



Cycle de lyophilisation

Un cycle de lyophilisation comprend trois phases principales :

Congélation :

Conditionnée par la nature du produit la température de congélation peut varier ce qui conditionne le choix au départ d'une puissance frigorifique conséquente a ne pas négliger, ceci de façon a obtenir une solidification uniforme de la matière à lyophiliser. Plus la température de congélation est basse et d'autant la durée totale du procédé est augmentée.

Lyophilisation primaire :

Doit se dérouler sans décongeler le produit avec une pression partielle inférieure à la tension de vapeur de la glace (conditionnée par la température). Plus cette température sera basse et plus le vide devra être bas.

Lyophilisation secondaire :

Destiné a éliminer les dernières traces d'eau retenues par absorption ou pour assurer une quantité d'eau résiduelle la plus faible possible.

La chauffe ne doit pas conduire a la destruction partielle ou totale par dénaturation du produit.

Avantages :

Ce procédé permet une conservation pratiquement illimité, permet de grosses économies (évite le transport réfrigéré et diminue considérablement son poids et donc le coût de transport).



De plus aucune altération biologique n'est appliquée et les propriétés chimiques conservées.

Lyophilisation ou dessiccation :

Les corps liquides solidifiés par congélation (température inférieure à leur température de fusion) peuvent passer directement à l'état gazeux, donc sans transiter par l'état intermédiaire liquide, et inversement. Même la glace peut directement passer de l'état solide à l'état liquide lorsque la pression de vapeur saturante s'exerçant à sa surface atteint une certaine valeur. En hiver par exemple, on peut remarquer lorsque l'air est sec que de très fines couches de glace dont la température est inférieure à 0° C disparaissent en quelques jours même en l'absence de tout rayonnement solaire. C'est qu'il y a dans ce cas vaporisation directe de la glace sans qu'il y ait entre les deux formation d'eau. Ce phénomène constitue ce qu'on appelle une *sublimation*.

Inversement, le passage direct de l'état gazeux à l'état solide est dénommé *désublimation*.

La quantité de chaleur nécessaire pour faire passer un corps directement de l'état solide à la température de fusion à l'état gazeux à la température de vaporisation est dénommée *chaleur de sublimation*.

Lorsque de l'air contient une certaine quantité de vapeur d'eau en suspension, celle-ci peut se déposer sous forme de givre à la surface d'objets solides dès que la température tombe au-dessous de 0° C. Comme il n'y a pas eu passage par l'état intermédiaire liquide, on peut parler de désublimation.

Congélation :

Interprétation cinétique des changements d'état de la matière

Structure élémentaire de la matière

Les changements d'état de la matière dus à une variation de température constituent l'effet macroscopique, c'est-à-dire directement enregistrable par certains de nos sens (en particulier vue et toucher) d'un phénomène microscopique : celui de *l'agitation des particules* constitutives de la matière. Car, suivant que cette agitation est plus ou moins prononcée, les particules de matière vont voir leurs forces de cohésion augmenter ou diminuer entraînant par là la matière à tendre vers un état respectivement plus condensé ou plus dispersé. La parfaite compréhension de ces transformations nécessite quelques digressions sur la constitution de la matière.

Tout corps solide est constitué soit d'atomes, soit de molécules, soit d'ions, toutes ces particules étant disposées régulièrement dans des positions relatives géométriquement parfaitement définies pour un corps donné et formant un réseau à trois dimensions dénommé *réseau cristallin* ou plus simplement *cristal*.

Un cristal d'argent par exemple est constitué d'atomes d'argent (de symbole Ag), un cristal de glace est formé de molécules triatomiques dans lesquelles deux atomes d'hydrogène (de symbole H) sont associées à un atome d'oxygène (de symbole O), la formule de la glace étant alors H₂O.

Phase, diagramme des phases, point triple

Le terme « phase » est utilisé dans le cas d'un système hétérogène et désigne chacune des fractions de matière présentant physiquement et chimiquement un aspect homogène. Les notions de phase et d'état ne sont pas interchangeables. En effet, considérons par exemple des morceaux de glace dans le bac à glaçons du freezer d'un réfrigérateur, de l'eau minérale dans une bouteille ou un ballon d'enfant gonflé d'hélium. Dans chacun de ces cas, on est en présence d'un système homogène à un seul constituant et l'on parlera alors de matière respectivement à l'état solide, liquide ou gazeux.

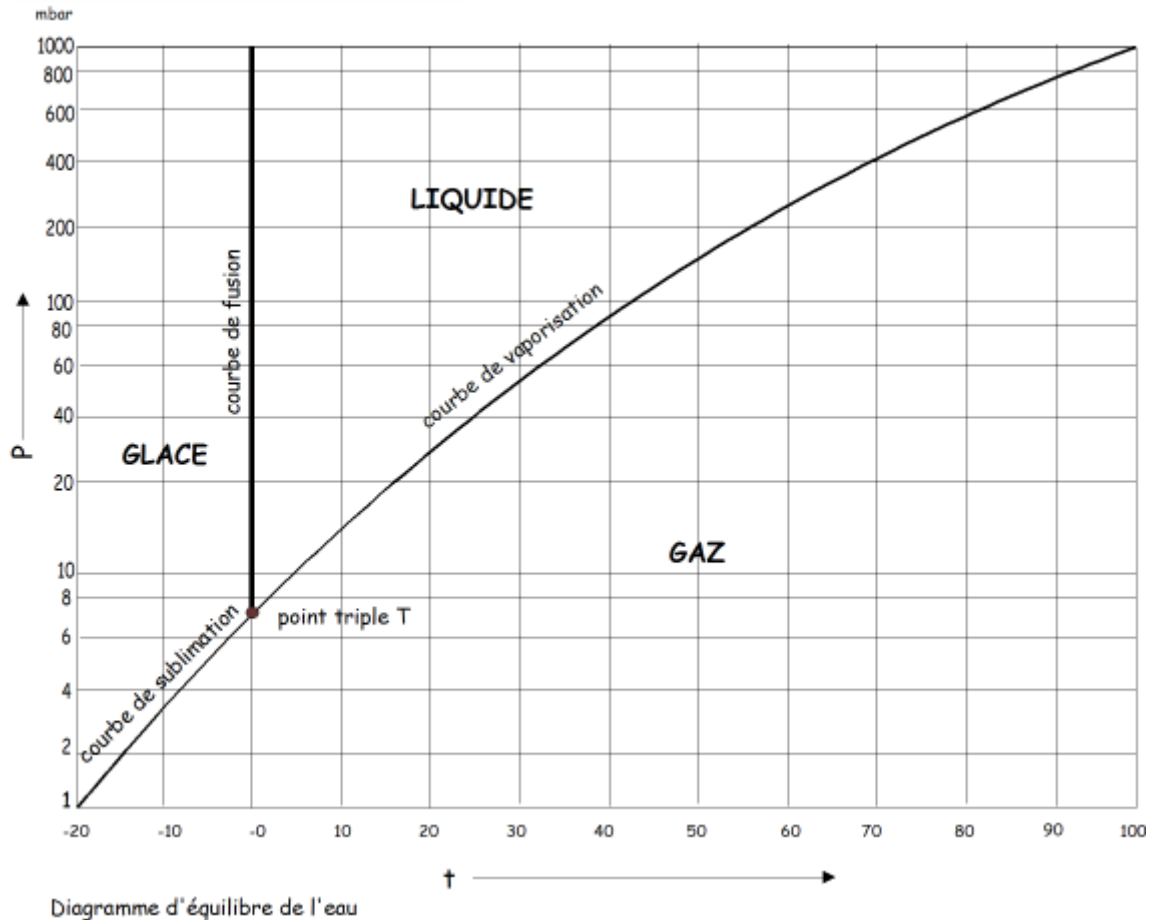


Considérons à présent un récipient contenant de l'eau à la surface de laquelle surnagent des glaçons. Nous sommes alors en présence d'un *système hétérogène à deux constituants* et l'on parlera alors de phase solide et de phase liquide.

Autre exemple : le diagramme d'état de l'eau nous montre qu'il existe un point triple pour lequel on est en présence simultanément de glace, d'eau et de vapeur d'eau : on dit alors qu'on est en présence de trois phases en équilibre.

On notera également que l'on peut se trouver en présence de plusieurs phases avec un seul état de la matière : c'est le cas par exemple de certaines substances solides ou liquides dont le réseau spatial tridimensionnel des atomes diffère d'une partie à l'autre, chacune de ces parties correspondant à une *variété allotropique* et constituant de ce fait une phase à part entière. Par contre, dans le cas particulier des gaz, il ne peut y avoir qu'une seule phase du fait que, d'après leurs propriétés cinétiques, les molécules de différents gaz en présence se répartissent uniformément dans le volume à disposition formant alors un mélange gazeux qui est toujours homogène.

Pour décrire l'équilibre hétérogène d'un corps pur, il est très utile de tracer ce qu'on appelle son diagramme des phases, également dénommé *diagramme d'état* ou encore *diagramme d'équilibre pression-température*. Dans le cas le plus simple, c'est-à-dire celui d'un corps pur que l'on peut trouver à l'état solide, liquide ou gazeux, chacune de ses phases est alors représentée sur le diagramme d'équilibre par une surface. Puisque nous sommes partis du cas le plus simple, c'est-à-dire celui d'un corps pur ne présentant aucune variété allotropique, le diagramme se trouve alors partagé en trois surfaces séparées par des courbes dites de changements de phase, chacune de ces courbes représentant l'ensemble des couples (pression température) pour lesquels les phases correspondant aux états situés de part et d'autre de la courbe considérée sont en équilibre.



La figure 1.0 représente un exemple de diagramme des phases dans le cas d'un corps pur particulier : celui de l'eau. Les courbes de fusion, de vaporisation et de sublimation font apparaître trois zones correspondant chacune d'elles à l'état solide, liquide ou gazeux.

On constate que ces 3 courbes ont un point commun, le point T dont les coordonnées sont + 0,01° C pour la température et 6,1 mbar pour la pression. En ce point, appelé *point triple*, les phases solides, liquide et gazeuse sont en équilibre et le système est alors dit invariant. Ce point triple permet de définir *l'échelle de température Kelvin*.

Etats extrêmes de la matière : superfluide et plasma

L'état liquide est un état relativement désordonné tandis que l'état solide, au contraire, est caractérisé par un degré d'ordre élevé. Il existe toutefois une substance, à savoir l'hélium, qui, lorsque sa température est inférieure à 2,18 K passe d'un état liquide désordonné à un état ordonné mais tout en restant liquide. C'est pour cela que de

l'hélium liquide à une température supérieure à 2,18 K est appelé hélium I tandis qu'en dessous de cette température, sa *superfluidité* a nécessité une appellation différente : on parle alors d'hélium II et on dit que c'est un superfluide.

L'hélium semble être la seule substance ne pouvant se solidifier ce qui, au regard de la mécanique quantitative, est tout à fait explicable puisque d'après cette théorie, il peut encore exister au zéro absolu une certaine « vibration de zéro » suffisante pour permettre à l'hélium de vaincre les forces de *Van der Waals*.

A l'opposé, l'existence des *plasmas* est quant à elle en relation avec des températures extrêmement élevées. Car, en effet, on dénomme plasma tout *gaz ionisé*, c'est-à-dire tout gaz dont les atomes ou les molécules ont perdu un certain nombre d'électrons sous l'effet de la chaleur. Plus la température est élevée, plus les atomes et les molécules perdent de particules : l'état de plasma comporte donc différents degrés, l'état de *plasma absolu* correspondant au cas où tout le cortège électronique des atomes ou des molécules a disparu : on est donc alors en présence d'un état hyper désordonné composé d'électrons et de noyaux libres. L'obtention de plasmas ouvre la voie à la fusion nucléaire, c'est-à-dire à la réunion de noyaux, processus qui libère de très grandes quantités d'énergie.

Deux phénomènes particuliers : la surfusion et la caléfaction

Soit un récipient d'eau pure à la température ambiante. Si on le place dans un bain réfrigérant et que le liquide n'est soumis à aucun mouvement, si faible soit-il, on observe que si, en outre, le refroidissement est très lent, la température de l'eau peut être abaissée jusque vers -10° C tout en restant à l'état liquide.

