

# La lyophilisation

C'est une méthode de dessiccation sous vide, à basse température, de produits liquides préalablement congelés.

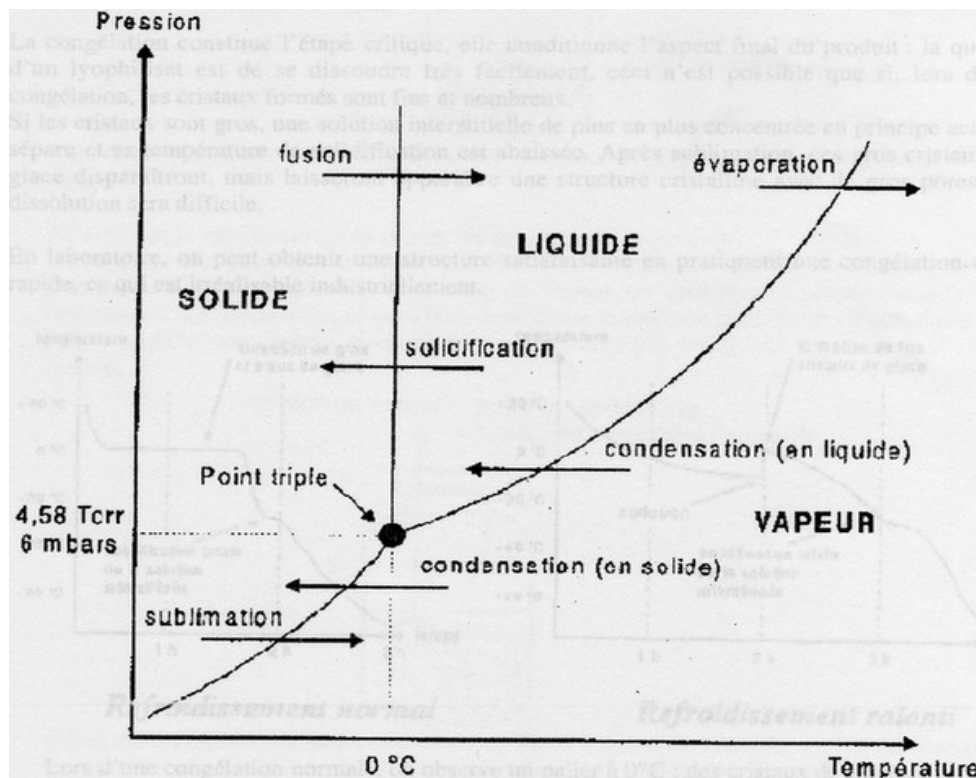
## 1. Principe

La lyophilisation consiste en l'élimination progressive de l'eau du produit préalablement congelé (phase solide) par passage à la phase vapeur, sans passer par la phase liquide. Ce changement d'état s'appelle la sublimation.

## 2. Théorie

Les corps purs peuvent exister sous trois états : solide, liquide, gazeux. Le passage d'un état à l'autre est fonction de la température et de la pression.

Le diagramme température/pression de l'eau présente un point particulier : le point triple. Autour de ce point triple, l'eau peut exister soit à l'état solide, liquide ou gazeux, et en faisant varier la température et la pression, on fait passer l'eau d'un état à un autre.



Pendant la lyophilisation, l'eau passe donc par les changements d'états suivants :

Liquide -----> solide -----> vapeur -----> solide  
<-----> <-----> <----->  
Congélation      Sublimation      Piégeage

