

DOSSIER

Special

Dossier réalisé par / Special made by
RACHELLE LEMOINE

LYOPHILISATION LYOPHILIZATION

Les nouveaux défis de la lyophilisation
Insulin: Other routes of administration than injectable

Entretien avec Jérôme Keldenich, directeur MSAT du site Belge de Cenexi
**Interview with Jérôme Keldenich,
MSAT director of the Belgian site at Cenexi**

Entretien avec Carole Grassi, responsable Innovation & Développement
chez SGD Pharma
**Interview with Carole Grassi,
Innovation & Development Manager at SGD Pharma**

Entretien avec Diana Löber,
global product manager Vials chez Schott.
**Interview Diana Löber
global product manager Vials at Schott**

Gerresheimer :
Plus qu'une solution d'emballage primaire
**Gerresheimer:
More than a packaging solution**



Les nouveaux défis de la lyophilisation

Forme pharmaceutique en plein développement, la lyophilisation est largement utilisée pour augmenter la durée de vie des médicaments, notamment d'origine biologique. Un processus complexe et coûteux qui doit prendre en compte de nombreux paramètres et qui n'a cessé d'améliorer ses performances.

La mise en œuvre de la lyophilisation pour la fabrication de produits pharmaceutiques et biopharmaceutiques a augmenté d'environ 13,5 % par an depuis 2015. Une tendance à relier au fort développement des biomolécules dont une sur deux nécessite d'être lyophilisée. Depuis 2017, plus de dix nouveaux produits biologiques sont approuvés par la FDA chaque année, ce qui représente 30 % du total des nouveaux médicaments approuvés pendant cette période.

Bien qu'aucun processus pharmaceutique ne soit simple en lui-même, « celui de la lyophilisation peut avoir un degré de

complexité supérieur, notamment selon la façon dont le cycle de lyophilisation a été développé », constate Jérôme Keldenich, directeur MSAT (Manufacturing Science and Technology) sur le site de Braine-l'Alleud du CDMO Cenexi en Belgique, spécialisé dans la production de produits stériles injectables hautement actifs en flacons stériles liquides et lyophilisés et seringues pré-remplies.

Un processus complexe

En effet, dès la phase de développement d'un médicament destiné à être lyophilisé, sa formulation et son cycle de

lyophilisation requièrent la plus grande attention afin de faciliter les différentes étapes de mise à l'échelle, jusqu'à la phase d'industrialisation de lots commerciaux. La nature de la molécule à stabiliser est prépondérante. « Il faut bien comprendre les contraintes physico-chimiques de stabilisation de la phase lyophilisée finale afin de garantir sa stabilité sur le long terme et permettre sa reconstitution pour être injecter chez le patient », poursuit Jérôme Keldenich. Chez Lyofal, site du groupe CDMO Synerlab, spécialisé dans les produits lyophilisés, Mehdi Nagaz, directeur général, reconnaît que leur approche est « sur mesure ». « Nous

The new challenges of freeze-drying

Freeze-drying, a rapidly developing pharmaceutical form, is widely used to increase the shelf life of drugs, particularly of biological origin. This is a complex and costly process that must take into account many parameters and is constantly improving its performance.

The use of freeze-drying for the manufacture of pharmaceutical and biopharmaceutical products has increased by approximately 13.5% per year since 2015. This trend can be linked to the strong development of biomolecules,

half of which require freeze-drying. Since 2017, more than ten new biologics have been approved by the FDA each year, accounting for 30% of the total number of new drugs approved during this period. While no pharmaceutical process is simple in itself, "the

freeze-drying process can have a higher degree of complexity, depending on how the freeze-drying cycle has been developed," notes Jérôme Keldenich, MSAT (Manufacturing Science and Technology) Director at the Braine-l'Alleud site of CDMO Cenexi in Belgium,

pouvons intervenir dans le projet du client à différents stades, dès le développement de la formulation avec le choix des excipients, la formulation, et le développement du process de lyophilisation, rappelle-t-il. Chaque développement est unique et s'effectue en mode projet avec une équipe dédiée, réunissant toutes les compétences nécessaires à sa bonne conduite. Par son expertise des cycles de lyophilisation, Lyofal a la réputation de faire gagner du temps à ses clients. » A la complexité de la phase de développement s'ajoute celle du processus de lyophilisation lui-même qui consiste à retirer l'eau d'un produit à l'aide de la congélation puis