Ce phénomène dénommé surfusion est un état de faux équilibre : on dit que c'est un *état métastable*. Pour provoquer la solidification de l'eau, il suffit soit de l'agiter (ou même seulement de frapper légèrement la paroi du récipient) soit d'introduire un petit cristal de la même substance (parfois même d'une autre substance). On constate alors que la



température remonte à la température de solidification normale à la pression considérée, la suite du changement d'état se poursuivant à cette température.

Lorsque le degré de surfusion est assez avancé et que la viscosité du liquide est très élevée, la cohésion des molécules devient telle que les caractéristiques du liquide s'apparentent alors à celles d'un solide : on parle dans ce cas d'*état amorphe* de la matière ou d'état solide à l'état vitreux (cas du verre). Dans certaines conditions atmosphériques, l'eau de pluie est également surfondue et se transforme en hiver en verglas dès qu'elle touche le sol.

Le phénomène de *caléfaction* se produit quant à lui lorsqu'une faible quantité de liquide entre en contact avec une surface dont la température est largement supérieure à la température d'ébullition du liquide considéré à la pression ambiante. La quantité de chaleur transmise par la surface chauffée entraîne alors immédiatement la vaporisation des molécules de liquide les plus proches de cette surface et la couche de vapeur ainsi formée constitue un écran thermique ralentissant la transmission de la chaleur au reste du liquide.

Si l'on fait tomber de l'eau sur la plaque chauffante d'une cuisinière électrique dont la température est supérieure à 300° C, l'eau se résout en petites sphères animées de mouvements désordonnés, leur volume ne diminuant que lentement du fait qu'elles sont isolées thermiquement de la plaque par de la vapeur mauvaise conductrice de la chaleur.

Congélation lente et congélation rapide :

Congélation effectuée sans que les conditions de la congélation rapide soit remplies , la congélation rapide ou surgélation nécessite le franchissement rapide de la zone de cristallisation maximale et achevée seulement quand la température moyenne du produit atteint – 18°C .

En introduisant le corps à surgeler dans un bain de liquide à – 140°C, qui ne dégaze pas, la migration des liquides (responsable de la destruction de cellules) est empêchée par une surgélation instantanée.



Congélation ne provoquant pratiquement aucune lésion au matériel biologique qui est comparable aux échantillons frais.

Ceci n'étant pas raisonnablement possible pour les lyophilisateurs la **MEILLEURE FAÇON DE CONGELER** est d'abaisser la température du produit lentement jusqu'à son point de surfusion le plus bas possible puis d'abaisser sa température le plus rapidement possible.

En conclusion la congélation est donc la base de la lyophilisation et doit attirer toute l'attention suivant :

La nature du produit

Les quantités mises en œuvre

Le type de conditionnement

Le degré de qualité final

LA LYOPHILISATION

La matière est donc congelée et la lyophilisation primaire peut commencer.

La pression va diminuer et un apport de chaleur va se produire par les étagères.

Ceci de façon à maintenir une température de produit favorable à la sublimation du solvant.

L'évaporation du produit étant liée à l'agitation moléculaire augmentée de façon artificielle par les apports de calories, il est nécessaire de maintenir sa température de lyophilisation la plus haute possible tout en prenant soin d'éviter d'atteindre le point triple de la matière (température à laquelle la matière se compose des trois états, liquide solide et gazeux).

La diminution de la pression augmente la vaporisation temporairement car la sublimation est une réaction endothermique et donc tend à abaisser la température du produit ce qui a pour effet d'empêcher la vaporisation.

Il est donc nécessaire d'apporter plus de calories au produit afin d'augmenter sa température de lyophilisation de façon à obtenir une lyophilisation relativement courte.

Dès la disparition des derniers cristaux de glace, la température du produit s'élève très rapidement il est donc nécessaire de réduire l'apport calorifique pour éviter de dénaturer le produit en conservant une température inférieure à son point critique.

Comme l'apport de chaleur s'effectue par conduction, rayonnement, la convection n'étant pas possible sous vide, l'intérêt de favoriser le contact avec les produits est important.

Transmission de la chaleur

Les phénomènes de transferts thermiques revêtent une importance toute particulière dans les industries frigorifiques pour deux raisons :

. D'abord en ce qui concerne les échanges thermiques entre un fluide froid qui doit absorber le plus possible de chaleur d'un second fluide chaud à refroidir ; il faut alors que les échanges soient les plus parfaits possible d'où la nécessité que les coefficients de convection et de conductivité thermiques des parois séparatrices des deux fluides soient importants, que l'épaisseur de ces parois soit faible et que leur surface soit propre et sombre ;

. ensuite en ce qui concerne les échanges thermiques entre les locaux et les tuyauteries dont le fluide (air d'une chambre froide par exemple ou fluide frigorigène dans certains tronçons de tuyauteries) doit être maintenu à température aussi basse que possible et



l'environnement plus chaud ; dans ce cas, on cherchera à ce que les échanges thermiques soient les plus mauvais possible d'où la nécessité que les coefficients de convection et de conductivité thermiques des parois séparatrices des deux fluides soient faibles, que l'épaisseur des parois soit importante et que leur surface soit claire et brillante.

Les échanges thermiques entre solides et fluides qui ne sont pas à la même température peuvent s'effectuer de trois façons différentes, à savoir par rayonnement, par conduction et par convection.

Lorsqu'il y a transmission de chaleur par rayonnement, la chaleur se transmet d'un corps à un autre par le moyen d'ondes électromagnétiques, donc sans contact direct entre le corps émetteur et le corps récepteur.

Dans la conduction, la chaleur se propage à l'intérieur d'un corps, de particule à particule, ces dernières étant au repos.

Enfin, lorsqu'il y a convection, le transfert de chaleur s'effectue d'un fluide liquide ou gazeux à un corps solide, ou inversement. C'est le cas par exemple entre un fluide frigorigène qui circule dans un évaporateur et la paroi de celui-ci.

Dans la plupart des cas, ces trois modes de transmission de la chaleur ont lieu simultanément sauf pendant que le vide règne.

Transmission de la chaleur par rayonnement

- **Loi de Stefan-Boltzmann**



On appelle rayonnement thermique la quantité d'énergie cédée par un corps rayonnant par l'intermédiaire d'ondes électromagnétiques comprises entre 0,04 et 800 μm . La lumière visible correspond à la plage des longueurs d'ondes comprises entre 0,4 et 0,8 μm , tandis que la plage qui suit, donc celle s'étendant de 0,8 à 800 μm , correspond à celle dans laquelle a lieu la plus grande partie de l'énergie calorifique rayonnée.

La puissance rayonnée par la surface d'un corps dans toutes les directions et sur toutes les longueurs d'onde par unités de surface et de temps (densité de flux thermique) est proportionnelle à la puissance 4 de sa température absolue.

La densité superficielle de flux rayonné correspondant à chaque longueur d'onde n'est pas uniformément répartie sur toute la plage des longueurs d'onde mais d'autant plus importante que la température est élevée (théorie de Max Planck sur les quanta d'énergie rayonnante), le maximum étant obtenu quand la température augmente pour les longueurs d'onde les plus faibles (loi de déplacement de Wien).

La couleur de la surface n'est pas une caractéristique prépondérante du coefficient de rayonnement. Des surfaces blanches peuvent aussi rayonner fortement. Les coefficients de rayonnement sont faibles pour les métaux purs et pour le bronze d'aluminium. Le verre laisse passer les rayons lumineux de courte longueur d'onde mais non le rayonnement thermique de grande longueur d'onde.

Loi de Kirchhoff

Pour tout corps, le rapport du pouvoir émissif E au pouvoir absorbant, à toute température et à toute longueur d'onde, est égal au pouvoir émissif du corps noir à la même température.



Les surfaces à facteur d'absorption (ou pouvoir absorbant) élevé rayonnent fortement ; celles à facteur d'absorption faible peu (cas des métaux polis). Mais ceci n'est valable que pour des longueurs d'onde bien précises. Pour des plages de longueurs d'ondes différentes, α et ϵ peuvent avoir des valeurs très éloignées l'une de l'autre (application par exemple dans les capteurs solaires).

Rayonnement des gaz

Les gaz élémentaires tels que l'oxygène, l'azote, l'hydrogène, l'air sec et les gaz nobles, etc..., laissent passer en général les radiations et n'ont qu'un rayonnement propre très faible. Il n'en est pas de même de la vapeur d'eau, de l'oxyde de carbone et du gaz carbonique qui, à haute température, rayonnent d'importantes quantités de chaleur pour certaines longueurs d'ondes. Les échanges dépendent en grande partie de l'épaisseur de la couche de gaz.

Coefficient de transmission thermique par rayonnement

La puissance transmise par rayonnement se laisse quantifier par une formule identique à celle de la transmission par convection ; on introduit pour ce faire le *coefficient de transmission par rayonnement* hr et l'on a :

$$\Phi = hr \cdot A \cdot (t_1 - t_2) \text{ en } W$$

Avec :

Φ = flux de chaleur transmis par rayonnement en W

A = surface considérée en m²

t_1 = température du corps le plus chaud en °C

t_2 = température du corps le plus froid en °C

hr = coefficient de transmission thermique par rayonnement en W/m².K

Transmission de la chaleur par conduction

Elle est régie par la loi de Fourier qui stipule que le flux thermique transmis par convection en un point donné est proportionnel au gradient de température existant en ce point.

L'application de la loi de Fourier à une paroi homogène conduit à exprimer la puissance calorifique qui traverse une paroi donnée par l'équation fondamentale suivante :

$$\Phi = A \cdot \frac{\lambda}{e} (t_1 - t_2) = \frac{A(t_1 - t_2)}{R_{\lambda}} \text{ en W}$$

Avec :

Φ = puissance transmise en W

A = surface en m²

λ = coefficient de conduction thermique (conductivité thermique) en W/m . K

e = épaisseur du matériau en m

température de la face la plus chaude en °C

température de la face la plus froide en °C

coefficient de conductivité d'une épaisseur de matériau en W /m² .K

résistance thermique d'une épaisseur de matériau en m² .K /W.

Les coefficients de conduction thermique λ des principales catégories de solides et fluides sont connues et ceux des différents solides et fluides appartenant à chacune de ces catégories.



Les valeurs de λ sont déterminées expérimentalement et, à moins d'en tenir compte d'une autre façon ou sauf indication contraire, on pourra prévoir une majoration de 10 à 15 % des valeurs des tableaux usuels pour tenir compte des joints, de l'humidité et des ponts thermiques.

Plus la conductivité thermique d'un matériau est faible, moins la quantité de chaleur qu'il laissera passer par conduction sera élevée.

Pour un matériau donné, la valeur de la conductivité thermique λ varie considérablement en fonction de la masse volumique brute du matériau considéré, de sa teneur en humidité et de la température.

Comparaison des différents moyens de production frigorifique.

Coefficients de performance des compresseurs

Ils permettent tout simplement de connaître le rapport entre la production frigorifique et le travail effectué pour obtenir cette production frigorifique. On peut donc immédiatement en déduire qu'il est possible de définir plusieurs coefficients de performance en fonction de la production frigorifique (brute ou nette) considérée et du travail nécessaire. Notons que les coefficients de performance sont également dénommés *coefficients d'effet frigorifique* ou plus simplement *efficacité*.

L'influence de la température d'aspiration sur le coefficient de performance de la compression isentropique. On constate que dans le cas du R22, la surchauffe à l'aspiration ne modifie que très peu la valeur du coefficient de performance rapporté à une température d'aspiration de -15°C (légère diminution) tandis que dans le cas de l'ammoniac, la réduction est beaucoup plus sensible. Par contre, dans le cas du R12, le coefficient de performance augmente légèrement avec la température d'aspiration.

Lorsqu'on connaît la température d'évaporation, celle de condensation et la température en amont du détendeur (tenant compte du sous-refroidissement), le tableau (voir tableau 314) permet de connaître directement la valeur \mathcal{E}_{is} . Or, la connaissance de ce paramètre est très intéressante, puisque, partant de la production frigorifique brute $Q_{o,b}$ qui est connue, puisque résultant du bilan frigorifique déterminé dans un premier temps, elle permet de connaître immédiatement la puissance P_{is} du compresseur correspondant à la compression isentropique.

