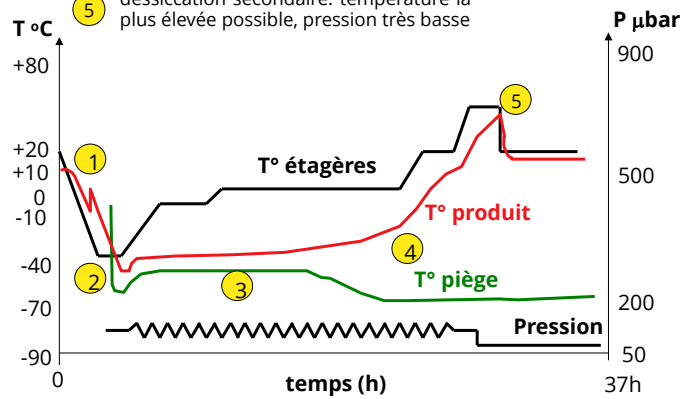
## Développement du cycle de procédé

57

57

## Cycle de lyophilisation

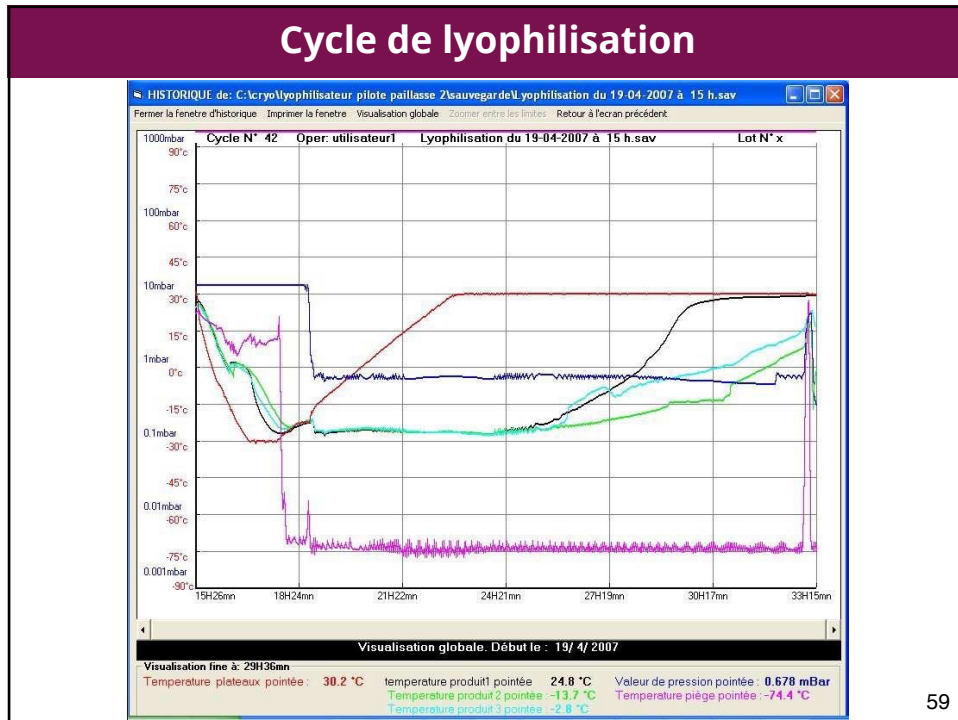
- ① zone de surfusion des produits
- ② refroidissement du produit lors de la mise sous vide
- ③ sublimation
- ④ augmentation de la température des produits lorsque tous les cristaux de glace ont disparu
- ⑤ dessiccation secondaire: température la plus élevée possible, pression très basse



Phi 41

58

58



59

### Cycle de lyophilisation

- **Variables opératoires**
  - Congélation :
    - Vitesse de congélation
      - < 1 °C/min : bon maintien de la texture et bonne réhydratabilité
    - Retour vers la formulation:
      - Ajout d'excipients favorisant la cristallisation: mannitol, glycine...
        - » Inconvénient: polymorphisme possible
      - Ou au contraire, ajout d'excipients formant une matrice vitreuse: sucres

60

## Cycle de lyophilisation

- **Variables opératoires**

- Sublimation

- Pression de sublimation :
      - inférieure à la valeur d'équilibre correspondant à la  $T_g'$
    - Température de sublimation :
      - inférieure à la  $T_g'$  (dessiccation primaire)
      - Inférieure à la température de fusion du produit sec (dessic. secondaire)
    - Retour vers la formulation :
      - Ajouts d'excipients permettant d'élever la  $T_g'$

61

61

## Contrôles du lyophilisat obtenu

- Aspect du lyophilisat (structure, couleur, uniformité et masse)
- Taux d'humidité résiduelle
- Temps de dissolution
- Limpidité de la solution reconstituée
- Activité de la solution reconstituée
- Stabilité à long terme
- Stérilité (injectables)

62

62