à l'évaporation sous vide de la glace. Cette étape appelée sublimation permet de passer directement de l'état solide à l'état gazeux. Chaque étape de ce processus est cruciale pour le résultat final et, selon les molécules à traiter, peut durer de quelques heures à plusieurs jours. Douze jours en moyenne chez Lyofal, entre 3 à 21 jours chez Cenexi...

Réduire le temps du cycle de lyophilisation

Un process complexe, long et coûteux en énergie. Rien d'étonnant à ce que certains cherchent à l'améliorer

comme Lyophitech, société créée en 2017 et basée dans la région lyonnaise, qui bénéficie du soutien scientifique de différents partenaires de l'Université de Lyon (LAGEPP – Laboratoire d'automatique, de génie des procédés et de génie pharmaceutique ; CPE Lyon – Ecole d'ingénieurs en chimie et sciences du numérique) pour le développement et l'optimisation de sa technologie. Brevetée, cette dernière consiste à mettre l'étape de sublimation en mouvement de balancier. Cette rotation permet d'améliorer les transferts de chaleur et de matière et ainsi accélérer considérablement les cycles de séchage. Appelée « lyophilisation dynamique

EURO BOUCHAGE : UNE CONCEPTION SUR MESURE

Spécialisé dans la fabrication et la conception de bouchons et de capsules aluminium à sertir et à visser, Euro Bouchage est une entreprise française qui a été créée en 1999. Dès son origine, elle s'oriente sur le marché pharmaceutique pour fournir les marchés des produits vétérinaires et humains (antibiotique, perfusion, sirop...). Positionnée sur les petites séries, elle produit aujourd'hui majoritairement des capsules standard pour le marché des sirops et des capsules à sertir pour le marché des produits lyophilisés. Dotée d'un bureau d'études, elle poursuit ces dernières années son orientation « Conception et sur mesure » afin de développer de nouveaux projets. Certifiée ISO 9001, elle a investi dans une salle de métrologie et effectue un contrôle qualité quotidien.



EURO BOUCHAGE: A TAILOR-MADE CONCEPTION

Specializing in the manufacture and design of aluminium crimp and screw caps, Euro Bouchage is a French company that was created in 1999. From the outset, it has focused on the pharmaceutical market to supply the veterinary and human product

markets (antibiotics, perfusion, syrup, etc.). Positioned on small series, it now mainly produces standard capsules for the syrup market and crimp capsules for the freeze-dried products market. With its own Design Office, the company has been pursuing its "Design and Customization" orientation in recent years in order to develop new projects. ISO 9001 certified, the company has invested in a metrology room and carries out daily quality control.

which specializes in the production of highly active sterile injectable products in liquid and freeze-dried vial and pre-filled syringes.

A complex process

From the development phase of a drug intended to be lyophilized, its formulation and lyophilization cycle require the utmost attention in order to facilitate

the various scaling-up stages, right up to the industrialization phase of commercial batches. The nature of the molecule to be stabilized is crucial. "We need to understand the physico-chemical constraints of stabilization of the final freeze-dried phase in order to guarantee its long-term stability and allow its reconstitution for injection into the patient," continues Jérôme Keldenich. At Lyofal, a site of the CDMO Synerlab

Groupe, which specializes in freeze-dried products, Mehdi Nagaz, General Manager, acknowledges that their approach is "tailor-made". We can be involved in the customer's project at various stages, from the development of the formulation with the choice of excipients, the formulation, and the development of the freeze-drying process," he says. Each development is unique and is carried out in project mode with a dedicated team,

», ce procédé novateur permettrait selon son concepteur, Jean Delaveau, de diviser par deux le temps du cycle de lyophilisation et de réduire la consommation énergétique de 20 à 40 %. Cet ingénieur Agro ParisTech à la retraite a travaillé auparavant dans une filiale du groupe Air Liquide qui s'intéressait aux technologies de lyophilisation de lots industriels pour le secteur pharmaceutique. Mais les travaux n'avaient pu aboutir à l'époque. En 2023, un premier essai pour un client pharmaceutique doit avoir lieu. Le gain de temps et l'économie d'énergie consommée que représente cette innovation devrait susciter l'intérêt

du secteur. Reste encore à apporter la preuve de concept.