Et partant de là, après avoir estimé les rendements indiqué, mécanique, de transmission et électrique, on peut calculer la puissance qui sera absorbée sur le réseau et qui permet, dès le stade de l'avant-projet, de calculer facilement non seulement le coût du moteur d'entraînement lorsque celui-ci n'est pas livré avec le compresseur (cas des compresseurs ouverts) mais également les frais d'exploitation en fonction de la durée de marche de l'installation.

Machines frigorifiques à compression étagée

Il est évident que, dans une machine frigorifique, plus la température d'évaporation est basse et plus la température de condensation est élevée, plus le taux de compression est important et partant le travail nécessaire. Toutefois, plus le taux de compression augmente, plus la température finale de compression augmente également d'où les risques de décomposition de l'huile. Mais là ne s'arrêtent pas les inconvénients, car en effet, le rendement volumétrique baisse parallèlement d'où une chute de la production volumétrique.

C'est donc pour remédier à ces inconvénients que l'on s'oriente vers des installations à compression multiétagées dès que le taux de compression atteint la valeur de 6. Mais pour des raisons économiques, on abaisse un peu la limite précédente lorsque le nombre annuel d'heures de fonctionnement de l'installation est élevé ou on la relève dans le cas contraire.

On prévoit également des machines frigorifiques à compression étagée lorsqu'une installation comporte plusieurs évaporateurs dont les températures d'évaporation sont différentes ou lorsque l'utilisation de détendeurs automatiques à pression constante ne permet pas des conditions de fonctionnement économiques.

Dans la pratique, les caractéristiques des fluides frigorigènes courants et des huiles du commerce font qu'on se limite à des compressions à deux étages, sauf dans certains cas particuliers qui ont trait à des applications industrielles comme par exemple la fabrication de la glace carbonique.

Une machine frigorifique à deux étages se compose donc d'un compresseur basse pression BP et d'un compresseur haute pression HP, chacun de ces compresseurs pouvant d'ailleurs être remplacé par plusieurs compresseurs en parallèle. Entre chaque compresseur ou groupe de compresseurs se trouve un refroidisseur intermédiaire (également dénommé bouteille intermédiaire ou réservoir moyenne pression) dont le rôle est de refroidir les vapeurs surchauffées en provenance de l'étage basse pression avant qu'elles ne pénètrent dans l'étage haute pression. Il est préférable que le refroidissement intermédiaire s'effectue par injection (partielle ou totale) de fluide frigorigène dans le refroidisseur intermédiaire plutôt qu'au moyen d'air ou d'eau, car dans ce dernier cas, la température de l'eau dont on dispose est souvent trop élevée, sans compter que le coefficient d'échange thermique entre les vapeurs en provenance de l'étage basse pression et l'eau est toujours faible.

Dans une installation à deux étages, le taux de compression P_c/P_o se trouve donc subdivisé en deux taux élémentaires :

$$\frac{P_i}{P_o} \text{ pour l'étage basse pression et}$$

$\frac{P_c}{P_i}$ pour l'étage haute pression.

L'expérience montre que la pression intermédiaire optimale p_i est obtenue lorsque les pressions mises en jeu sont en progression géométrique, c'est-à-dire lorsque :

$$\frac{P_i}{P_o} = \frac{P_c}{P_i}$$

soit

$$P_i^2 = P_o.P_c$$

et

$$P_i = \sqrt{P_o.P_c}$$

Lorsqu'on désire tenir compte de l'influence du refroidisseur intermédiaire dans le cas où celui-ci est du type à injection de liquide, on pourra partir de la formule suivante :

$$P_i = \sqrt{P_c.P_o} + \Delta P_i$$

avec

$\Delta P_i = 0,05$ dans le cas du R22 et

$\Delta P_i = 0,07$ dans le cas de l'ammoniac.

Dans tous les cas, le compresseur basse pression et le compresseur haute pression dont nous avons précédemment parlé peuvent être remplacés par un seul compresseur mais qui sera alors du type biétagé. Mais précisons d'ores et déjà que dans ce type de compresseur, la pression intermédiaire est déterminée par le rapport (fixe) du volume

balayé horaire de l'étage haute pression $V_{bh,H}$ au volume balayé horaire de l'étage basse pression $V_{bh,B}$.

Dans le cas des machines frigorifiques multiétagées et si l'on désigne par n le nombre d'étages, le taux optimal de compression d'un étage à l'autre est donné par la formule :

$$\frac{P_n}{P_{n-1}} = \sqrt[n]{\frac{P_c}{P_o}}$$

Machines frigorifiques à compression étagée simples

Dans le cas le plus simple, c'est-à-dire avec des fluides frigorigènes autres que de l'ammoniac et lorsque la température d'aspiration est assez basse, on remplace le processus de compression monoétagée par deux phases de compression en série et ce sans prévoir de refroidissement intermédiaire. Cette solution ne présente qu'un seul avantage : celui d'améliorer le coefficient de performance mais de nombreux inconvénients subsistent entre autres celui de la température de fin de compression qui reste élevée. C'est pour cela qu'elle n'est recommandée que dans le cas où l'on dispose d'un compresseur à plusieurs cylindres, par exemple quatre, dont on peut faire marcher trois cylindres en étage basse pression et un quatrième en étage haute pression.

Machines frigorifiques en cascade

Nous venons de voir que les machines frigorifiques à compression étagée permettaient d'abaisser la température d'évaporation et donc celle d'utilisation du froid produit. Toutefois, plus la température baisse, plus le volume massique des vapeurs aspirées à l'étage basse pression augmente et partant plus la cylindrée des compresseurs doit être élevée. A cette contrainte s'ajoute celle résultant de la valeur du point triple du fluide frigorigène considéré, la température correspondante constituant simultanément la



température d'évaporation la plus faible, c'est-à-dire au-dessous de laquelle il n'est pas possible de descendre. Dans le cas de l'ammoniac par exemple, celle-ci est $-77,9^{\circ}\text{C}$.

C'est pour cela que lorsque l'on désire descendre en dessous d'une température d'environ -70°C , ce qui est souvent le cas pour de nombreuses applications industrielles, on n'utilise plus de machines frigorifiques étagées mais des machines en cascade.

De telles machines comportent deux circuits frigorifiques indépendants, l'évaporateur de l'étage haute pression constituant simultanément le condenseur de l'étage basse pression. Chacun de ces circuits peut d'ailleurs être lui-même constitué d'une machine frigorifique à plusieurs étages (système comparable au turbocompresseur pour les moteurs à combustion interne).

Outre les inconvénients sus-mentionnés, les machines frigorifiques en cascade permettent d'éviter les difficultés résultant toujours de trop gros écarts entre les températures d'évaporation et de condensation, écarts qui entraînent des problèmes de viscosité et de stabilité thermique de l'huile.

Les fluides frigorigènes utilisables dans l'étage le plus bas doivent évidemment posséder une température de fusion suffisamment basse, ce qui est le cas par exemple du R23 ($-155,2$), de l'éthylène ($-169,5^{\circ}\text{C}$) ou encore du propane (-188°C) ou du R14 (-187°C). Par contre, la réglementation sur la protection de l'environnement va entraîner l'abandon du R12, du R13, du R502 et du R503, l'éthylène et le propane ne sont pas utilisés pour des raisons de sécurité, la température de condensation du R14 demande un refroidissement intermédiaire (trois étages en cascade).

Le R23 de coût raisonnable paraît être la meilleure solution, sans effet pour la couche d'ozone, utilisé pour l'extinction d'incendies, il existe en plus des composants frigorifiques spécialement conçus pour son utilisation.



Parmi les fluides frigorigènes précédents, ceux dont le volume massique des vapeurs aux basses températures d'emploi est très faible, présentent généralement des pressions critiques tellement réduites que leurs vapeurs ne peuvent plus être liquéfiées par de l'eau d'où l'utilisation d'un autre fluide frigorigène au niveau supérieur de la cascade.

Utilisation de l'azote liquide :

L'azote liquide est proposé comme solution d'avenir après les changements de réglementation concernant les gaz CFC R502 R22 R12 par exemple, aux rendements médiocres pour l'obtention de basses températures (en dessous de -50°C).

Les principaux avantages que les fabricants lui concèdent sont :

- Puissance disponible augmentée
- Consommation de 11 à 17 Kg d'azote liquide pour 1 Kg d'eau lyophilisée
- Performances dans l'obtention de basses températures
- Solution idéale pour le piégeage des solvants organiques
- Performances dans la réduction des temps de refroidissement
- Faible coût de la maintenance
- Faible consommation électrique
- Générateur de secours de puissance limitée
- Pas d'eau ni de centrale de refroidissement
- Espace au sol réduit
- Installation silencieuse
- L'azote est un produit naturel et respecte l'environnement

Il faut tenir compte :

du manque de concurrence en fournisseurs,



- du coût du consommable (on consomme beaucoup d'énergie pour sa liquéfaction et les installations de production sont coûteuses en entretien),
- des pertes perpétuelles dues à l'évaporation de l'azote à cause des déperditions provoquées par la différence de température extérieure et le liquide a -196°C ,
- des précautions à prendre pour les manipulations (brûlures, asphyxies),
- de la complexité du système de régulation consommant de l'énergie si on régule par chauffage
- des pièces mécaniques en mouvement sur la conduite à -196°C ,
- des problèmes possibles d'approvisionnement (transport par la route),
- de la solution de stockage.

LA LYOPHILISATION

Nous sommes donc en présence d'un produit congelé qu'il s'agit de lyophiliser par sublimation de la glace, à basse température et sous une pression réduite.

Les courbes idéales de lyophilisation se présenteraient suivant les courbes de la figure ci-dessous, les températures ou les pressions étant en ordonnées et les temps en abscisses.

LE PRODUIT

Au produit maintenu à une température constante, il sera nécessaire de fournir sous vide, la chaleur de sublimation qui est environ, compte tenu des déperditions de 700 calories par gramme de glace évaporée.

Le pouvoir d'émission de vapeurs étant une fonction croissante de l'agitation moléculaire à l'intérieur du produit congelé, donc de sa température, il est souhaitable de porter cette température à la valeur la plus élevée possible sans jamais atteindre la température de



fusion dont tout dépassement entraînerait irrémédiablement, une production abondante de mousse et la dénaturation du produit.

Si par contre, l'apport de calories n'est pas suffisant, le produit se sublime à une température inférieure et la durée de l'opération de lyophilisation se trouve anormalement prolongée.

Dès la disparition des derniers cristaux de glace, la température du produit croît très rapidement. Il doit alors être maintenu à la température maximale admise dans le produit sec lyophilisé : c'est la période de désorption ou de dessiccation secondaire.

LES ETAGERES CHAUFFANTES

Les étagères chauffantes sur lesquelles reposent les récipients contenant le produit transfèrent à celui-ci la chaleur nécessaire à sa sublimation.

LE PIEGE FRIGORIFIQUE

Une surface réfrigérée, appelée piège, permet la condensation des vapeurs émises par le produit.

LA PRESSION DANS LA CUVE

Enfin pendant toute la durée de la lyophilisation, la pression à l'intérieur de l'enceinte joue un rôle important dans le déroulement du processus de lyophilisation.

En effet l'apport de calories nécessaire à la sublimation du solvant est, comme nous le verrons plus loin, fonction de deux facteurs :

- la température de l'étagère chauffante,
- le degré de pression (de vide) dans la cuve,



et peut donc être « modulé » en jouant sur ces deux paramètres, qui sont d'ailleurs pratiquement les seuls éléments contrôlant la régulation et entrant dans le paramétrage d'un cycle de lyophilisation comme le montre le schéma.

CONCLUSION

Chauffage, froid et vide ne peuvent donc être dissociés dans le déroulement d'une opération de lyophilisation, de leur optimisation et de l'équilibre qui s'établira entre ces trois facteurs dépendra la réussite de l'opération : qualité du produit et durée du cycle.

