



Suppression de la méthode par essais et erreurs dans le développement des cycles de lyophilisation

Par Leslie Mather* - SP Industries Inc. - Tél : +1-845-687-5315 - Fax : +1-845-672-7481 - Email : Leslie.Mather@SPindustries.com
Contact pour l'Europe : Rob Darrington - Genevac Ltd, an SP Industries company - Ipswich, R.-U.
Tél. : +441473-240000 - Email : rob.darrington@genevac.co.uk

La lyophilisation est une méthode ayant fait ses preuves et permettant d'augmenter considérablement la durée de vie et la stabilité d'une large gamme de produits instables à l'état natif. La nécessité croissante de développer des procédés de lyophilisation de pointe s'explique par l'importance grandissante des traitements à base de protéines. En vue de rationaliser la procédure d'agrément dans le domaine du développement de médicaments, les cycles doivent à présent être justifiés pour chaque produit en particulier. L'objectif est d'obtenir un cycle optimal, conçu en fonction des propriétés thermiques uniques de chaque composition. Le lyophilisateur Smart™ offre au formateur scientifique une technologie pour l'optimisation des cycles, de manière à obtenir le cycle le plus efficace en n'ayant recours qu'à une seule lyophilisation.



Système LyoStar II de FTS exécutant la technologie SMART Freeze-Dryer

Défis liés au développement de processus de lyophilisation

Les principaux défis liés à la lyophilisation concernent le développement de cycles de lyophilisation optimisés et l'adaptation à grande échelle lors du passage d'un laboratoire à une unité pilote ou de production. Pour une lyophilisation optimale, il est essentiel de bien connaître les caractéristiques du produit ainsi que les performances du lyophilisateur. Les nombreux produits qui se prêtent à la lyophilisation, tels que les traitements à base de protéines, viennent à manquer et leur production peut s'avérer très chère. La lyophilisation est un procédé nécessitant énormément de temps et d'énergie et pouvant durer plusieurs jours, voire plusieurs semaines. Raccourcir le processus de développement des cycles de lyophilisation en vue de produire un cycle de lyophilisation optimisé pourrait augmenter le rendement, accélérer la durée de développement, permettant ainsi de réduire le délai de mise en vente sur le marché et de préserver des produits de valeur. Le passage d'un cycle de lyophilisation optimisé de la phase de développement à l'échelle de production devrait pouvoir fournir le cycle de lyophilisation le plus efficace et améliorer par conséquent le retour sur investissement.

Lors de la première phase, le processus de lyophilisation consiste à congeler le produit à une température à laquelle tous les composants de formulation passent à l'état solide. Après la congélation, la phase de dessiccation primaire élimine jusqu'à 95 % d'eau congelée ou de glace. Durant la dessiccation primaire, on utilise des étagères à température contrôlée pour fournir l'énergie nécessaire à la sublimation de la glace. Par contre, la pression dans la chambre doit également être contrôlée de manière à pouvoir apporter au produit la chaleur nécessaire pour faciliter la sublimation de l'eau sans provoquer la fonte ou rendre instable la matrice du produit desséché. La vapeur d'eau sublimée circule dans la chambre et se dirige vers le condenseur en raison de la différence de pression qui existe entre la chambre du produit et le condenseur. La vapeur d'eau est ensuite congelée sur des serpentins ou des plaques situés dans le condenseur, ce qui permet au condenseur de conserver un état de basse pression par rapport à la chambre du produit.¹ L'eau résiduelle qui n'a pas été extraite au cours de la dessiccation primaire est éliminée lors d'une seconde phase de dessiccation par désorption.

La température d'effondrement de la formulation, la stabilité du principe actif pharmaceutique et les propriétés des excipients sont des paramètres essentiels qui doivent être connus pour le développement d'un cycle de lyophilisation et une cryodessiccation réussie.² Outre les propriétés de la formulation, la température de l'étagère, la pression de la chambre, la géométrie du