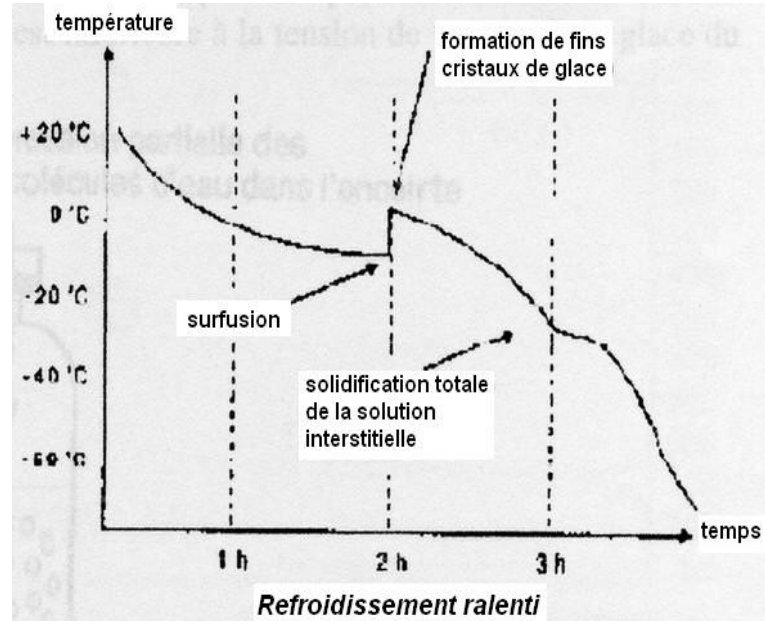
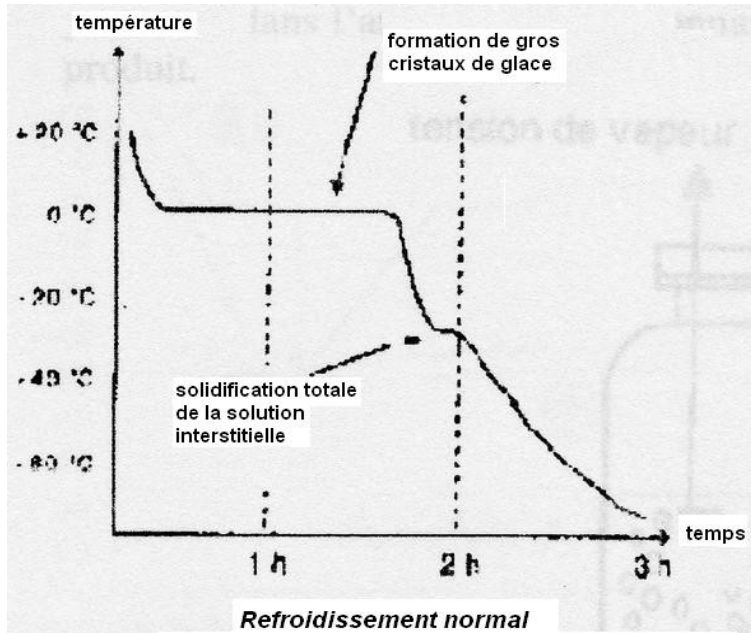
- la congélation consiste à faire passer le produit en solution de l'état liquide à l'état solide.
- Lorsqu'on abaisse la pression dans l'enceinte de l'appareil, l'eau solide passe à l'état gazeux et s'élimine progressivement du produit. C'est la sublimation. Lors de cette phase, on élimine l'eau libre, de mouillage. C'est la dessiccation primaire. La dessiccation secondaire permet d'éliminer l'eau liée par adsorption à la surface des produits lors de la sublimation. Cette eau ne représente que 5%, mais la dessiccation demande un vide plus poussé.
- Si les molécules d'eau (sous forme de gaz) éliminées du produit sont piégées sur une surface refroidie. Elles se transforment en glace. C'est le piégeage.

### 3. Détails des différentes phases, cycle de lyophilisation

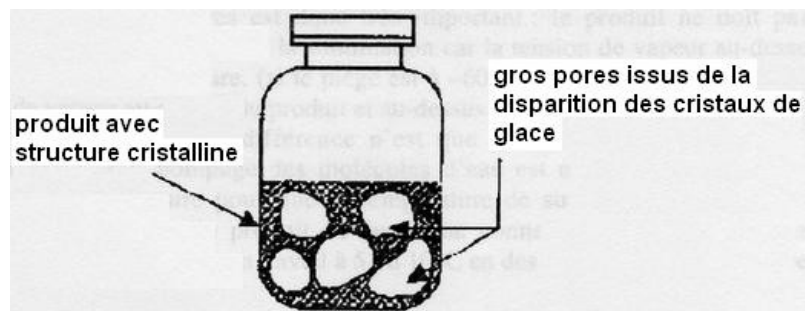
La congélation constitue l'étape critique, elle conditionne l'aspect final du produit : la qualité d'un lyophilisât est de se dissoudre très facilement, ceci n'est possible que si, lors de la congélation, les cristaux formés sont fins et nombreux.

Si les cristaux sont gros, une solution interstitielle de plus en plus concentrée en principe actif se sépare et sa température de solidification est abaissée. Après sublimation, ces gros cristaux de glace disparaîtront, mais laisseront apparaître une structure cristalline avec de gros pores. La dissolution sera difficile.