INFLUENCE DU VIDE DANS UNE INSTALLATION DE LYOPHILISATION

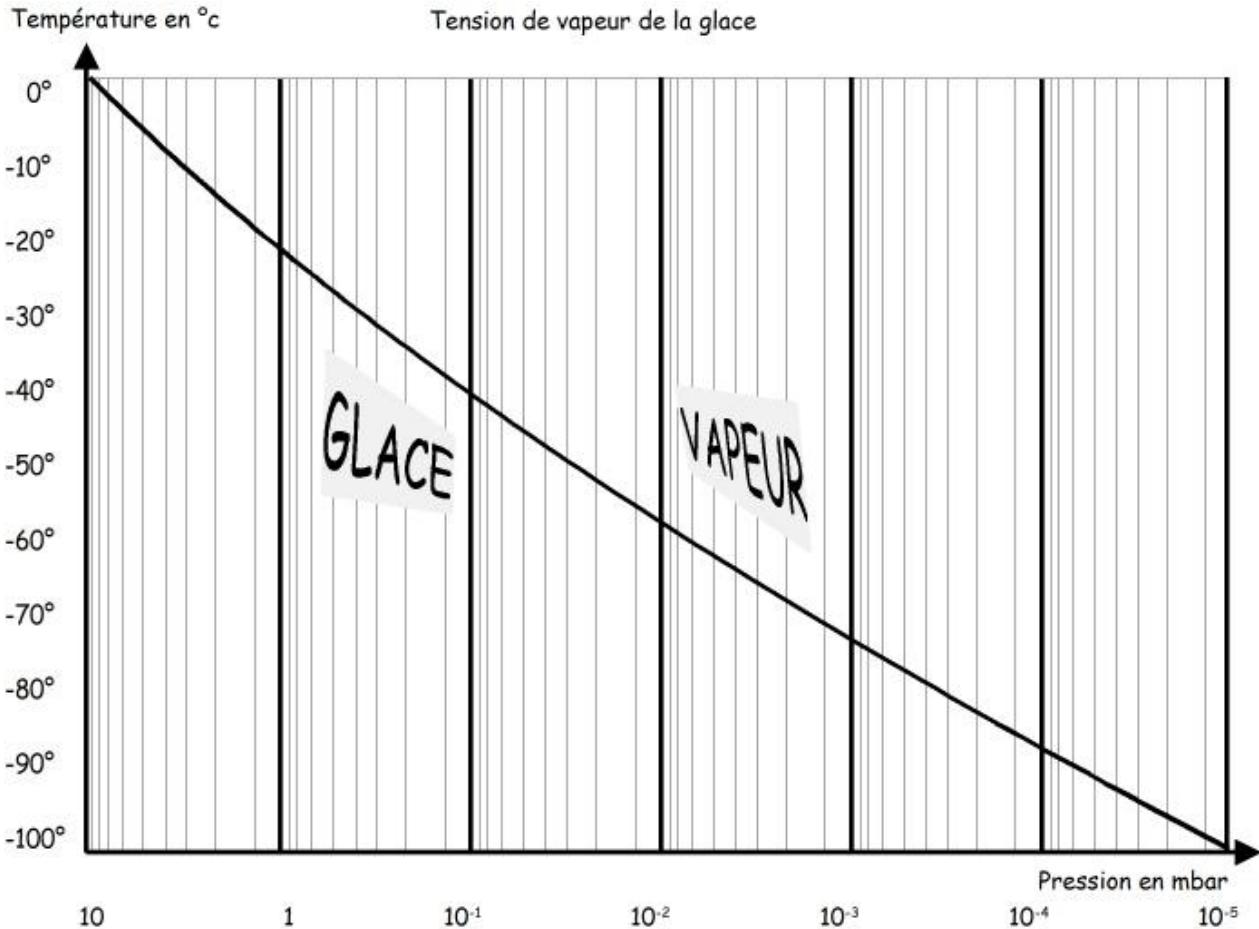
PRESSION DANS L'ENCEINTE

La sublimation de la glace ne peut se faire que sous la pression partielle de la vapeur dans l'enceinte de lyophilisation est inférieure à la tension de vapeur au dessus du produit.

D'après cette définition, le vide dans l'enceinte n'est donc pas impératif, et l'on peut imaginer comme les indiens des Andes, une sublimation à la pression atmosphérique, par un balayage au dessus du produit d'un gaz déshydraté, dans lequel la pression partielle de l'eau est donc très faible, ou encore le séchage au soleil d'hiver d'un linge mouillé alors que la température est inférieure à 0°C.

L'abaissement de la pression dans l'enceinte (la mise sous vide) est un moyen commode d'arriver rapidement à ce résultat, et dans une cuve de lyophilisation, aux pressions utilisées, on peut considérer pendant la phase de sublimation, que la pression totale dans l'enceinte est toujours inférieure à la pression partielle de la vapeur d'eau au-dessus du produit congelé.

Supposons, par exemple, que l'on veuille sublimer un produit (dont le solvant soit de l'eau) à la température de -20°C, la tension de vapeur au dessus de la glace à cette température environ 1 mb (ou 100 Pa).



Dès que le vide dans l'enceinte atteint une pression légèrement inférieure à 1 mb, la glace commence à se sublimer. Ceci peut être facilement constaté par la rotation des moulinets indicateurs d'évaporation sur les appareils de laboratoire qui en sont munis. Ces dispositifs concrétisent de façon bien visible, le phénomène très intéressant de l'écoulement des vapeurs et de transfert de masse.

FLOSDORFF (1946) a montré que, à partir de cette valeur, au fur et à mesure que la pression décroît dans l'enceinte, l'évaporation s'accroît, mais cette accélération n'est pas indéfinie et la vitesse d'évaporation maximale est atteinte quand la pression dans l'enceinte atteint une valeur égale à environ 50 % de la tension de vapeur qui règne au dessus du produit.

La courbe de la figure présente l'évolution de la vitesse d'évaporation pour un produit se sublimant à - 20° C en fonction de la pression dans la cuve, la vitesse maximale étant atteinte dans ce cas, pour une pression de l'ordre de 0,5 mb.



Contrairement à une opinion trop généralement admise, il n'est donc pas nécessaire d'avoir un vide très poussé pendant la période de sublimation car en dessous de la limite que nous avons définie (50 % de la tension de vapeur au dessus de produit), d'une part, il n'y a plus d'accélération dans la vitesse d'évaporation, et d'autre part, un vide trop profond devient, comme nous allons le voir, un obstacle important dans le transfert indispensable des calories, de la plaque chauffante vers le produit.

TRANSFERT DES CALORIES

Sous vide poussé

Le transfert des calories d'un corps chaud à un corps froid peut se faire de quatre façons :

- par contact direct ou conduction à travers les matériaux.
- Par conduction des gaz.
- Par convection des gaz.
- Par rayonnement.

Le contact direct, s'il existe bien entre le produit et son récipient (flacon ou boîte), est très aléatoire entre ce récipient et la plaque chauffante source de la chaleur : ni les fonds des flacons, ni les fonds des boîtes ne peuvent être parfaitement plans, et il subsistera toujours une discontinuité (même faible) qui fait que le contact direct n'intervient pratiquement pas dans le transfert des calories.

Sous un vide très poussé, le transfert des calories des plaques au produit, se fait pratiquement par le seul rayonnement ($k.T^4$), la conduction par les gaz étant alors très faible, la convection pratiquement inexistante dans un appareil de lyophilisation.

Lorsque l'évaporation du solvant est très lente, et la température de sublimation très basse, sous vide poussé l'apport d'énergie par le seul rayonnement peut être suffisant, mais il n'en est pas de même lorsque la température de sublimation s'élève et que les besoins énergétiques deviennent plus importants. Le seul rayonnement obligerait à porter la température des plaques à une valeur très élevée (jusqu'à +100° et même +200°) afin



de pouvoir fournir au produit la quantité de calories indispensable pour maintenir la température de sublimation, (et en conséquence la durée du cycle) à une valeur convenable.

Sous vide contrôlé

Par contre, si l'on augmente la pression dans l'enceinte, on constate alors que les phénomènes de conduction par les gaz deviennent rapidement prépondérants et favorisent de façon très appréciable le transfert des calories.

En effet, dans un appareil de lyophilisation les calories doivent pouvoir se transférer de la plaque chauffante aux boîtes contenant le produit, et éventuellement de la boîte au flacon ou à l'ampoule à travers un ou plusieurs espaces « e » qui sont, sous vide, autant de « barrières » au transfert.

Ces calories sont véhiculées par les molécules de gaz présentes dans ces espaces « e », et le transfert sera fonction, entre autres facteurs et dans une certaine limite, du nombre de ces molécules et donc de la pression.

Mais cette fonction n'est pas linéaire, elle dépend de trois paramètres :

- de l'espace « e » à parcourir. Si on exclut le contact direct, « e » peut varier de 0,1 mm à 1,5 mm (planéité des boîtes, planéité des étagères, irrégularités des fonds de flacons...).
- Du libre parcours moyen des molécules « λ », qui est fonction de la pression régnant dans l'espace considéré.
- De la nature du gaz, autrement dit de la chaleur spécifique des molécules qui véhiculent les calories. Nous considérerons qu'il s'agit de la vapeur d'eau.

Le transfert de chaleur est très faible et peut s'expliquer par la rareté des molécules qui viennent frapper alternativement plaque chauffante et boîte ou flacon contenant le produit.



En contrôlant la pression dans l'enceinte, on peut donc maîtriser le coefficient de transfert des calories des plaques au produit.

On conçoit tout l'intérêt qu'il y aurait à mettre à profit ces phénomènes pour améliorer les conditions de chauffage des produits.

Plusieurs dispositifs ont été imaginés pour contrôler la pression dans la cuve de dessiccation pendant la phase de sublimation :

- réglage modulé de l'ouverture de la vanne de séparation cuve de sublimation/piège.
- Réglage modulé de l'ouverture de la vanne de la pompe à vide.
- Réglage modulé de la température du piège frigorifique.

Tous ces dispositifs sont relativement complexes à mettre en œuvre et à contrôler et nous pensons que le système le plus simple, le plus sûr, le plus fidèle est l'injection d'un gaz incondensable tel que l'air ou l'azote. Il est à noter que pendant toute la sublimation de la glace le produit ne peut avoir un contact avec le gaz injecté.

Le contrôle du vide dans une opération de lyophilisation peut donc devenir un moyen commode pour contrôler le transfert des calories et le chauffage des produits.

Mais comme le montre les figures concernant l'influence de la pression sur le régime évaporatoire et les réglages permettant l'obtention d'une même température du produit, il y aura lieu de trouver le juste équilibre entre le choix de la température des étagères et le niveau de la pression dans la cuve qui tous les deux concourent à l'obtention de la température de sublimation du produit, facteur primordial du processus de lyophilisation.

Un exemple (figure sur l'influence de pression sur le régime évaporatoire) illustrera l'influence de la pression sur la transmission de la chaleur.