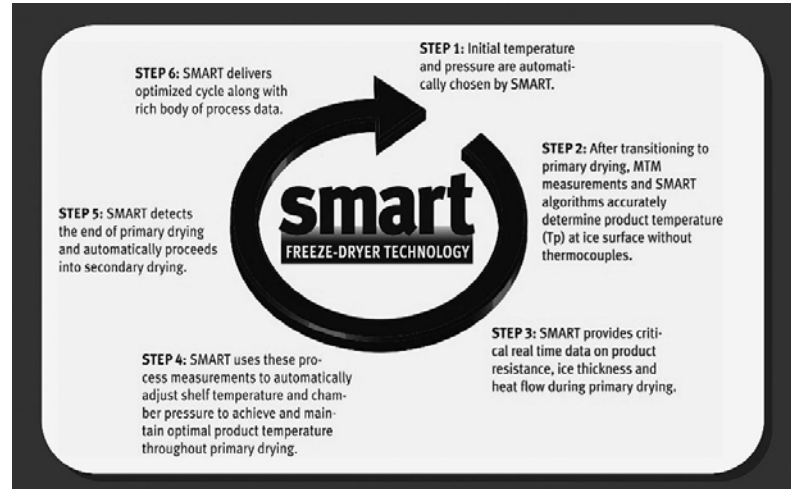
système et le contenu du produit sont autant de paramètres importants pour le développement du cycle de lyophilisation. De nombreux procédés de lyophilisation sont développés suivant une méthode dite « par essais et erreurs » qui aboutit souvent à des cycles de lyophilisation non optimisés risquant de connaître une transition difficile du laboratoire à l'échelle de production.

Accélérer le développement de cycles de lyophilisation

La technologie FTS SMART Freeze-Dryer™ de SP Industries est un outil de développement révolutionnaire pour l'accélération et la rationalisation du développement de cycles de lyophilisation. Fruit d'un partenariat entre l'Université du Connecticut et l'Université de Purdue, et partiellement financée par la Center for Pharmaceutical Processing Research (CPPR), la technologie SMART Freeze-Dryer intégrée dans un système LyoStar II (Schéma 1) de FTS fournit aux experts et aux débutants en lyophilisation un moyen de développer des cycles de lyophilisation optimisés qui, selon les conclusions d'un essai indépendant, permet de réduire jusqu'à 78% le délai moyen de développement des cycles. La technologie SMART Freeze Dryer permet de limiter à un ou deux passages le processus de développement de cycles, en comparaison des six à huit passages généralement nécessaires, réduisant ainsi non seulement le délai de développement mais également les coûts des matériaux d'un tiers, voire davantage. Le responsable du développement peut ainsi consacrer plus de temps à l'étude d'autres facteurs contribuant à un cycle de lyophilisation optimisé, tels que les choix des excipients, les valeurs extrêmes des paramètres et leurs effets ultérieurs sur le produit lyophilisé.

Le principe de la technologie SMART Freeze-Dryer se base sur l'utilisation de la mesure manométrique de la température (MMT). La technologie MMT offre un calcul précis de la température du produit à l'interface de sublimation sans qu'il soit nécessaire de placer des thermocouples ou d'autres capteurs de température dans les flacons de produit. La mesure de la température du produit à l'interface de sublimation est essentielle si l'on veut déterminer les paramètres corrects permettant d'éviter l'effondrement du produit ou sa « fusion » au cours de la dessiccation primaire.

La méthode conventionnelle pour la mesure de la température du produit durant un cycle de lyophilisation consiste à placer quelques capteurs de température sélectionnés dans des flacons. Il convient de souligner que ces capteurs placés dans des flacons sont susceptibles d'influencer le processus de congélation et de dessiccation des échantillons par l'introduction d'une



Processus de la technologie SMART Freeze Dryer

nucléation de glace ou l'action d'une voie thermique. En conséquence, le fait de placer un thermocouple dans un flacon n'offre pas de représentation fidèle de ce qu'il se passe réellement dans la majorité des flacons introduits dans la chambre du produit. De plus, les capteurs de température ou les thermocouples placés dans des flacons sont situés au bas du flacon, et non pas à l'interface de sublimation, ce qui ne permet pas de mesurer avec précision la température du produit à l'interface sublimation/glace.¹ Les thermocouples sont parfois difficiles à replacer au même endroit et ils affichent des imprécisions intrinsèques sur leur propre échelle de température.

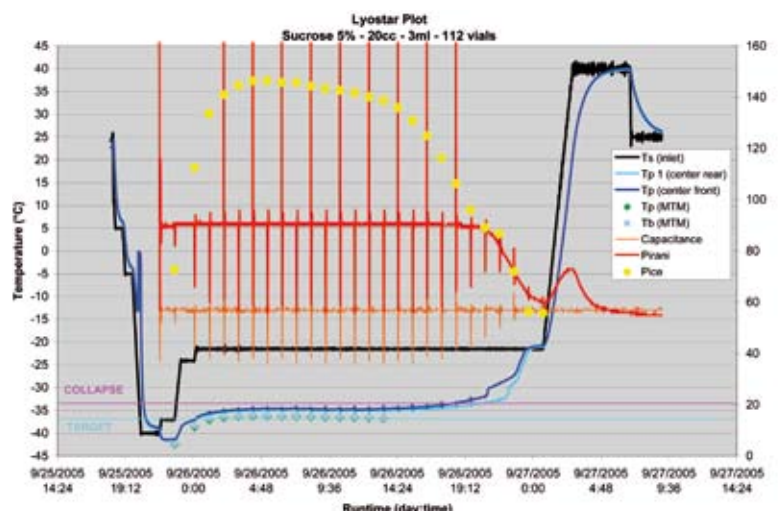
La technique MMT prévoit une vanne d'isolement placée entre la chambre de dessiccation du produit et le condenseur du lyophilisateur. Les paramètres d'entrée à saisir avant un cycle de lyophilisation SMART incluent notamment le nombre de flacons de produit, le volume de remplissage des flacons – qu'il s'agisse d'un produit amorphe ou cristallin –, et la température d'effondrement, ou le point eutectique du produit. Au cours du cycle de lyophilisation avec la technologie SMART, la vanne d'isolement se ferme rapidement et automatiquement, et l'augmentation de la pression est mesurée pendant 25 secondes à intervalles réguliers au cours de la dessiccation primaire. Les données brutes sont recueillies et utilisées dans l'équation MMT pour calculer la température du produit à l'interface glace/surface, la résistance de la couche desséchée, l'épaisseur de la glace, ainsi que le flux thermique et le transfert de masse.

