

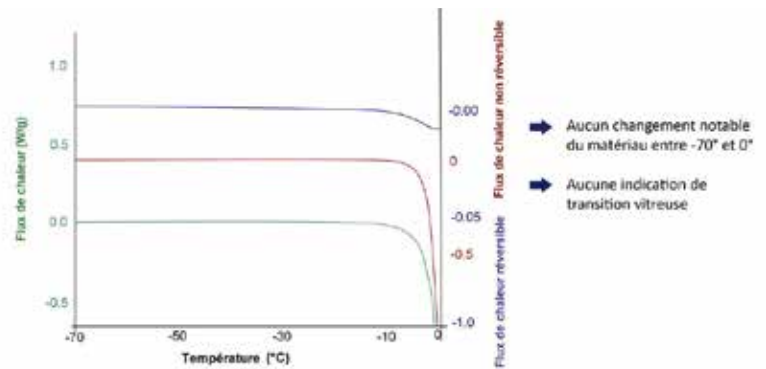


## Lyophilisation : étude comparative de différentes techniques d'analyse

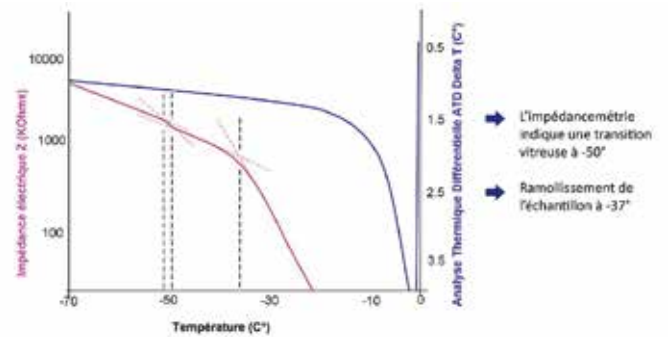
**Contact :** Biopharma Technologies France  
Elysheppard - Tél : 0805 10 16 74 (numéro vert) ou  
elysheppard@biopharmatech.fr – www.biopharmatech.fr

Analyse	Lyostat	DSC	Analyse	Lyotherm	DSC
Température d'effondrement (collapse)	✓	✗	Température de transition vitreuse	✓	✓
Débit à la lyophilisation	✓	✗	Cristallinité	✓	✓
Eutectique	✓	✓	Eutectique	✓	✓
Formation de peau	✓	✗	Ramollissement du matériau avec ou sans changements thermiques	✓	✗
			Spécifiquement conçu pour l'état congelé et dédié à la lyophilisation	✓	✗

Les diagrammes montrent les résultats obtenus par deux analyses d'un même échantillon\* à l'état congelé en phase amorphe. Les résultats obtenus avec la DSC ne montrent aucun changement notable. Par contre l'analyse faite avec le Lyotherm a détecté le ramollissement et la transition vitreuse. Bien que la DSC soit une technique idéale pour les analyses d'échantillons séchés, le Lyotherm, qui a été développé spécialement pour la lyophilisation, obtient des résultats plus précis pour l'analyse d'un échantillon à l'état congelé. \*Expérience faite en laboratoire à Winchester en 2015 et analysant une série de formulations en phase amorphe. L'étude comparative ci-dessous s'est servie d'une DSC TM et d'un Lyotherm.



Analyse d'échantillon avec la DSC TM



Analyse d'échantillon avec le Lyotherm

Pour développer un cycle de lyophilisation robuste, fiable et rentable, il est primordial de déterminer le seuil critique de température d'une formulation. Toute formulation a un seuil critique, en dessous duquel elle doit être refroidie pour se solidifier complètement. Elle doit aussi y être maintenue pendant toute la dessiccation primaire pour éviter les anomalies. Pour calculer ce seuil critique, on a besoin de déterminer trois températures différentes :

- la température d'effondrement (Tc) : température à laquelle la matière se ramollit au point de ne plus pouvoir soutenir sa propre structure
  - la température eutectique ou point eutectique (Teu) : température minimale du mélange de deux corps purs (eutectique) en phase liquide
  - la transition vitreuse (Tv) : température, à laquelle la structure cassante et friable de la matière gelée devient plus flexible.
- Il existe actuellement trois méthodes d'analyse utilisées en lyophilisation : la DSC, le Lyostat et le Lyotherm.

**Comparaison du Lyostat et de la DSC**  
La DSC ou calorimétrie différentielle à balayage et la DSC TM sont des techniques d'analyse thermique utilisées sur des échantillons séchés pour identifier la température de transition

vitreuse et évaluer la stabilité physique d'un produit. On s'en sert aussi en lyophilisation pour analyser des échantillons à l'état congelé et déterminer l'eutectique.

**Le Lyostat** est un cryomicroscope de lyophilisation, parfois aussi connu sous le nom de FDM (Freeze-Drying Microscope). Il détermine la température d'effondrement d'un échantillon et peut aussi vous renseigner sur l'eutectique et la formation de la peau. L'analyse faite avec le Lyostat, présente un réel avantage pour les chercheurs, car elle permet de déterminer et d'enregistrer la température précise de l'effondrement d'un échantillon, ce qui n'est pas possible avec la DSC. La température d'effondrement, parfois aussi appelée « collapse », est le point critique où, pendant l'étape de séchage du soluté, la formulation perd son intégrité structurelle quand le solvant est éliminé. Le lyophilisat perd sa structure rigide et s'effondre en un amas gluant.