Sur un appareil de recherche spécial équipé de différents accessoires dont ne sont pas munis les appareils industriels : pompe à diffusion, piège à azote liquide permettant

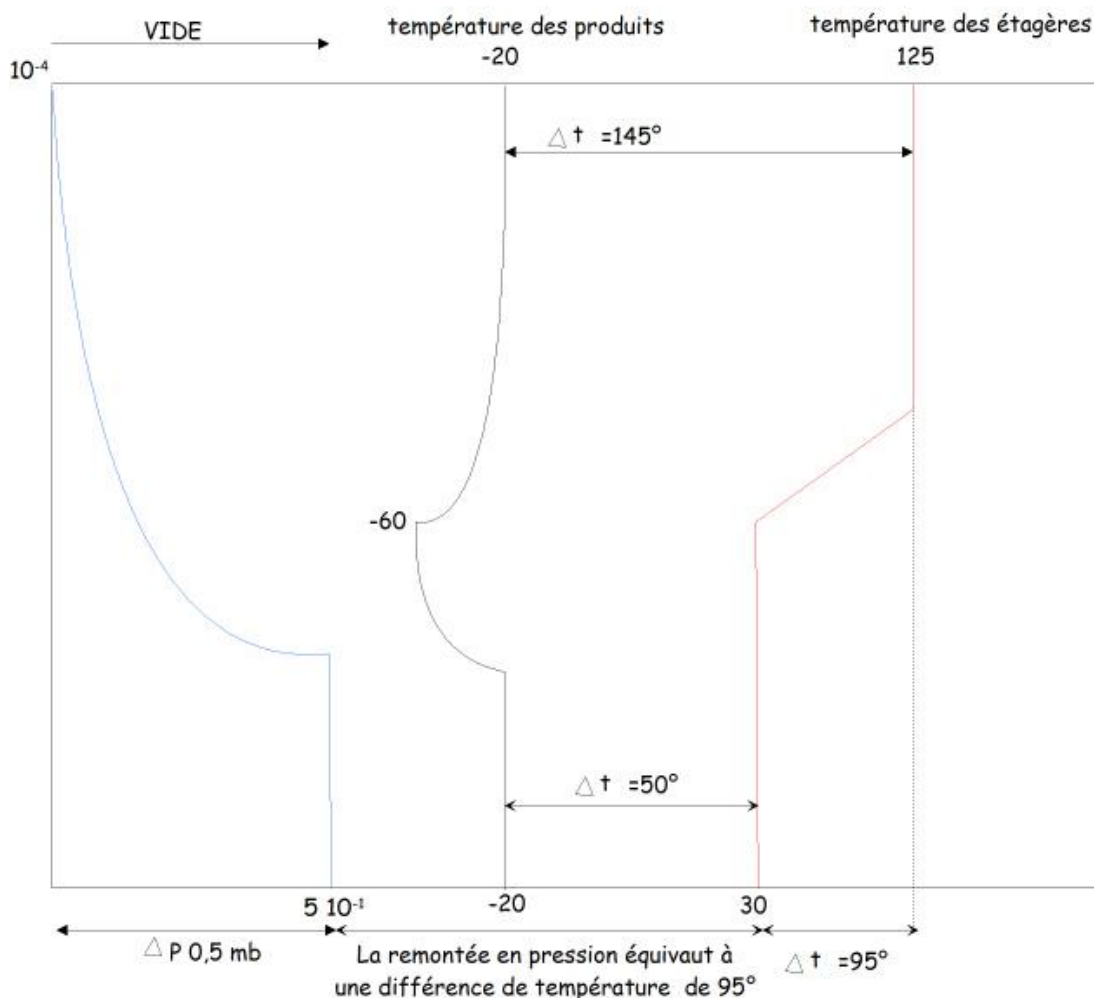
d'atteindre des pressions aussi basses que 10^{-5} mb, nous lyophilisons un produit aux environs de -20°C avec une pression contrôlée dans la cuve de l'ordre de $0,5$ mb et une température de plaques chauffantes aux environs de $+30^{\circ}\text{C}$.

Nous avons alors arrêté l'injection de gaz incondensable dans la cuve, et un vide poussé de l'ordre de 10^{-4} mb s'est établi dans l'enceinte.

Le produit est naturellement descendu en température jusqu'à -60° sous l'effet de ce vide profond, puis l'évaporation s'est considérablement ralentie, par manque de calories dont l'ultra vide empêchait tout transfert.

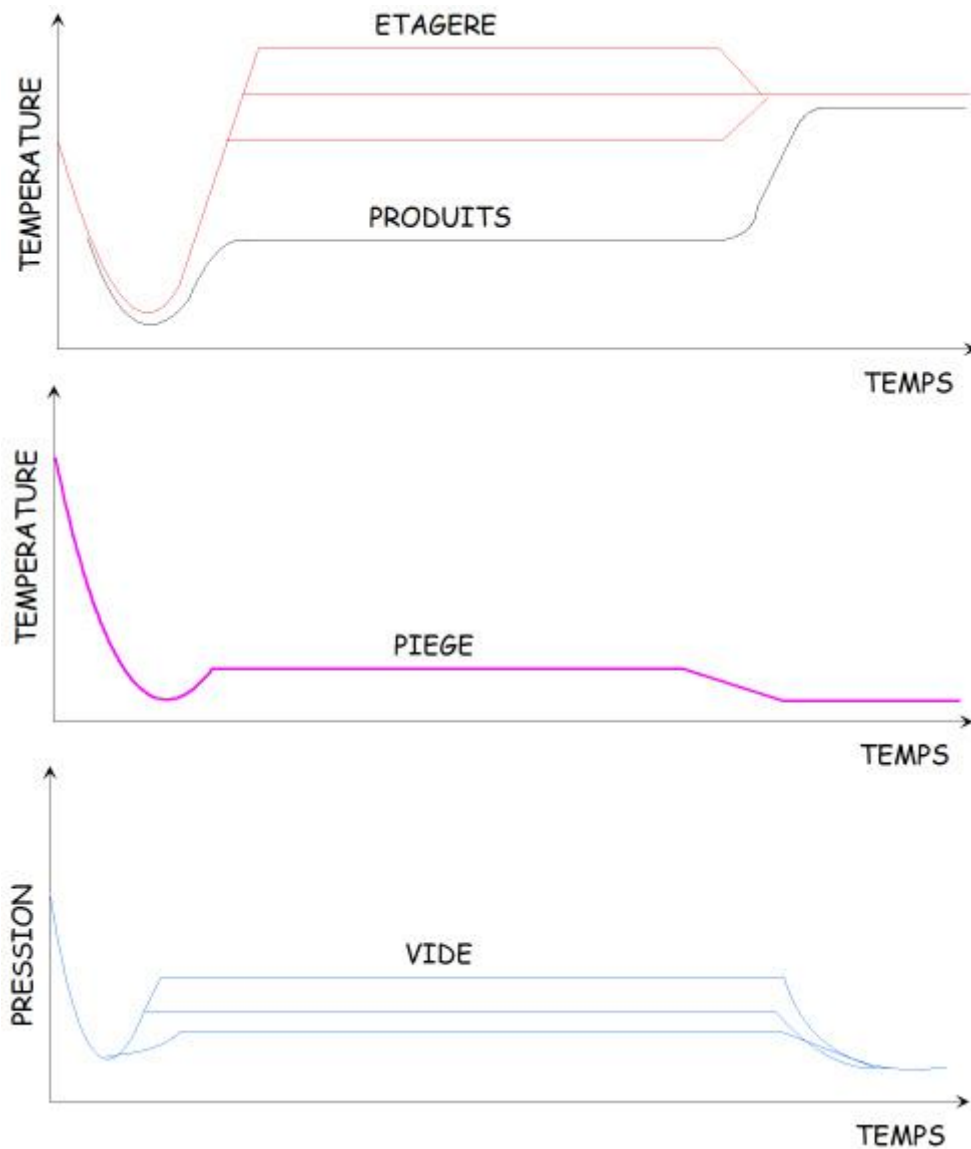
Pour retrouver la température de sublimation précédente de -20°C , et donc pratiquement le même régime évaporatoire, il a fallu porter la température des plaques à $+125^{\circ}\text{C}$: soit un écart de 95°C dans la température de la source chaude.

INFLUENCE DE LA PRESSION SUR LE REGIME EVAPORATOIRE



Le contrôle de la pression agit donc comme un régulateur de chauffage, qui, en quelques secondes, produit le même effet qu'une modification de 95°C de la température des plaques chauffantes.

En d'autres termes, une température de produit qui seule nous intéresse, peut être obtenue, comme le montre la figure ci-dessous, par des réglages différents des températures étagères et de la pression dans l'enceinte.



REGLAGES PERMETTANT L'OBTENTION D'UNE MEME TEMPERATURE DU PRODUIT

Vitesse des vapeurs

Nous avons vu que sans gêner aucunement la sublimation, ni modifier la vitesse d'évaporation, on pouvait augmenter la pression dans la cuve et recueillir de grands avantages.

Il est une autre conséquence sur laquelle nous voudrions insister. Les formules thermodynamiques permettent facilement d'établir les valeurs des volumes occupés par la vapeur d'eau en fonction du vide régnant dans l'enceinte.

VOLUMES DE LA VAPEUR

Pression x volume = constante

P mb x V litres = constante

P atm = 1000 mb

Caractéristique physique de l'eau

-A la pression atmosphérique, une mole d'eau a :

Un poids moléculaire de 18gr

Un volume moléculaire de 22.4 litres sous forme de vapeur

-Pour 1 gr de vapeur d'eau à la pression atmosphérique :

$P \text{ mb} \times V \text{ litres} = 1000 \text{ mb} \times 22.4 \text{ litres} : 18 \text{ gr} = 1250$

Et $V \text{ Litres} = 1250 : P \text{ mb}$

PRESSION mb	VOLUMES m³
1000 mb $V=1250 : 1000=$	0.0012 m³
1 mb $V=1250 : 1=$	1.25 m³
10⁻¹ mb $V=1250 : 10^{-1}=$	12.5 m³
10⁻² mb $V=1250 : 10^{-2}=$	125.0 m³
10⁻³ mb $V=1250 : 10^{-3}=$	1250.0 m³



Pour un gramme d'eau ce volume est d'environ 125 m³ sous une pression de 10⁻² mb et de 1250 m³ sous une pression de 10⁻³ mb.

DESSICCATION SECONDAIRE

A la fin de l'opération de sublimation, il y a lieu, naturellement de rétablir le vide poussé, afin de faciliter l'extraction d'une partie de l'humidité résiduelle contenue dans le produit : il s'agit de la dessiccation secondaire.

EN CONCLUSION

Le maintien d'une pression contrôlée, à une valeur convenable dans une enceinte de lyophilisation, pendant la phase de sublimation :

- ne ralentit pas l'émission de vapeur par le produit.
- Favorise énormément le transfert des calories.
- Permet de garder la température des plaques chauffantes à une température inférieure à la limite maximale admise dans le produit sec.
- Agit comme un régulateur de température très efficace.
- Freine considérablement la vitesse des vapeurs quittant le produit mais non leur débit.

En définitive :

L'élévation de la pression dans une cuve de lyophilisation, doit pratiquement être considérée, comme l'introduction dans la cuve d'un « transporteur » de calories très efficace.

INFLUENCE DU FROID EN LYOPHILISATION

ROLE DU PIEGE

Etant donné les milliers de mètres cubes de vapeur d'eau émis par le produit dans une enceinte de lyophilisation, aucune pompe à vide, si puissante soit-elle, ne pourrait les éliminer s'il n'y avait le piège frigorifique.

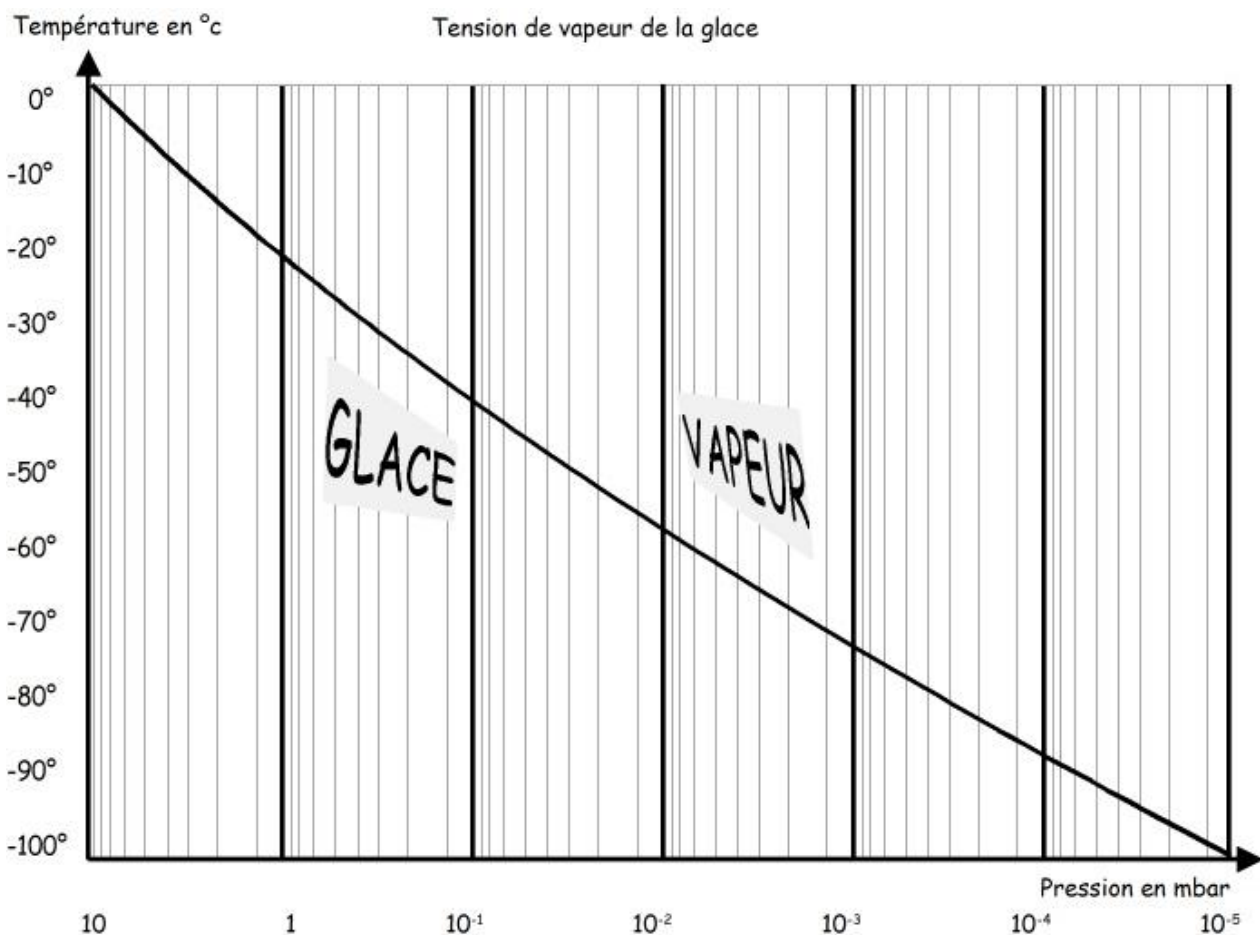
Un piège frigorifique, bien étudié et convenablement positionné dans l'enceinte de lyophilisation, doit pouvoir condenser toutes les vapeurs émises par le produit. Sa définition constitue l'une des caractéristiques principales de la spécification technique de l'appareil qui doit préciser :