L'emballage primaire soumis à rude épreuve

La lyophilisation est un process pharmaceutique qui peut utiliser le conditionnement primaire du médicament dans son processus. En effet, si certains laboratoires produisent des lots en vrac (vrac broyé, sous blister, gélules...), la plus grande partie de la production de médicaments lyophilisés s'effectue dans des flacons en verre de différentes contenances (80 % du marché au niveau mondial). Placés au sein du

lyophilisateur, ces flacons servent de conducteur thermique lors de l'opération de congélation des produits. Or le verre n'est pas un bon conducteur thermique et les verriers s'attachent à améliorer en permanence leur conception afin que l'épaisseur et la répartition du verre soient les plus optimales pour favoriser le meilleur échange thermique, tout en conservant la meilleure résistance à la casse. Le fond du flacon qui repose sur les étagères ou sur un plateau doit favoriser cette conduction et avoir la plus grande surface en contact, dont être le plus plat possible. Aujourd'hui, verre étiré et verre moulé sont présents sur ce marché, le premier



Au niveau mondial, 80 % des produits lyophilisés sont conditionnés dans des flacons en verre de différentes contenances

Worldwide, 80% of lyophilized drugs are produced in glass vials of various sizes.

bringing together all the skills required for its successful completion. Through its expertise in freeze-drying cycles, Lyofal has a reputation for saving its customers time. In addition to the complexity of the development phase, there is also the complexity of the freeze-drying process itself, which consists of removing the water from a product by freezing and then evaporating the ice under vacuum. This step, called sublimation, allows

the product to go directly from a solid state to a gaseous state. Each step of this process is crucial to the final result and, depending on the molecules to be treated, can last from a few hours to several days. Twelve days on average at Lyofal, between 3 and 21 days at Cenexi...

Reducing the time of the freeze-drying cycle

A complex, long and energy-intensive process. It is not surprising that some people are looking to improve it, such as Lyophitech, a company created in 2017 and based in the Lyon region, which benefits from the scientific support of various partners from the University of Lyon (LAGEPP - Laboratory of Automatic Control, Chemical and Pharmaceutical Engineering; CPE Lyon - School of Engineering in Chemistry and Digital

étant privilégié pour les plus petites contenances et le second pour les plus grandes.

Côté bouchage, le couple bouchon en élastomère et capsule de sertissage en aluminium reste dominant sur le

marché, mais de nouvelles propositions – bouchon en une seule pièce – permettant de fermer hermétiquement les flacons avant leur sortie du lyophilisateur en garantissant ainsi leur stérilité et en évitant l'opération de sertissage en

dehors de la zone stérile se développent également.

Rachelle Lemoine



Flacons de 10 ml pour les produits lyophilisés.

A gauche, le flacon EasyLy en verre moulé de SGD Pharma et à droite un flacon en verre étiré.

©SGD Pharma

10ml vials for lyophilized products. On the left, SGD Pharma's EasyLy molded glass vial and on the right, a tubular glass vial.

©SGD Pharma

Sciences) for the development and optimization of its technology. This patented technology consists in setting the sublimation stage in a pendulum movement. This rotation improves heat and material transfers and thus considerably accelerates the drying cycles. Called 'dynamic freeze-drying', this innovative process would, according to its designer, Jean Delaveau, halve the freeze-drying cycle time and reduce energy consumption by 20 to 40%. This retired Agro ParisTech engineer previously worked in a subsidiary of the Air Liquide group that was interested in freeze-drying technologies for industrial batches in the pharmaceutical sector. But the work was not successful at the time. In 2023, a first trial for a pharmaceutical customer is to take place. The time and energy savings represented by this innovation should arouse the interest of the sector. Proof of

concept is still required.