Au cours de la lyophilisation, la technologie SMART utilise ces informations pour régler automatiquement l'étagère et les valeurs de seuil de vide du lyophilisateur, ce qui permet d'obtenir et de maintenir avec exactitude le produit à la température cible tout au long du cycle de lyophilisation.

Concrètement, si l'on veut obtenir des données MMT valables, il est nécessaire de prévoir une surface de produit minimum supérieure à 300 centimètres carrés ou trois quarts d'un plateau d'échantillons. Il faut également que le système de lyophilisation soit exempt de fuites, que l'échantillon soit placé dans un solvant aqueux, que le contenu des solides recommandés soit compris entre 3 et 15 pour cent et que, idéalement, le remplissage optimal du flacon ne dépasse pas un tiers du volume du conteneur du produit sélectionné.

Paramètres critiques dans le développement de cycles

La température critique à laquelle le produit doit être maintenue tout au long de la phase de dessiccation primaire est l'un des paramètres critiques pour le bon développement d'un cycle avec la technologie SMART Freeze Dryer. Cette température critique est déterminée soit par la température de transition vitreuse du produit (T_g) ou la température d'effondrement (T_e).³ Ces valeurs sont le plus souvent définies par analyse thermique différentielle (DSC) ou microscopie de lyophilisation. La précision des paramètres d'entrée pour l'instauration d'un cycle de lyophilisation SMART déterminera la qualité



Représentation graphique d'un cycle Smart qui montre le contrôle serré auquel est soumise la température du produit 3° sous sa température d'effondrement tout au long de la dessiccation primaire.



de l'ajustement MMT et, par conséquent, la conception du processus de lyophilisation qui en résulte.

Le schéma 2 offre un aperçu des étapes du processus SMART Freeze Dryer. Sur la base des données saisies par l'utilisateur, le logiciel SMART Freeze Dryer choisit automatiquement une température et une pression initiales. Après le transfert vers la dessiccation primaire, les mesures MMT commencent et alimentent les algorithmes SMART pour déterminer la température du produit à la surface de sublimation. Le logiciel SMART fournit des données en temps réel sur la résistance du produit, l'épaisseur de la glace et le flux thermique au cours de la dessiccation primaire (Schéma 3). A l'aide de ces mesures, SMART règle automatiquement la température de l'étagère et la pression de la chambre de dessiccation en vue de maintenir une température optimale du produit tout au long de la dessiccation primaire. SMART détecte la fin de la phase de dessiccation primaire et passe automatiquement à la dessiccation secondaire. A la fin du processus, SMART fournit un cycle de lyophilisation optimisé, ainsi que toutes les données du processus.

Le schéma 4 reprend les résultats de deux études de cas relatives aux économies réalisées dans le développement du processus grâce à la technologie SMART Freeze Dryer. Les deux laboratoires ont déclaré que leur investissement dans cette nouvelle technologie avait été amorti en moins de trois mois. Les principales économies ont été réalisées grâce à la capacité de SMART de fournir un cycle de lyophilisation optimisé après quelques tests expérimentaux seulement. La durée moyenne de développement de cycles a été réduite de 62 jours, soit 78 %. Les économies réalisées dans le développement, principalement au niveau du coût de la main-d'œuvre et des principes actifs, s'élevaient en moyenne à 40 029 \$. Si l'on considère une moyenne de huit programmes de développement par an, l'économie annuelle moyenne est de 320 232 \$.