- le flux évaporatoire maximum admissible (exprimé en Kg/h) ?
- la température maximum du piège dans ces conditions ?
- la charge maximum en glace (en Kg) que peut supporter le piège ?
- la température minimale pouvant être atteinte en fin d'opération ?

Le rôle de la pompe à vide se limite alors à évacuer les micro-fuites ou les introductions de gaz incondensables : fuites, dégazage des parois ou du produit (gaz incondensables aux températures du piège, par exemple CO₂, NH₃, ClH, etc...) et qui se libèrent en cours de process, si bien que l'on peut considérer que la vraie pompe à vide d'une enceinte de lyophilisation est, non pas la pompe à vide elle-même, mais le piège frigorifique, telle une pompe cryogénique condensant les énormes volumes de vapeurs émises en cours de sublimation.

De même, on note qu'à chaque valeur de la température de la glace condensée correspond une tension de vapeur. Il sera pratiquement impossible de descendre la pression dans l'enceinte en dessous de la tension de vapeur correspondant à cette température du piège, car ceci supposerait la sublimation de la glace et donc l'évacuation des vapeurs générées, par la pompe à vide.

Ainsi dans un appareil équipé d'un piège dont la limite inférieure est par exemple de -42°C il sera pratiquement impossible de descendre la pression à une valeur inférieure à 10-1mb, quel que soit le type de pompe à vide utilisé (pompe à palettes conventionnelle, pompe Roots, pompe à diffusion).



Par ailleurs, tout incident sur le circuit frigorifique d'un appareil de lyophilisation conduit à la réaction en chaîne :

- remontée de la température en piège,
- par voie de conséquence, remontée de la pression de la cuve,
- qui à son tour entraîne un transfert de calories plus important des plaques chauffantes au produit et donc une remontée de la température du produit, puis du piège...
- ce processus ne peut que s'accélérer, et dès que la zone des températures critiques est atteinte, il y a fusion des cristaux non encore lyophilisés, dénaturation et perte probable du chargement tout entier.

Les fonctions du piège et du circuit frigorifique sont donc primordiales dans une installation de lyophilisation.

DESSICCATION SECONDAIRE

A la fin de la phase de sublimation, toute la glace a disparu, le produit amorce une remontée en température et il tend à se rapprocher de la température des plaques chauffantes. Le produit n'est pas sec pour autant et on considère, généralement, que son humidité résiduelle est encore de 1 à 5 %.

Le produit entre alors dans une période de désorption qui consiste à enlever de celui-ci les dernières traces de vapeur d'eau et une partie de l'eau liée au produit : il s'agit de la dessiccation secondaire dont le but est d'obtenir, dans le produit lyophilisé, l'humidité résiduelle désirée.



Pour la plupart des produits lyophilisés, une humidité résiduelle, la plus basse possible, est souhaitable et tous les appareils de lyophilisation doivent être conçus afin d'obtenir cette humidité résiduelle très faible.

Néanmoins, l'expérience a montré que, pour certains produits biologiques, une humidité résiduelle de l'ordre de 1 à 2 % était souhaitable, car :

A – si la teneur en eau est supérieure à cette valeur, le produit se dénature dans le temps : c'est une conséquence générale valable pour tous les produits lyophilisés.

B – si la teneur en eau est très inférieure à cette valeur, les caractéristiques du produit lyophilisé restent constantes lors de la conservation, mais la diminution de l'humidité résiduelle et la prolongation de la dessiccation secondaire auront entraîné une diminution des caractéristiques (physiques ou physiologiques) des éléments actifs du produit.

C – avec une teneur en eau optimale définie expérimentalement et valable pour un produit donné, les caractéristiques du principe actif sont maxima à la fin de la dessiccation secondaire et ces caractéristiques varient peu dans le temps.

Dans une opération de lyophilisation, les cinq critères dont dépend l'humidité résiduelle obtenue dans le produit sec sont :

- a) la nature du produit
- b) la structure de la cristallisation lors de la congélation
- c) le vide limite dans l'enceinte, et donc de la température du piège
- d) la température maximale admise dans le produit sec
- e) la durée de la dessiccation secondaire

NATURE DU PRODUIT

Les produits ainsi que les adjuvants et les excipients qui leur sont incorporés, présentent un pouvoir de rétention d'eau plus ou moins marqué, ils sont également plus ou moins hygroscopiques à l'air ambiant.

L'humidité résiduelle obtenue sera, en partie, fonction de ces différents constituants. Malheureusement, le problème du choix de ces additifs dans le but de faciliter la lyophilisation et d'améliorer ainsi la qualité du produit final, n'est pas toujours pris en considération lors de sa mise au point.

STRUCTURE DE LA CRISTALLISATION LORS DE LA CONGELATION

Nous avons vu l'influence des conditions de congélation sur la formation des cristaux, et il est courant de retrouver des humidités résiduelles différentes en fonction de cette cristallisation.

De même, s'il y a eu :

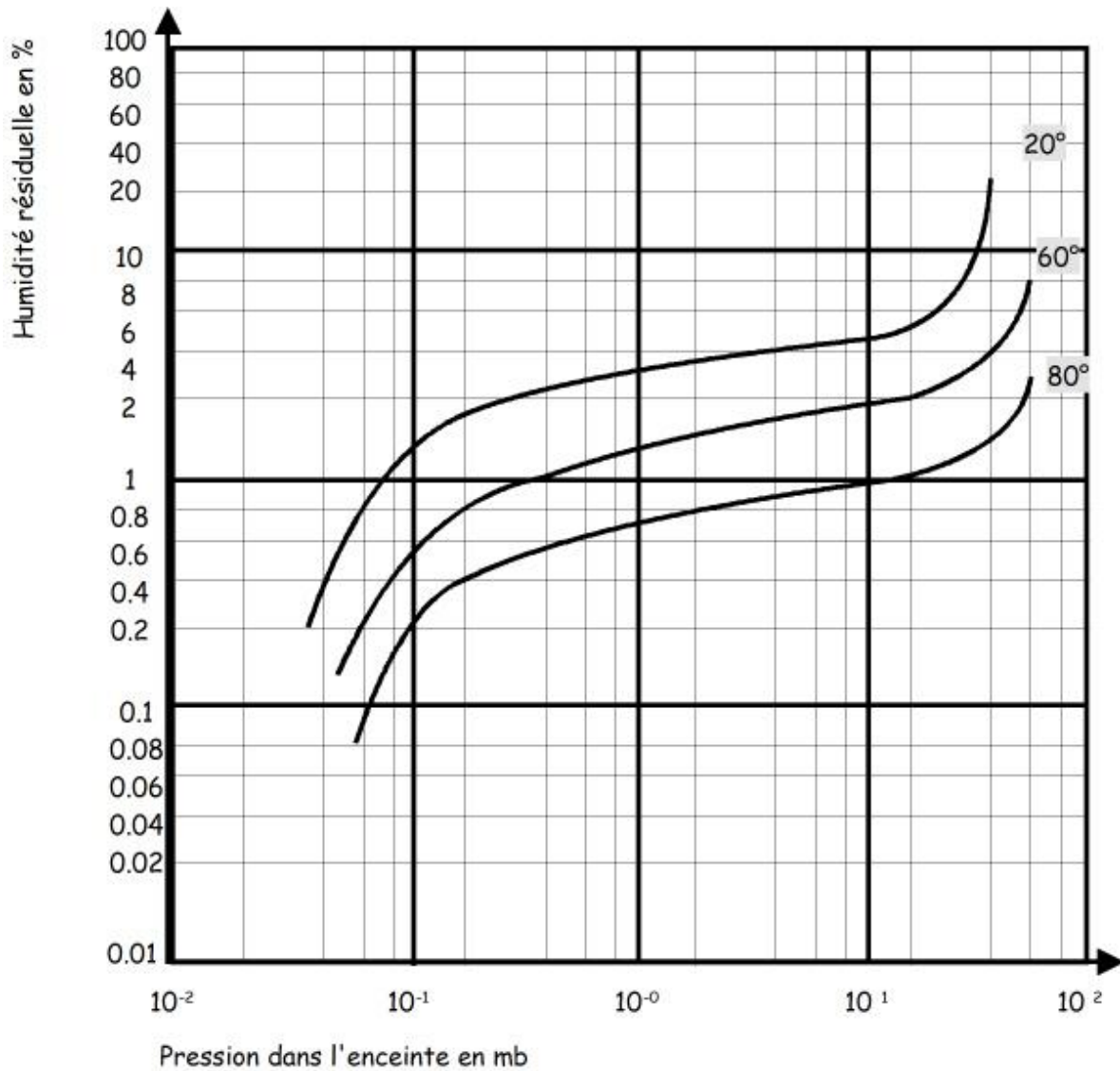
- hétérogénéité de la vitesse de congélation de l'ensemble du chargement (en divers points de la cuve ou entre étagères par exemple),
- effets de rayonnement entre le produit et les parois de la cuve, ou les surfaces froides du piège lors de la sublimation,
- un effet collapse dont les conditions d'apparition sont déjà déterminées lors de la congélation, et qui est un phénomène de fusion partielle se produisant entre la phase de sublimation et la phase de dessiccation secondaire.

On retrouvera bien souvent une hétérogénéité de l'humidité résiduelle dans le produit final.

VIDE DANS L'ENCEINTE

Durant la dessiccation secondaire, toute la glace étant sublimée, il s'agit d'extraire du produit les dernières traces d'eau. Cette opération n'exige que très peu de calories, donc

l'injection de gaz qui favoriserait le transfert de celles-ci devient inutile, le seul rayonnement suffisant largement.



Par contre un bon vide est indispensable afin :

- d'augmenter le différentiel de pression entre le produit et l'ambiance et vaincre ainsi les forces de liaison qui retiennent les dernières traces d'eau,

- de ne pas contrarier l'évacuation des molécules d'eau émises par le produit.

La suppression du contrôle de la pression à la fin de la sublimation et au début de la dessiccation secondaire, conduisant au rétablissement du vide poussé dans l'enceinte, est généralement liée à la température du produit, ce qui constitue la condition de transition. Il est souhaitable de régler cette température à la valeur la plus élevée possible, de sorte que pendant le passage de la zone de sublimation à la zone de dessiccation secondaire le transfert de calories soit important et la durée de ce passage (fréquemment exagérément longue) réduite au minimum.