Primary packaging under severe pressure

Freeze-drying is a pharmaceutical process that can use the primary packaging of the drug in its process. Although some pharmaceutical companies produce bulk batches (crushed bulk, blister, capsules, etc.), most lyophilized drugs are produced in glass vials of various capacities (80% of the world market). Placed inside the freeze-dryer, these vials serve as a thermal conductor during the product freezing process. Glass is not a good thermal conductor and glass manufacturers are constantly striving to improve their design so that the thickness and distribution of the glass is optimal to ensure the best heat exchange, while maintaining the best resistance to breakage. The bottom

of the vial, which stands on the shelves or on a tray, must facilitate this conduction and have the largest possible surface area in contact, including being as flat as possible. Today, tubular glass and molded glass are present on this market, the first being preferred for the smallest capacities and the second for the largest. On the closure side, the elastomer stopper and aluminium crimping cap couple remains dominant on the market, but new proposals - one-piece stopper - allowing to hermetically close the vial before it comes out of the freeze-dryer, thus guaranteeing its sterility and avoiding the crimping operation outside the sterile zone are also being developed.

Rachelle Lemoine

« Notre site de Braine-l'Alleud possède 15 ans d'expérience en développement sur les formes lyophilisées et leur transfert sur des lignes de production commerciales, et plus de 20 ans d'expérience en production commerciale sur ces mêmes formes »

Situé au sud de Bruxelles, le site belge de Cenexi dispose d'une forte expertise et savoir-faire dans la production de médicaments lyophilisés. Depuis 2007, il s'est doté d'un centre de développement de produits stériles qui lui permet d'intégrer de bout en bout le cycle de vie d'un médicament, du développement de la formulation jusqu'à l'échelle pilote, puis la production de lots commerciaux. Jérôme Keldenich, directeur MSAT du site, nous explique les spécificités de la production de médicaments lyophilisés.

Que représente la production de produits lyophilisés au sein du site de Braine-l'Alleud et de quel équipement disposez-vous ?

Jérôme Keldenich : Le site de Braine-l'Alleud est spécialisé dans la production de produits stériles injectables hautement actifs, principalement des anti-cancéreux mais également, et plus récemment, des traitements

à base d'anticorps monoclonaux pour d'autres pathologies chroniques. Nous produisons des flacons stériles, liquides ou lyophilisés, et des seringues pré-remplies pour différents profils de clients internationaux : de la « big pharma » en passant par le génériqueur,

"Our Braine-l'Alleud site has 15 years of experience in the development of lyophilized forms and their transfer to commercial production lines, and more than 20 years of experience in commercial production of these same forms."

Located south of Brussels, the Belgian site of Cenexi has a strong expertise and know-how in the production of lyophilized drugs. Since 2007, it has established a sterile product development centre that enables it to integrate the entire life cycle of a drug, from formulation development to pilot scale, and then the production of commercial batches. Jérôme Keldenich, MSAT Site Director, explains the specifics of freeze-dried drug manufacturing.



Jérôme Keldenich, directeur MSAT du site belge chez Cenexi

Jérôme Keldenich, MSAT director of the Belgian site at Cenexi

jusqu'à la startup ou la jeune biotech. Sur la totalité de nos quatre sites – trois autres en France à Fontenay-sous-Bois, Hérouville-Saint-Clair et Osny – Braine-l'Alleud est le seul

à posséder des capacités de production commerciale en lyophilisation. Cela représente une grosse partie de sa production, un peu plus de 80 % des volumes produits. Cette partie production est actuellement équipée de six lyophilisateurs de différentes capacités. Un lyophilisateur de 8,5 m², trois de 14 m², un de 28 m² et le plus récent de 30 m² installé en 2018. A ceux-ci s'ajoute un lyophilisateur de 1,6 m² installé dans l'unité de production pilote. La diversité de notre équipement nous permet de traiter tout type de demande et il n'y a pas de volume minimum ou de capacité limite. Cela participe à l'équilibre de notre portefeuille clients où l'on peut trouver aussi bien des laboratoires sur des marchés matures avec des besoins de production en grandes séries, jusqu'à 400 litres de formulation, mais également des clients positionnés sur des produits de niche qui ont besoin de volumes beaucoup plus limités. La force de notre site belge est également d'abriter le centre de

développement des produits stériles (SPDC- Sterile Products Development Center) au sein duquel se trouve le laboratoire non-GMP de développement de formulations et de procédés de fabrication équipé d'un petit lyophilisateur de 1 m² qui offre une capacité de développement en interne. Cela nous permet de bénéficier d'une intégration complète de tout le procédé de fabrication des médicaments, du développement de la formulation à la transposition à l'échelle pilote et au-delà, vers les unités de production, grâce au support de l'équipe MSAT.

