

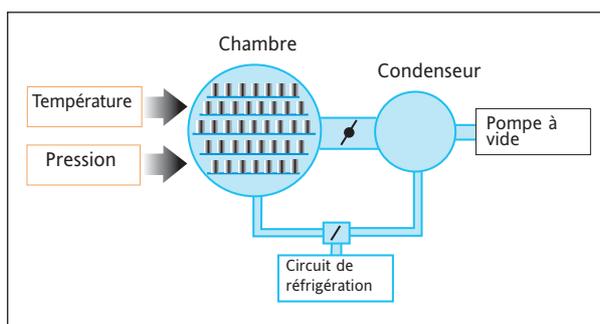
## Le procédé de lyophilisation

### Note d'application

La lyophilisation est un procédé discontinu lent utilisé dans les industries pharmaceutiques, biochimiques ou agro-alimentaires. Le procédé sert à éliminer l'eau d'un produit afin de le conserver ou de le stocker dans un espace réduit. Le principe de fonctionnement est très simple : on porte très rapidement un produit à une température comprise entre  $-10$  et  $-80^{\circ}\text{C}$ , de façon à bloquer l'eau sous forme de glace dans la situation où elle se trouvait avant la surgélation ; on évite ainsi la lésion des cellules. puis sous un vide très poussé, voisin de  $0,4$  mm de mercure, on apporte de la chaleur ; la glace se sublime (point triple de l'eau) ; on apporte ensuite de la chaleur avec un profil déterminé afin que la réaction soit complète ; c'est une régulation très pointue : elle doit être très précise car elle conditionne directement la qualité du produit résiduaire. La vapeur d'eau est captée par un piège et la déshydratation du produit se poursuit en continu. Lorsque la plus grande partie de l'eau s'est sublimée, le produit se réchauffe. Il a perdu environ  $80$  à  $90\%$  de son eau. Il ne reste plus qu'à le conditionner, à l'abri de l'air et de l'humidité, sous vide ou sous gaz neutre, à température ambiante.

#### Principe de régulation

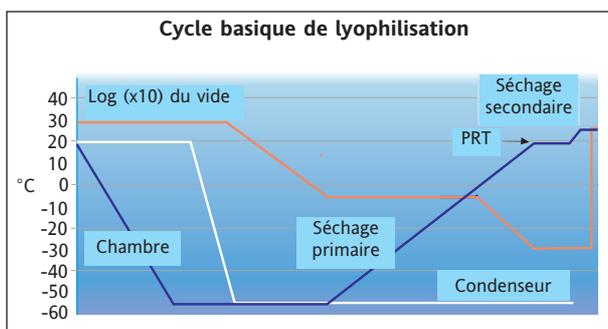
Il existe plusieurs dispositifs pour la lyophilisation, mais ils sont presque tous conçus sur cette base.



Le chauffage peut être électrique (résistances chauffantes tressées placées sur les étagères de l'enceinte) ou par circulation d'huile au travers d'une tuyauterie soudée sur les étagères. La température de l'enceinte, des étagères, plus le condenseur(et /ou du fluide caloporteur) constitue une partie des paramètres régulés et enregistrés.

Le vide est mesuré par un capteur Pirani. La régulation est assurée soit par une vanne analogique à pointeau soit par des vannes d'admittance fine ou grossière. Une commutation de la vanne permet de basculer la réfrigération de la chambre de refroidissement vers le condenseur de refroidissement. Dans la dernière étape de séchage le condenseur alors complètement gelé, peut être isolé.

Les procédés de lyophilisation se caractérisent par de longues périodes de stabilisation : par exemple lors du refroidissement de l'enceinte, il faut s'assurer que le produit est complètement gelé avant de lancer le processus de mise sous vide.



C'est une situation typique où l'intervention de l'opérateur est nécessaire pour visualiser et confirmer que le produit et l'installation sont prêts pour la mise sous vide. La phase critique est la chauffe où la rampe de montée en température doit être suffisamment lente pour ne pas endommager le produit. Durant cette étape le vide est maintenu constant pour avoir des conditions très stables. La rampe de température doit être arrêtée si le vide augmente trop, car cela signifie que l'eau se sublime trop rapidement.



- Régulation et automatisme
- Recettes
- Traitement par lots et Rapports
- Profils de consigne
- Ecrans personnalisés
- Gestion d'alarmes
- 21 CFR Part 11

A la fin de la rampe de séchage primaire, un test d'élévation de pression (PRT) est effectué. Ensuite, la vanne d'isolement de l'enceinte se ferme pour une durée déterminée ; si le produit est sec, le vide est maintenu ; si la pression s'élève plus que la normale, le produit n'est pas complètement sec. Dans ce cas, la vanne d'isolement est alors ré-ouverte jusqu'au prochain test (PRT).

Après ce test (PRT), le séchage secondaire est effectué, pour garantir une lyophilisation parfaite. Les produits sont portés à la température ambiante ou juste légèrement au-dessus.