L'expérience montre que le vide le plus poussé n'est pas obligatoirement le vide souhaitable, et généralement, on s'accorde à penser qu'un vide de 10-2mb convient parfaitement à la majorité des produits biologiques, car en effet, en dessous de cette valeur :

- la désorption présente une allure asymptotique dans cette zone et ne progresse plus guère
- dans le cas d'usure de la pompe à vide, de pollution de l'huile, ou d'utilisation d'huile impropre au vide, des phénomènes de rétrodiffusion de l'huile de la pompe à vide risquent d'apparaître.
- Si toutefois un vide plus poussé est nécessaire (produit traité à de très basses températures ou humidité résiduelle plus réduite) il y a lieu de tenir compte des phénomènes suivants :
 - la température du piège devra être également très basse (-70°)
 - la ou les pompes conventionnelles à deux étages travaillent alors à leurs conditions limites, et la mise en place d'un groupe supplémentaire ROOTS peut apporter une solution au problème.

- l'utilisation d'un groupe ROOTS peut se justifier dans certains cas :
 - il permet toutes choses étant égales par ailleurs de gagner environ une puissance de 10 au niveau du vide final
 - une injection d'un gaz stérile (micro fuite) en amont, dans la cuve même de lyophilisation provoquerait à ces pressions un flux continu de molécules très important, s'opposant à toute rétrodiffusion quelconque dans l'ensemble des canalisations et des cuves.
 - Une injection de quelques dm³ par heure suffit (1 litre d'air à la pression atmosphérique occupe un volume de 1000 m³ à la pression de 10⁻³ mb) et étant donné le débit très important des groupes ROOTS, cette injection serait sans perturbations sensibles des performances de l'installation de vide.

DUREE DE LA DESSICCATION SECONDAIRE

La durée de la dessiccation secondaire, en vue d'obtenir une humidité résiduelle satisfaisante dans le produit sec, ne peut être déterminée que par l'expérience, car elle est fonction des autres facteurs : nature du produit, vide dans l'enceinte, température maximale admise dans le produit sec.

Par contre si l'on veut obtenir un produit aux caractéristiques constantes, (et donc de l'humidité résiduelle), les cycles « validés », peuvent imposer une durée constante de cette phase, et ceci malgré les impératifs des plannings. Cette possibilité est réalisable par le bouchage automatique programmé dans le cas de produits traités en flacons.

TEMPERATURE MAXIMALE ADMISE DANS LE PRODUIT SEC

La température finale admise dans le produit sec est le facteur primordial à prendre en considération si l'on veut obtenir, dans celui-ci, une humidité résiduelle très faible.

En effet, les forces de liaison qui retiennent les dernières traces d'eau diminuent très vite avec l'agitation moléculaire à l'intérieur du produit, elle-même proportionnelle à sa température.

Malheureusement, on confond souvent température maximale admise dans le produit liquide et température maximale admise dans le produit sec. Cette dernière pouvant être généralement bien supérieure à la première.

Le schéma sur l'humidité résiduelle du lait entier lyophilisé illustre l'influence prépondérante de ce facteur sur l'humidité résiduelle obtenue. Si la température maximale est trop basse, l'agitation moléculaire dans le produit est faible et :

- l'humidité résiduelle sera relativement élevée, à moins de prolonger exagérément la durée de la dessiccation secondaire.
- On risque de sortir le produit à une température inférieure à la température du point de rosée du laboratoire et, de ce fait, de faire reprendre en quelques minutes, au produit lyophilisé, une humidité résiduelle que l'on a essayé pendant des heures d'extraire de celui-ci.

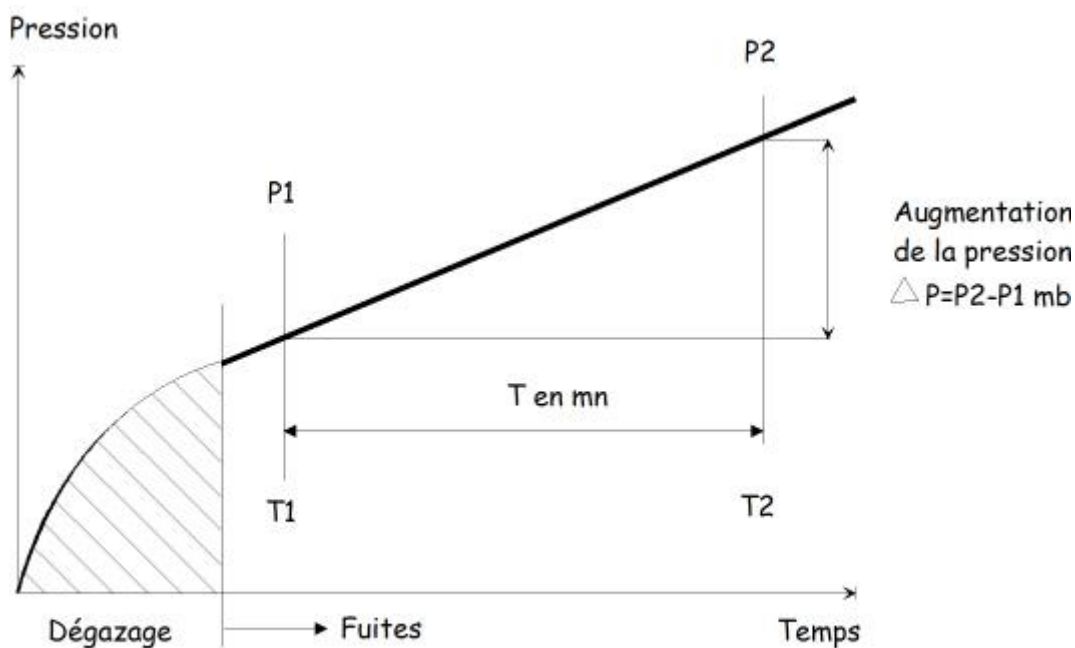
A la fin de l'opération de dessiccation secondaire, nous sommes donc en présence d'un produit lyophilisé ayant une humidité résiduelle faible et qu'il s'agit de garder dans cet état pour sa bonne conservation.

Il est prouvé qu'un tel produit, mis en contact de l'air ambiant, fixe en quelques minutes un certain pourcentage d'humidité atmosphérique et d'oxygène qu'il sera ensuite pratiquement impossible de lui extraire.

D'où l'intérêt de casser le vide en fin d'opération par un gaz neutre stérile et sec, ou dans le cas de produits conditionnés en flacons d'isoler ceux-ci avant leur sortie de l'enceinte de lyophilisation par bouchage (sous vide ou sous gaz inerte).

LE VIDE ET LES TESTS D'ETANCHEITE

L'expérience montre que la plupart des incidents qui peuvent subvenir sur un appareil de lyophilisation, proviennent d'un défaut soudain d'étanchéité. Or ces phénomènes ont souvent pour origine l'épreuve de stérilisation, pendant laquelle l'appareil subit de fortes contraintes dues aux écarts importants de température. Il est donc recommandé de faire un test d'étanchéité après chaque stérilisation alors que l'ensemble se trouve dans les conditions idéales pour une telle opération.



Mesure de fuites dans une enceinte de volume V en litres

Conditions initiales :

- cuves et condenseur à température constante et secs à la fin de l'opération de stérilisation,
- au démarrage de l'essai :
 - mise sous vide de la cuve jusqu'à 10^{-1} mb environ,
 - après 15 mn environ :

° au temps T_1

° mesure de la pression P_1

- Après 30 mn environ :

° au temps T_2

° mesure de la pression P_2

$$\text{Taux de fuites} = \frac{(P_2 - P_1) \text{ en mb}}{60 \times (T_2 - T_1) \text{ en mn}} \times V \text{ en litres} = \dots \text{mb.l.sec}^{-1}$$

CONCLUSION

Nous avons voulu attirer l'attention d'une manière très pragmatique, sur certains phénomènes et certains aspects particuliers aux opérations de lyophilisation.

Trois aspects de la lyophilisation son évidents :

- **la congélation est une opération cruciale qui conditionne la qualité du produit fini.**
- **L'élévation de la pression dans la cuve pendant la forte évaporation, agit comme un « transporteur » d'énergie.**
- **Le cycle complet de lyophilisation doit intégrer toutes les opérations amont et aval.**

GUIDE POUR L'ELABORATION D'UNE RECETTE DE LYOPHILISATION

L'élaboration d'une recette de lyophilisation impose de trouver (ou d'apporter) une réponse aux cinq questions suivantes, qui conditionneront, en fonction des caractéristiques de l'appareil de lyophilisation, les valeurs des paramètres de régulation :

- quelle est la température de fusion commençante du produit ?
- quelle est la température de congélation totale du produit ?
- quelle est la température de dénaturation du produit sec ?
- quel est le type de congélation le plus approprié pour le produit ?
- quelle est l'humidité résiduelle optimale ?

IMPORTANT : lors de l'extrapolation des paramètres pour un autre appareil, seule la courbe de température du produit est, et doit être extrapolée, et les paramètres choisis pour son obtention, fonction des caractéristiques du nouvel appareil.

METHODE SUGGEREE POUR LA DETERMINATION DES PARAMETRES DE LYOPHILISATION

Nota : l'analyse thermique différentielle, ou l'étude de la résistivité du produit peuvent donner une indication de la zone des températures dans laquelle se situera le traitement, mais ne tiennent généralement pas compte des phénomènes très importants qui se produisent lors de la congélation, ou bien conduisent à des valeurs aberrantes pour l'extrapolation industrielle. Notre approche est plus empirique, mais d'après notre expérience plus réaliste, elle s'appliquera dans la majorité des cas, mais il peut toutefois y avoir des exceptions qui demanderaient une mise au point plus poussée. Quoi qu'il en soit, cette première ébauche mettra nettement en évidence les points critiques du processus.

Nota : les valeurs numériques ne sont données uniquement qu'à titre d'exemple.

Température de fusion commençante du produit :

L'expérience consiste, dans un appareil équipé d'un hublot permettant de voir les échantillons, à amener le produit jusqu'à sa fusion effective :

- répartir le produit à traiter dans quelques flacons en verre translucide,



- congeler le produit à une température par exemple de -40° ,
- mettre l'enceinte (piège froid) sous un vide inférieur à 10^{-1} mb,
- chauffer lentement l'étagère ($0,5^{\circ}$ par minute par ex) et observer le produit : le début de la fusion se manifestera par l'apparition de petites bulles à la base du flacon,

exemple : -22°

- par mesure de sécurité, et pour tenir compte du facteur d'appréciation, nous adopterons comme température de fusion commençante, 5° en dessous de la température constatée soit :

exemple : -27°

Température de congélation totale du produit :

Elle est par définition dépendante de la température de fusion, et d'après notre expérience un écart de -5° est généralement suffisant. Nous adopterons donc :

Exemple : -32°

Température de dénaturation du produit sec :

Cette température est généralement donnée par l'organisme qui a mis au point la formule, et

doit être adoptée telle quelle :

Exemple : $+37^{\circ}$

Type de congélation optimum pour le produit :

La congélation est la phase primordiale qui conditionne :

- la cristallisation,
- l'apparition d'une peau en surface difficilement soluble lors de la reconstitution,
- le phénomène de collapse,



- l'aspect du produit sec, etc....

refroidissement lent avec surfusion

- tous les flacons répondent aux critères d'acceptation, et le produit est donc insensible aux conditions de congélation.

Humidité résiduelle optimale

Nota : le facteur le plus important conditionnant l'obtention d'une basse humidité résiduelle dans le produit est sa température. Or la température souvent adoptée est la température d'un produit en solution alors qu'un produit en cours de dessiccation secondaire peut supporter généralement une température bien plus élevée. Si l'on désire diminuer la teneur en humidité du produit sec, l'augmentation de la température du produit apportera généralement la solution.

La température maximale du produit étant fixée, la pression finale et la température du condenseur étant des caractéristiques de l'appareil, on se fixera pour un premier essai une durée raisonnable, que l'on ajustera ensuite en fonction des résultats obtenus :

Exemple : 10 heures à + 37°

ETABLISSEMENT DE LA RECETTE

La recette consiste à établir pour un **produit donné dans un appareil donné**, certains paramètres fonction de l'appareil et de la séquence considérée :

- le profil des valeurs régulatantes :
 - ° température du fluide caloporteur,
 - ° pression totale dans la cuve de lyophilisation,



° durées de chaque phase.