Quel rôle joue le service MSAT que vous dirigez ?

J.K. : Le service MSAT (Manufacturing Science and Technology – Sciences et technologies de fabrication) chez Cenexi est structuré sur trois piliers fondamentaux :

-le premier repose sur l'équipe de

What does the production of freeze-dried products represent at the Braine-l'Alleud site and what equipment do you have?

Jérôme Keldenich: The Braine-l'Alleud site is specialized in the production of highly active injectable sterile products, mainly anti-cancer drugs but also, and more recently, monoclonal antibody-based treatments for other chronic diseases. We produce sterile vials, both liquid and lyophilized, and pre-filled

syringes for various international customer profiles: from big pharma, through generics, to start-ups and early-stage biotechs. Out of all our four sites - three others in France in Fontenay-sous-Bois, Hérouville-Saint-Clair and Osny - Braine-l'Alleud is the only one with commercial production capacity for freeze-drying. This represents a large part of its production, a little more than 80% of the volumes produced. This production section is currently equipped with six freeze-dryers of different capacities. One freeze-dryer of 8.5 m², three of 14 m², one of 28

m² and the most recent of 30 m² installed in 2018. In addition, there is a 1.6 m² freeze dryer installed in the pilot production unit. The diversity of our equipment allows us to handle any type of demand and there is no minimum volume or capacity limit. This contributes to the balance of our customer portfolio where we can find pharmaceutical companies in mature markets with production needs in large series, up to 400 litres of formulation, but also customers positioned on niche products who need much smaller volumes. The strength of our Belgian site is also



L' un des 6 lyophilisateurs du site de Braine-l'Alleud en Belgique du CDMO Cenexi

One of the 6 freeze-dryers at the Braine-l'Alleud site in Belgium of CDMO Cenexi

formulation et de développement des procédés de fabrication principalement active au sein du laboratoire de Développement Pharmaceutique non-GMP ;

-le deuxième est l'ingénierie des procédés qui met en musique toutes les découvertes sur la formulation et les

innovations en matière de procédés qui ont été développées au laboratoire pour les rendre transposables dans une production commerciale ;
-enfin le troisième pilier concerne l'ingénierie nouveaux équipements pour apporter les modifications nécessaires aux équipements existants afin

d'accueillir les nouveaux procédés et produits développés au niveau du laboratoire ou pour concevoir complètement de nouveaux équipements qui seront dédiés à ces produits.

Ces trois piliers nous permettent d'intégrer complètement les requis de la formulation et du produit fini pharmaceutique au fur et à mesure de son cycle de vie, du développement jusqu'à la commercialisation.

L'expertise en lyophilisation chez Cenexi est-elle ancienne ?

J.K. : La ligne de production de lyophilisation à Braine-l'Alleud et les lyophilisateurs existaient déjà avant les années 2000. Cela fait donc plus de 20 ans que l'on fabrique des lyophilisés, historiquement dans une configuration de CMO pour de la production commerciale, mais qui requérait le transfert des produits

that it houses the Sterile Products Development Centre (SPDC), which houses the non-GMP formulation and process development laboratory equipped with a small 1m2 freeze-dryer that provides in-house development capacity. This allows us to benefit from full integration of the entire drug manufacturing process, from formulation development to pilot scale and beyond to production facilities, with the support of the MSAT team.

What is the role of the MSAT Department that you lead?