La mise en condition de l'installation nécessite généralement une stérilisation. Celle-ci est réalisée par une séquence séparée gérée par le panel superviseur T800.

Pour ce type d'application, le système de contrôle commande doit fournir une excellente Interface Homme Machine et il doit être d'une grande souplesse, et disposer d'un contrôle fiable et précis pour chaque phase de lyophilisation. Il doit posséder les caractéristiques suivantes :

- Régulation de température précise avec gestion des rampes et paliers (maintien du profil suivant la mesure de pression)
- Contrôle séquentiel de la température, du vide et de la réfrigération, à la fois pour la lyophilisation et la stérilisation.
- Stratégies de sécurité pour protéger les produits en cas de défaillance de l'installation
- Pour l'opérateur, un affichage clair des paramètres clés du process et des états
- Enregistrement des données pour analyse et rapports

## La solution : le panel superviseur T800

En effet , le panel superviseur est idéal pour les procédés de lyophilisation car il combine toutes les caractéristiques nécessaire dans un seul même produit compact.

- **Régulation continue multiboucle et séquentielle**
- **Vues d'écran graphiques évoluées**
- **Programmeur de consignes très convivial**
- **Gestion de lots et rapports pour la traçabilité**
- **Audit Trail pour la sécurité de la production**
- **Ecran tactile SVGA IP65**
- **Enregistrement sécurisé des données et Historiques**
- **Gestion des recettes**
- **Gestion des alarmes**
- **Contrôle d'accès et Signature électronique**

### 21 CFR Part 11 – 'Prêt à l'emploi'

Les procédés de lyophilisation doivent pouvoir dans certains cas respecter les exigences de la FDA, EMEA ou d'autres normes. Le T800 a déjà été largement utilisé dans des procédés validés intégrant des lyophilisateurs, des autoclaves, des réacteurs, des fermenteurs, des systèmes de purification d'eau, des machines d'enduction etc...

## Eurotherm Automation SAS

Parc d'affaires, 6 chemin des joncs, BP55, 69574 DARDILLY

Tél. : 04 78 66 45 00 Fax : 04 78 35 24 90

email : ea@automation.eurotherm.co.uk

### Agences

Aix en Provence : 04 42 39 70 31  
 Colmar : 03 89 23 52 20  
 Lille : 03 20 96 96 39  
 Lyon : 04 78 66 45 10  
 Nantes : 02 40 30 31 33  
 Paris : 01 69 18 50 60  
 Toulouse : 05 34 60 69 40

<http://www.eurotherm.tm.fr>

### Bureaux

Bordeaux  
 Clermont-Ferrand  
 Dijon  
 Grenoble  
 Metz  
 Nancy  
 Normandie  
 Orléans



La fonction d'Audit sur le T800 a été spécialement conçue pour répondre aux exigences de la FDA 21CFR part 11 :

- Contrôle d'accès par identifiant et mot de passe
- Enregistrement de données, sécurisé dans un format inviolable
- Audit trail sur les actions opérateur et modifications des paramètres critiques du procédé
- Signature électronique

Avec la fonction audit, la signature électronique est configurable pour toutes les actions spécifiques réalisées par le T800, ainsi que les fonctions standard telles que le traitement par lots, les modifications de recettes, les modifications de niveau d'accès etc



## 21 CFR Part 11 ENHANCED FOR

### Une architecture évolutive

Une architecture complète peut être créée en intégrant des 2500 unités d'entrées/sorties montables sur rail DIN. La communication se fait en Profibus DP. Ces unités modulaires, disponibles en embases de 4, 8 ou 16 modules proposent un vaste choix d'entrées et de sorties :

Entrées analogiques	Température et pression pour la lyophilisation, Température du condenseur, pompes
Sorties analogiques	Vannes de régulation d'eau, de vapeur et de nitrogène, retransmission du vide
Entrées logiques	Commutation de vannes, Etat de la pompe
Sorties logiques	Commande de vanne, Contrôle des pompes de circulation et de vide

### Différents types d'architecture

- Lyophilisateur simple : un panel superviseur T800
- Plusieurs unités de lyophilisation : contrôle local par un panel superviseur T800 et supervision par notre solution Eoperate
- Gestion d'un atelier de fabrication : par l'implantation de notre système de contrôle commande Esuite

Eurotherm Automation SAS se réserve le droit de modifier, sans préavis, les spécifications de cette documentation. Bien que tous les efforts aient été faits pour apporter la meilleure information, Eurotherm Automation SAS ne peut garantir qu'elle soit une description complète et actualisée des produits.

© COPYRIGHT EURO THERM AUTOMATION SAS 2003

Tous droits réservés. Toute reproduction ou transmission sous quelque forme ou quelque procédé que ce soit sans l'autorisation écrite d'Eurotherm Automation SAS, est strictement interdite.