Conclusions

La technologie SMART offre des avantages prouvés et reconnus sur le terrain. Grâce à Smart, y compris les experts scientifiques spécialisés dans la lyophilisation sont parvenus à une plus grande efficacité des cycles. Les données calculées relatives à la résistance de la couche dessiquée, l'épaisseur de la glace, le flux thermique, le transfert de masse et la température du produit à la surface de la glace se sont avérées extrêmement précieuses, dans la mesure où elles permettent d'analyser, comme jamais auparavant, le comportement et l'évolution du produit qui se trouve dans le lyophilisateur.

En réponse aux demandes des utilisateurs, la technologie Smart d'origine a été améliorée afin d'offrir une collecte de données Smart sur des recettes existantes. Cette fonctionnalité supplémentaire offre au scientifique la possibilité de réaliser des tests de résistance, d'afficher une équivalence ou de résoudre les problèmes de cycles existants, tout en générant des données supplémentaires de très grande valeur qui lui permettront de prendre les décisions pertinentes.

Il ne fait aucun doute qu'il s'agit-là d'une amélioration significative en comparaison de la méthode classique de conception de cycles par essais et erreurs. La technologie Smart permet d'optimiser en toute sécurité, rapidement et automatiquement, les cycles de lyophilisation sur la base des exigences particulières propres à chaque formulation. Smart Freeze-Dryer est donc véritablement la méthode révolutionnaire de choix pour les scientifiques spécialisés dans la lyophilisation d'aujourd'hui.

Références

¹ Tang, X.; Nail, S.L.; Pikal, M.J. Evaluation of Manometric Temperature Measurement, a Process Analytical Technology Tool for Freeze-Drying: Part I, Product Temperature

Measurement. **AAPS PharSciTech 2006**, 7(1), E1-E9.

² Tang, X.; Pikal, M.J. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. **Pharmaceutical Research 2004**, 21(2), 191-200.

³ Gieseler, H.; Lee, H.; Mulherkar, B.; Pikal, M.J. Applicability of Manometric Temperature Measurement (MTM) and SMART Freeze Dryer Technology to Development of an Optimized Freeze Drying Cycle: Preliminary Investigations of Two Amorphous Systems. **1st European Congress on Life Science Process Technology 2005**, October 11-13, Nuremberg, Germany.

⁴ U.S. FDA Center for Drug Evaluation and Research, <http://www.fda.gov/Cder/OPS/PAT.htm>

⁵ Gieseler, Henning; PAT for freeze drying: cycle optimization in the laboratory. **European Pharmaceutical Review 2007**, Issue 1, 62-67.

**Auteur : Leslie Mater est directrice de produit Lyophilisateurs de R&D chez SP Industries. Elle a rejoint FTS Systems, désormais intégré à SP Industries, en 1998. Au cours des neuf dernières années, elle a assumé plusieurs responsabilités dans le développement de produit, la vente et l'assistance technique. Leslie détient un baccalauréat en sciences de l'Université de Cornell.*

Case #1 Detail

	Traditional Approach	SMART Approach	Savings
Number of Experimental Runs Performed	10	2	8
Estimated Development Time (days)	95	19	76
Analytical (DSC) Costs	\$1,000	\$1,000	\$0
Labor Costs	\$36,060	\$2,412	\$33,648
Material Costs	\$93,750	\$75,000	\$18,750
Total Costs per Development Program	\$130,810	\$78,412	\$52,398
Development Programs per Year	8	8	--
Total Annual Cycle Development Costs	\$1,046,480	\$627,296	\$419,184

Case #2 Detail

	Traditional Approach	SMART Approach	Savings
Number of Experimental Runs Performed	8	2	6
Estimated Development Time (days)	63	16	47
Analytical (DSC) Costs	\$1,000	\$1,000	\$0
Labor Costs	\$30,480	\$2,820	\$27,660
Material Costs	\$25,000	\$25,000	\$0
Total Costs per Development Program	\$56,480	\$28,820	\$27,660
Development Programs per Year	8	8	--
Total Annual Cycle Development Costs	\$451,840	\$230,560	\$221,280

La technologie SMART Freeze-Dryer offre un important retour sur investissement - Détails des études de cas

Un Service sur mesure !

METTLER TOLEDO prend soin de vos équipements :

- ✓ Maintenance de pipettes toutes marques
- ✓ Vérification de pipettes sur site et en laboratoire
- ✓ Vérification et étalonnage de masses et balances



NOUVEAUTE

Notre Laboratoire Accrédité vous propose désormais d'étalonner vos pipettes sous accréditation COFRAC.



Pour en savoir plus : mt.com/service

Mettler-Toledo SAS
Laboratoire d'Etalonnage Accrédité
Service Pipettes
264 rue Abraham Lincoln
Parc Washington
62400 Béthune
Tél : 03 21 64 54 32
marcom.fr@mt.com

Pour plus d'informations
www.mt.com

METTLER TOLEDO