J.K.: The Manufacturing Science and Technology (MSAT) department at Cenexi is structured on three fundamental pillars:

-the first is the formulation and

manufacturing process development team mainly active in the non-GMP Pharmaceutical Development laboratory;

-the second is process engineering, which brings all the formulation discoveries and process innovations developed in the laboratory to life in commercial production;

-Finally, the third pillar is new equipment engineering to make the necessary modifications to existing equipment to accommodate the new processes and products developed in the laboratory or to design completely new equipment dedicated to these products.

These three pillars allow us to fully integrate the requirements of the formulation and the finished pharmaceutical product

throughout its life cycle, from development to commercialization.

How long does Cenexi have expertise in freeze-drying?

J.K.: The freeze-drying production line in Braine-l'Alleud and the freeze-dryers already existed before the year 2000. So we have been manufacturing freeze-dried products for more than 20 years, historically in a CMO configuration for commercial production, but which required the transfer of products from our customers' external development sites to our production line. In 2007, the SPDC was created and thanks to these development capabilities, the Belgian site became a CDMO. That's 15 years of experience in the development of freeze-dried forms and their transfer to

des sites de développement externes de nos clients sur notre ligne de production. En 2007, le SPDC est créé et grâce à ces capacités de développement, le site belge est devenu CDMO. Cela fait donc 15 ans d'expérience en développement sur les formes lyophilisées et leur transfert sur des lignes de production commerciales. Cela fait la force de Cenexi à Braine-l'Alleud. Nous avons la capacité de développer les cycles de lyophilisation dans le laboratoire du SPDC qui dispose de technologies et de détecteurs qui sont implémentés au sein du petit lyophilisateur de développement, parfaits miroirs de ceux qui sont implémentés sur nos lyophilisateurs de production. La transposition entre ces différentes étapes de production est ainsi mieux caractérisée ce qui nous permet de savoir exactement quelles sont les limites et les forces de nos différents équipements et de pouvoir développer en vue de la transposition vers ces équipements.

Comment se passe l'étape de la formulation dans le cas du développement d'un nouveau produit ?

J.K. : La formulation proposée doit être adaptée à la solubilisation et à la stabilisation de la molécule d'intérêt, que ce soit une petite molécule ou une biologique. Ces formulations sont ensuite caractérisées en termes de températures critiques et de propriétés physiques pour la lyophilisation. Il faut que cette formulation et ses composants soient compatibles avec un processus de lyophilisation. Le point de départ de notre travail de formulation est la dose particulière de l'actif pharmaceutique dont le patient doit bénéficier dans la prise de son traitement ainsi que le mode d'utilisation du produit fini par le praticien le cas échéant. Nous devons donc définir les attributs qualité et

les attributs du produit fini pharmaceutique en partenariat avec notre client pour ensuite revenir en arrière et imposer ces contraintes à la formulation qui permettront d'obtenir le résultat final souhaité. On essaie de définir le plus complètement les conditions d'utilisation du produit fini pharmaceutique : la dose de produit à injecter, le type d'administration (e.g. parentéral ou infusion et à quelle vitesse), quel diluant est utilisé pour sa reconstitution... Toutes les conditions d'utilisation du produit fini doivent être réellement prises en compte pour concevoir la formulation et son procédé de fabrication.

Quels sont les points critiques lors de la production lyophilisée ?

J.K. : Les temps de cycle de lyophilisation peuvent être très variables d'un produit à l'autre. Sur notre site, de moins

commercial production lines. This is the strength of Cenexi in Braine-l'Alleud. We have the capacity to develop the freeze-drying cycles in the SPDC laboratory, which has technologies and sensors that are implemented in the small development freeze-dryer, perfect mirrors of those implemented in our production freeze-dryers. The transposition between these different production stages is thus better characterized, allowing us to know exactly what the limitations and strengths of our different equipment are and to be able to develop for transposition to this equipment.

How does the formulation phase work in the case of new product development?