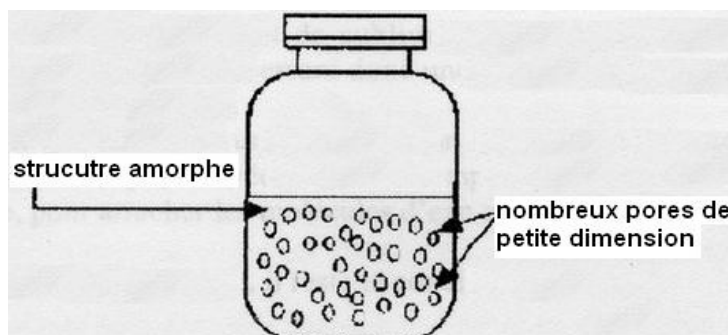
En laboratoire, on peut obtenir une structure satisfaisante en pratiquant une congélation ultra rapide, ce qui est irréalisable industriellement.



Lors d'une congélation normale, on observe un palier à 0°C : des cristaux de glace se forment sur les parois, au fond et grossissent progressivement.



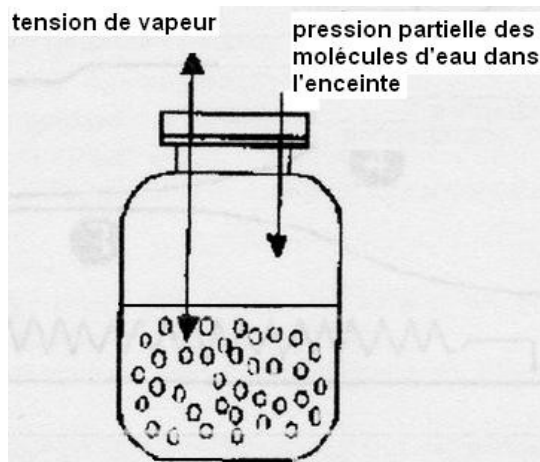
Dans le cas d'un refroidissement ralenti, le palier à 0°C disparaît, et le produit reste liquide jusqu'à une température de -10°C. Brusquement, cette température remonte vers 0°C, ce qui correspond à la formation en une fraction de seconde de très nombreux petits cristaux dans toute la masse du produit.



Il est donc utile de ralentir le refroidissement des produits pour obtenir une congélation ultrarapide.

Au cours de la sublimation, l'eau congelée est éliminée du produit.

L'eau sous n'importe quelle forme présente une certaine tension de vapeur ou pression partielle. Pour l'eau congelée, la tension de vapeur est directement proportionnelle à la température. La sublimation ne peut intervenir que si la pression partielle des molécules d'eau présentes dans l'atmosphère environnante est inférieure à la tension de vapeur de la glace du produit.



Il faut donc éliminer les molécules d'eau au fur et à mesure de leur formation par pompage (piégeage) sur une surface refroidie de température inférieure à celle du produit.

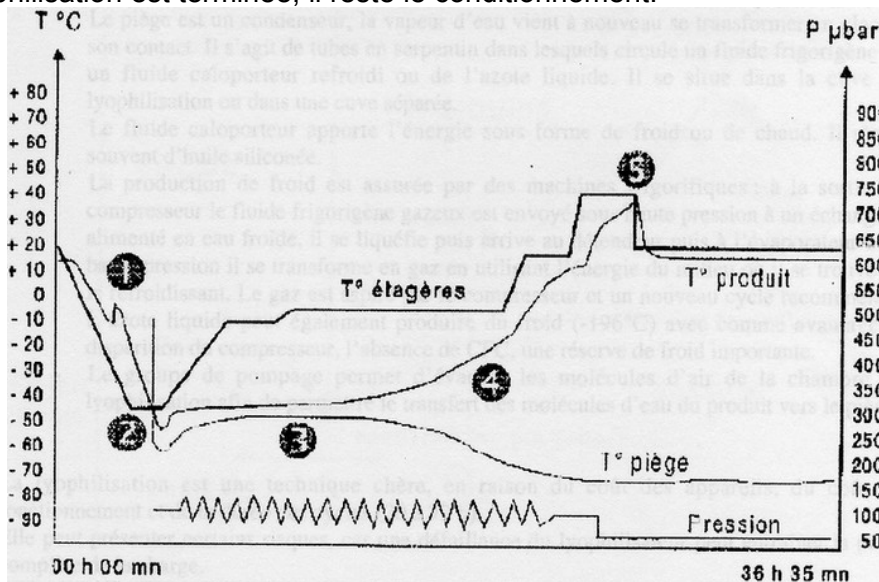
Le choix des températures est donc très important : le produit ne doit pas être à une température trop basse pendant la sublimation car la tension de vapeur au-dessus du produit diminue avec la température, (si le piège est à  $-60^{\circ}\text{C}$  et le produit à  $-30^{\circ}\text{C}$  la différence de tension de vapeur au-dessus du produit et au-dessus du piège est de 0,38 mbars, alors que si le produit est à  $-40^{\circ}\text{C}$  cette différence n'est que de 0,13 mbars). Plus la différence est importante, plus le pompage des molécules d'eau est efficace, mais il ne faut pas trop remonter la température pour que la température de sublimation reste en dessous de la température de fusion du produit. Il faut donc connaître précisément la température de solidification du produit, et on travail à 5 ou  $10^{\circ}\text{C}$  en dessous de cette température.