- les valeurs de sécurité :
 - ° température du fluide caloporteur (voir nota),
 - ° pression totale dans la cuve de lyophilisation,
 - ° température du condenseur (voir nota),
 - ° durées de chaque phase.

- les valeurs de transition entre chaque étape :
 - ° température du produit,
 - ° pression totale dans la cuve de lyophilisation,
 - ° durées de chaque phase.

Nota : ces valeurs sont des paramètres propres à l'appareil et n'entrent pas dans l'établissement de la recette.

Congélation

Dans l'exemple choisi, nous adopterions :

- température du fluide caloporteur :
 - ° chargement à la température ambiante,
 - ° descente à -20° en 20 mn,
 - ° pallier de 60 mn à - 20°,
 - ° descente à - 40° en 60 mn.

- valeur de transition pour la mise sous vide de l'enceinte = température de congélation totale du produit :



exemple : - 32°

Dessiccation primaire

- s'assurer que la pression d'autorisation de chauffage est réglée aux environs de 10^{-1} mb,
- nota : dans un appareil industriel l'écart entre la température du produit sec (en phase de dessiccation secondaire) et la température des étagères est de l'ordre de 3°, mais cette valeur est fonction des caractéristiques de l'appareil.

S'assurer que la température du fluide caloporteur est réglée à la température supérieure de +3° à la température maximum admise dans le produit, soit dans notre exemple + 40°,

- provoquer le chauffage à une vitesse par exemple de 1°/mn et suivre la température du produit. Deux configurations se présentent :

A – le produit atteint la température de – 27° alors que le fluide caloporteur n'a pas atteint la température finale des étagères de + 40°, qui dans l'exemple est alors de + 10°, on règle à ce moment là,

La température du fluide caloporteur à +10°

Pendant toute la phase que durera la dessiccation primaire.

- dans ce cas l'augmentation de la pression dans la cuve ne se justifie pas.

B – le produit n'atteint pas la température de – 27° alors que le fluide caloporteur a atteint la température finale des étagères de + 40°, il est par exemple à – 32° :

La température du fluide caloporteur sera conservée à + 40° jusqu'à la fin.

- procéder alors par touches successives au réglage progressif de la pression cuve (P3), afin de faire monter la température du produit jusqu'à la température souhaitée de -27° .

Exemple 0,2 mb

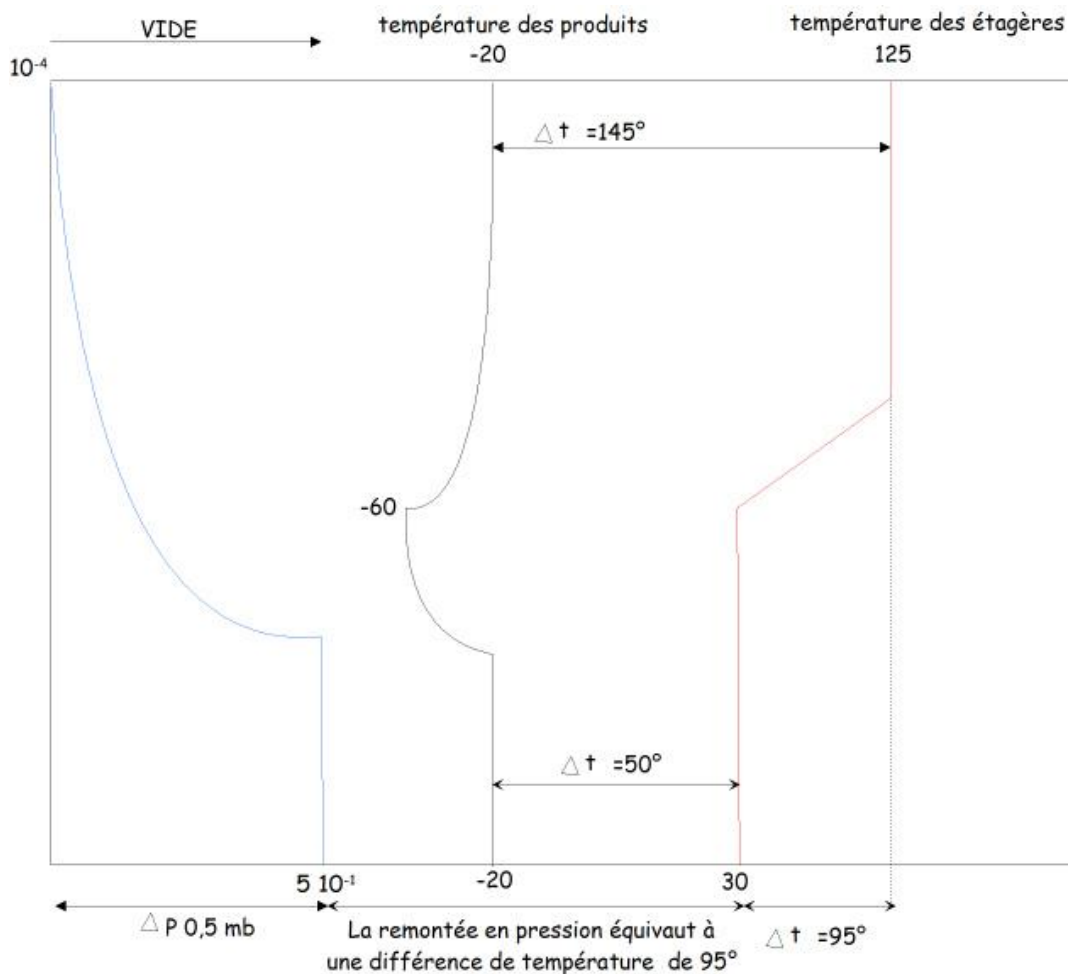
Régler alors les pressions de sécurité :

- interdisant le chauffage (P2) pour toute valeur supérieure, légèrement au dessus de la précédente

exemple 0,25 mb

- provoquant la recongélation du produit (P1) pour toute valeur supérieure, légèrement au dessus de la précédente

exemple 0,30 mb

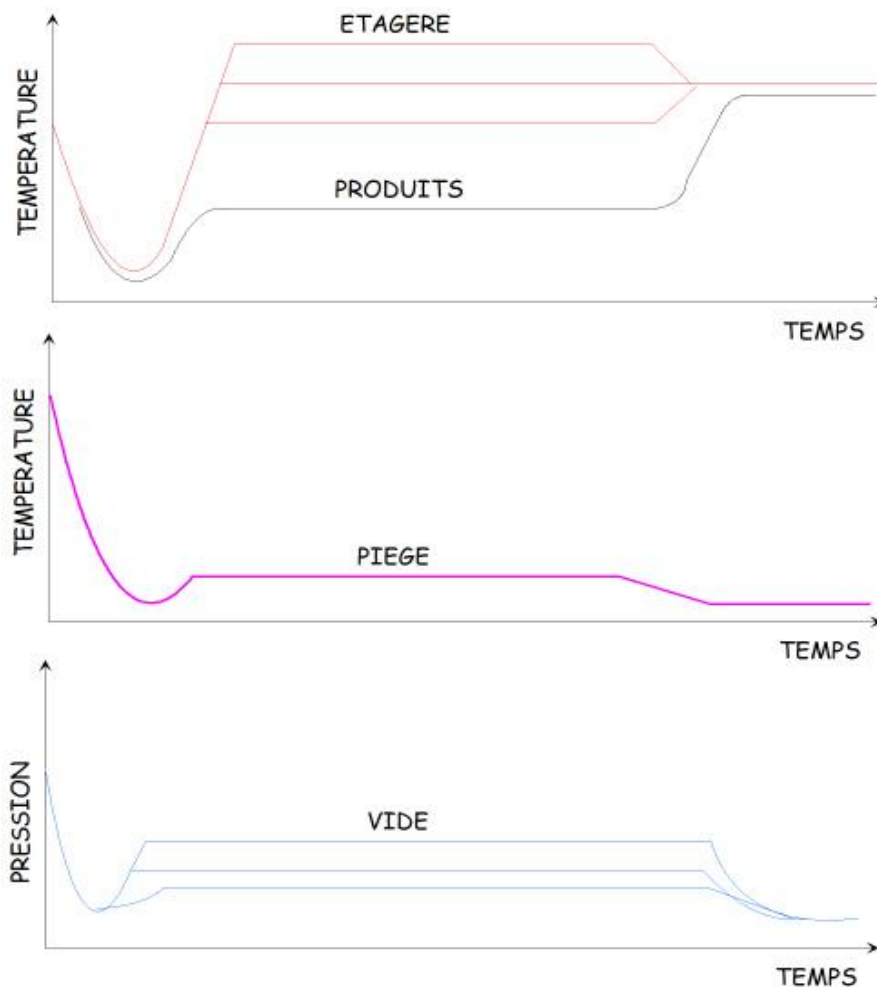


D'autres réglages sont naturellement envisageables : seule la température du produit est importante et celle-ci peut être obtenue à une valeur donnée en fonction des paramètres choisis pour :

- la température du fluide caloporteur
- et
- la pression dans la cuve.

On peut donc obtenir une même température du produit avec des réglages différents, comme le montre la figure ci-dessous :

- plus la pression dans la cuve est élevée, plus l'écart de température produit/étagère est petit (courbe C).
- plus la pression dans la cuve est basse, plus l'écart de température produit/étagères est grand (courbe B).



Dessiccation secondaire

- les deux cas envisagés pour la phase de dessiccation primaire doivent être considérés :

A – dès que le produit amorce une remontée en température, régler la température du fluide caloporteur à sa valeur finale :

Dans notre exemple + 40°

- le cycle de lyophilisation ira à son terme dans ces conditions.

B – le fluide caloporteur est depuis le début de l'opération à sa température finale,

Dans notre exemple + 40°

° régler la température de rétablissement du vide final à une valeur inférieure de 5° à la température maximale admise dans le produit sec.

Dans notre exemple + 32°

° laisser le vide s'établir naturellement à sa valeur minimale.

- la température du produit étant maximale, et la pression dans la cuve minimale, la durée de dessiccation secondaire sera estimée

par exemple à 10 h,

mais sa durée définitive (en + ou en -) dépendra de l'humidité résiduelle souhaitable et sera déterminée expérimentalement par des essais ultérieurs.

OPTIMISATION DU CYCLE

Le but de ce premier essai est d'obtenir en toute sécurité un produit répondant aux critères d'acceptation. D'autres réglages sont naturellement possibles.

On peut être amené à optimiser les paramètres du cycle :

- pour respecter les critères d'acceptation. Par exemple si l'humidité résiduelle dans le produit n'est pas acceptable :
 - prolonger (ou réduire) la durée de la dessiccation secondaire,
 - diminuer la pression finale,
 - demander de revoir la température de dénaturation du produit.

* pour tenir compte des performances de l'appareil, qui dans certains cas ne permettent pas d'obtenir les régimes souhaités :

- ° puissance des compresseurs,
- ° géométrie des condenseurs, etc ...

Afin de permettre la transposition sur des appareils de production :

- flux évaporatoire,
- pression de cuve,
- puissance de chauffage...

et affiner certaines valeurs afin que les sécurités n'aient pas alors à jouer.

Pour tenir compte des impératifs du planning de fabrication et des opérations amont et aval de la lyophilisation,



Réduire la durée des cycles, et augmenter la productivité de l'installation. Une seule solution : augmenter la température du produit en dessiccation primaire mais attention à la fusion. Procéder par petites étapes en gagnant degré par degré la température du produit au cours d'opérations successives en jouant sur la température du fluide caloporteur ou sur la pression dans la cuve, mais attention l'influence de la pression est très importante et très rapide ,

Quantifier et vérifier après expérimentation les valeurs limites et préciser les critères d'acceptation, afin de donner plus de flexibilité à toute transposition ultérieure,

Tester (éventuellement sur des lots réduits) les points critiques du procédé : cristallisation et surfusion, peau en surface, phénomène de collapse et traitement thermique, présence de solvants de décomposition, libération de gaz occlus... qui peuvent perturber un cycle sur un gros appareil industriel, alors qu'ils sont sans effet sur un appareil de recherche.