J.K.: The proposed formulation must be

suitable for solubilization and stabilization of the molecule of interest, whether it is a small molecule or a biological. These formulations are then characterized in terms of temperature and critical physical properties for freeze-drying. The formulation and its components must be compatible with a freeze-drying process. The starting point for our formulation work is the particular dose of the active pharmaceutical ingredient that the patient is to receive in the course of treatment, and how the finished product is to be used by the practitioner if applicable. So we have to define the quality attributes and the attributes of the finished pharmaceutical product in partnership with our client and then go back and impose those constraints on the formulation that will achieve the expected end result. We try to define as completely as possible the

conditions of use of the finished pharmaceutical product: the dose of product to be injected, the type of administration (e.g. parenteral or infusion and at what speed), which diluent is used for its reconstitution... All the conditions of use of the finished product must be really taken into account to design the formulation and its manufacturing process.

What are the critical points in freeze-dried production?

J.K.: Freeze-drying cycle times can vary greatly from one product to another. On our site, from less than 3 days for the fastest, to 21 days for the longest. This is where the development work on the freeze-drying cycle becomes very important. Freeze-drying is defined as the transition from the liquid phase of a product

de 3 jours pour le plus rapide, jusqu'à 21 jours pour le plus long. C'est là que le travail de développement du cycle de lyophilisation revêt toute son importance. La lyophilisation se définit comme le passage de la phase liquide d'un produit à sa phase solide congelée, puis la sublimation qui opère une transition directe entre la phase solide congelée du solvant et sa phase gazeuse. La première étape de congélation doit être parfaitement maîtrisée. Pour garantir le passage direct de la phase solide congelée à la phase gazeuse, il faut maintenir la matrice complète du produit dans son intégralité du bas du flacon jusqu'en haut à une température qui soit adaptée à la phase de sublimation et garantisse l'intégrité physique du cake lyophilisé. Pour certains produits, le volume de remplissage est tel que pour garantir une congélation complète de l'entière de la matrice remplie dans le flacon, il va falloir descendre la température des étagères très bas et maintenir cette température des étagères très basse assez longtemps. En effet, le transfert

thermique est gouverné par deux processus : la conduction et la convection. La conduction s'effectue par la surface des étagères en acier inoxydable, les produits pouvant ou non être posés dans un plateau en métal conducteur thermique (acier inoxydable ou titane). En revanche, les flacons utilisés sont majoritairement en verre (plus de 80 % des produits lyo commerciaux utilisent le verre au niveau mondial) et ce matériau n'est pas un bon conducteur thermique. Ce mécanisme de conduction thermique est peu efficace, notamment quand le volume de liquide d'un produit est important. Pour atteindre la température de congélation du haut du cake, il faut avoir des températures encore plus basses en bas du flacon, au niveau de l'étagère, et garder ce niveau de température le plus longtemps possible pour réussir la congélation. L'autre processus de transfert thermique est la convection, ce mécanisme est efficace lors de la congélation, celle-ci se faisant à pression atmosphérique, on a suffisamment de molécules de gaz pour

permettre cette convection thermique. Mais quand on passe à l'étape du séchage primaire, on tire sous vide et les molécules de gaz sont moins nombreuses dans la chambre autour du flacon. Le processus de maintien du cake à une température suffisante pour garantir la sublimation va être principalement garanti par la conduction thermique. L'autre processus qui permet de garantir la température du cake, c'est le processus de sublimation lui-même. Il faut donc jongler avec ces différents paramètres – la convection, la conduction et la perte de calories provoquée par la sublimation elle-même – pour garantir que la structure de cake soit la plus intègre possible et maintenue au cours de la lyophilisation.

Quel type de flacons et de bouchons utilisez-vous pour les médicaments lyophilisés ?

J.K. : Nous utilisons des flacons

to its frozen solid phase, followed by sublimation, which makes a direct transition from the frozen solid phase of the solvent to its gas phase. The first freezing stage must be perfectly controlled. To ensure the direct transition from the frozen solid phase to the gas phase, the entire matrix of the product must be maintained from the bottom of the vial to the top at a temperature that is suitable for the sublimation phase and guarantees the physical integrity of the freeze-dried cake. For some products, the filling volume is such that in order to guarantee complete freezing of the entire filled matrix in the vial, it will be necessary to lower the temperature of the shelves very low and to maintain this low temperature for a long time. This is because heat

transfer is governed by two processes: conduction and convection. Conduction occurs through the surface of the stainless steel shelves, as the products may or may not be placed in a thermally conductive metal tray (stainless steel or titanium). On the other hand, the vials used are mostly made of glass (more than 80% of commercial lyo products use glass worldwide) and this material is not a good thermal conductor. This heat conduction mechanism is not very efficient, especially when the volume of liquid in a product is large. To reach the freezing temperature at the top of the cake, it is necessary to have even lower temperatures at the bottom of the vial, at shelf level, and to keep this temperature level as long as possible to achieve successful freezing. The other

heat transfer process is convection, this mechanism is effective during freezing, as this is done at atmospheric pressure, there are enough gas molecules to allow this thermal convection.