La sublimation est un changement d'état des molécules d'eau qui nécessite environ  $600 \text{ Kcal.g}^{-1}$  d'eau. Il faut donc apporter cette énergie au produit en faisant attention de ne pas entraîner la fusion du produit. Cette énergie est apportée par un fluide caloporteur circulant dans les étagères où sont posés les flacons de produits.

Au cours de la sublimation, le front de sublimation progresse du haut vers le bas. Les molécules d'eau qui s'échappent traversent donc une couche de produit déjà sec, sur laquelle certaines molécules vont s'adsorber.

C'est à ce moment qu'on réalise une dessiccation secondaire qui consiste à soumettre le produit à la température la plus élevée possible (compatible avec la stabilité) et la pression la plus basse possible, pour arracher les molécules d'eau adsorbées.

A ce stade, la lyophilisation est terminée, il reste le conditionnement.



- (1) zone de surfusion des produits
- (2) refroidissement des produits lors de la mise sous vide (l'évaporation débute, la sublimation commence par utiliser l'énergie du produit lui-même)
- (3) phase de sublimation (la température du piège remonte car même si la puissance frigorifique du piège est maximale, la condensation de la vapeur d'eau nécessite de l'énergie)
- (4) la température des produits augmente rapidement car tous les cristaux de glace ont disparus (c'est le décrochage)
- (5) dessiccation secondaire (température la plus élevée possible, pression basse)

## **4. Lyophilisateur**

Une installation de lyophilisation doit donc :

- produire du froid pour congeler l'eau puis la piéger
- produire du chaud pour la sublimation et la dessiccation secondaire
- amener cette énergie au produit
- faire du vide.

Les principaux organes sont :

- la cuve de lyophilisation en acier doit résister à des dépressions importantes ou des fortes pressions. Les températures doivent passer de  $-80^{\circ}\text{C}$  en lyophilisation à  $4-123^{\circ}\text{C}$  en stérilisation.
- Les étagères ont une double fonction, supporter les produits et apporter l'énergie nécessaire par l'intermédiaire d'un fluide caloporteur. Elles sont en acier inoxydable, creuses et indéformables.
- Les portes doivent permettre une parfaite étanchéité en dépression et surpression.
- Le piège est un condenseur, la vapeur d'eau vient à nouveau se transformer en glace à son contact. Il s'agit de tubes en serpentin dans lesquels circule un fluide frigorigène ou un fluide caloporteur refroidi ou de l'azote liquide. Il se situe dans la cuve de lyophilisation ou dans une cuve séparée.
- Le fluide caloporteur apporte l'énergie sous forme de froid ou de chaud. Il s'agit souvent d'huile siliconée.
- La production de froid est assurée par des machines frigorifiques : à la sortie du compresseur le fluide frigorigène gazeux est envoyé sous haute pression à un échangeur alimenté en eau froide, il se liquéfie puis arrive au détendeur puis à l'évaporateur où à basse pression il se transforme en gaz en utilisant l'énergie du milieu où il se trouve en le refroidissant. Le gaz est aspiré par le compresseur et un nouveau cycle recommence. L'azote liquide peut également produire du froid ( $-196^{\circ}\text{C}$ ) avec comme avantage la disparition du compresseur, l'absence de CFC, une réserve de froid importante.
- Le groupe de pompage permet d'évacuer les molécules d'air de la chambre de lyophilisation afin de permettre le transfert des molécules d'eau du produit vers le piège.

La lyophilisation est une technique chère, en raison du coût des appareils, du coût de fonctionnement et de la durée des cycles (20 à 72 h).

Elle peut présenter certains risques, car une défaillance du lyophilisateur peut entraîner la perte complète de la charge.

Il est donc inutile de vouloir lyophiliser un produit qui est parfaitement stable en solution et que l'on peut présenter sous forme d'ampoules injectables classiques.

De plus un produit lyophilisé ne peut être stérilisé dans le récipient final, ce qui oblige à installer des lignes de production aseptiques.