But when we move to the primary drying stage, we are shooting under vacuum and there are fewer gas molecules in the chamber around the vial. The process of maintaining the cake at a temperature sufficient to guarantee sublimation will be mainly guaranteed by thermal conduction. The other process that guarantees the temperature of the cake is the sublimation process itself. These different parameters - convection, conduction and the loss of calories caused by the sublimation itself - must be juggled to ensure that

en verre étiré à partir de 2 ml et des flacons en verre moulé pour les plus grandes contenances, jusqu'à 100 ml. Le phénomène de casse des flacons ou de collage des bouchons sur l'étagère supérieure est extrêmement limité sur notre site. Nous y veillons lors du développement du procédé de lyophilisation et du choix des articles de conditionnement primaire adaptés. Ainsi, nous réussissons à les éviter. Pour les systèmes de bouchage, nous utilisons une configuration très classique avec bouchon en élastomère et capsule sertie en aluminium. Nous nous sommes intéressés à de nouveaux types de bouchon en une seule pièce qui évitent l'étape du sertissage mais pour le moment, nous n'avons pas une demande suffisamment importante de la part de nos clients pour les adopter. De surcroît, cela nécessiterait une adaptation de notre équipement de remplissage. Mais nous sommes toujours en veille sur l'évolution des emballages et nous serions prêts à répondre à ces demandes si cela

devenait plus important.

Y-a-t-il un message particulier que vous souhaitez transmettre à vos clients ou futurs clients de votre site ?

J.K. : Des clients qui souhaiteraient nous confier la production de produits lyophilisés mais dont le développement n'a pas été réalisé par nos soins doivent être conscients que pour que la production de lots commerciaux soit la plus efficace, nous devons nécessairement passer par une phase préalable d'études supplémentaires de leur produit. Cela nous permet de mieux maîtriser les paramètres du produit et de son process, afin de caractériser rapidement cette production et de la mettre sous contrôle. Pour ce faire, nous appliquons une approche systématique basée sur des outils permettant une analyse de risques la plus

complète possible afin de rendre la montée en échelle ou la transposition industrielle la plus efficace.

Propos recueillis par **Rachelle Lemoine**



the cake structure has as much integrity as possible and is maintained during the freeze-drying process.

What type of vial and caps do you use for freeze-dried drugs?

J.K.: We use tubular glass vials from 2 ml and molded glass vials for larger capacities, up to 100 ml. The phenomenon of the vial breaking or the caps sticking to the top shelf is extremely limited on our site. We take care of this when developing the freeze-drying process and selecting suitable primary packaging items. In this way, we are able to avoid this. For the closure systems, we use a very classic configuration with an elastomer stopper

and a crimped aluminium cap. We have been looking at new types of one-piece caps that avoid the crimping step but at the moment we don't have enough demand from our customers to adopt them. In addition, it would require an adaptation of our filling equipment. But we are always on the lookout for new packaging developments and we would be ready to respond to these requests if they became more important.

Is there any particular message you would like to pass on to your customers or future customers of your site?

J.K.: Customers who would like to

entrust us with the production of freeze-dried products but whose development has not been carried out by us should be aware that in order to produce commercial batches in the most efficient way, we will necessarily have to go through a preliminary phase of additional studies of their product. This allows us to better control the parameters of the product and its process, in order to quickly characterize this production and put it under control. To do this, we apply a systematic approach based on tools that allow for the most complete risk analysis possible in order to make the scaling up or industrial transposition as efficient as possible.

Interview made by **Rachelle Lemoine**