En se basant sur la température d'effondrement, on peut lyophiliser à une température plus élevée que celle de la transition vitreuse. Cela permet de raccourcir la durée du cycle et de le rendre plus rentable.

Avec un cryomicroscope de lyophilisation, on peut aussi observer et enregistrer le comportement du produit pendant le séchage

et le moment exact où il perd sa structure. Les données ainsi obtenues permettent de développer en amont de nouvelles formulations et de nouveaux cycles, sans avoir à tâtonner et sans perdre de temps à faire de nombreux essais.

**Comparaison du Lyotherm et de la DSC**  
La DSC et le Lyotherm permettent d'analyser un matériau à l'état congelé et de déterminer la température de transition vitreuse. Toutefois le Lyotherm permet de rassembler un plus grand nombre de données que la DSC car il fait deux analyses à la fois : une analyse thermique différentielle (ATD) et une impédancemétrie.

Grâce à l'impédancemétrie on peut obtenir des données thermiques supplémentaires sur la rigidité du matériau et sa mobilité moléculaire. Le ramollissement n'est pas toujours lié à un changement thermique, on ne peut donc pas toujours l'observer avec la DSC et l'ATD. C'est pourtant une donnée importante car lyophiliser un produit délicat en état de ramollissement peut réduire son activité et rendre sa reconstitution plus difficile.

**Si vous êtes concerné par la lyophilisation et voulez en savoir plus sur le Lyostat et le Lyotherm, contactez Biopharma Technologies France**

## Nouvelle génération de thermostats de laboratoire par JULABO

Par JULABO GmbH - Tél. : +49 (0) 7823 51-190  
info.de@julabo.com - www.julabo.com  
JULABO France - Didier Simler - d.simler@julabo.com  
Tél. : +33 6 7120 9497

**Les nouveaux appareils CORIO™ forment l'entrée parfaite dans le monde professionnel de la thermostatisation.**

Depuis la fondation de JULABO en 1967, l'entreprise se distingue particulièrement pour le développement des appareils pour la thermostatisation des liquides. Les appareils JULABO sont aujourd'hui utilisés partout dans le monde pour des applications pour la recherche, la science, les laboratoires, les écoles techniques et l'industrie de process.

JULABO propose un programme étendu de solutions de thermostatisation dans une plage de températures allant de -95°C jusqu'à +400°C. Forts de la technologie « made in Germany », les appareils JULABO répondent à de très hauts critères de qualité lors du développement et de la production, et remplissent de manière fiable les exigences posées par les clients.

Les thermostats de laboratoire nouvellement développés de la gamme CORIO™ prennent la relève des modèles à succès de la gamme « Economy » et conviennent grâce à des données de performance améliorées, une extension de leur fonction et un rapport prix/performance encore meilleur. La nouvelle série comprend des thermostats de refroidissement et de chauffage dans des plages de performance et des tailles différentes.



### Le stockage des produits dangereux dans le laboratoire du XXIème Siècle



www.asecos.fr

asecos Sarl Sécurité et protection de l'environnement

1, rue Pierre Simon de Laplace | FR-57070 Metz | Téléphone +33 387 78 62 80 | info@asecos.fr | www.asecos.fr



Dotés de fonctions intelligentes, fiables, précis et simples à manipuler, les appareils de la gamme CORIO™ offrent plus de performance et nécessitent moins d'espace. Ils sont particulièrement bien adaptés pour les tâches standards et

les activités routinières dans les laboratoires et les industries et couvrent une plage de températures de -30 jusqu'à 150 C. Les thermostats sont adaptés à des applications internes (CORIO™ C) et également des applications internes/externes (CORIO™ CD).

Pour tout savoir sur la nouvelle gamme CORIO™ et la Thermostatisation professionnelle de JULABO, vous pouvez télécharger l'article complet dans la rubrique « White Papers » du site [www.gazettelabo.fr](http://www.gazettelabo.fr)

## Les polymères pour l'impression 3D : opportunités pour les start-ups, relais de croissance pour les grands chimistes

Par Vincent PESSEY, responsable de missions chez Alcimed, société de conseil et d'aide à la décision : [www.alcimed.com](http://www.alcimed.com)

**Les matières premières sont un fabuleux moteur de croissance pour produire en impression 3D des pièces complexes et fonctionnelles. Technologie très innovante et convoitée, l'impression 3D attire de ce fait une multitude d'acteurs diversifiés : de la start-up au grand groupe, des chimistes qui formulent et fabriquent des polymères spéciaux, aux fabricants de produits - filaments, poudres, résines - prêts à l'emploi.**

### L'imprimante à l'origine des premiers développements industriels

3D Systems et Stratasy sont des leaders généralistes sur le marché de l'impression 3D. Leur stratégie a consisté à développer et à vendre du matériel d'impression et les matières premières prêtes à l'emploi adéquates grâce à une forte croissance externe.

« Bien souvent un acheteur n'avait d'autre choix que de se fournir en matière première auprès de son vendeur d'imprimante. De plus il n'avait qu'un catalogue limité de matériaux prêts à l'emploi à sa disposition, ce qui limitait également ses applications », commente Vincent Pessey, Responsable de Missions chez Alcimed.

La standardisation de l'offre s'est faite autour du FDM (Fused Deposition Modeling, pour impression par dépôt de matière fondue) avec les filaments de PLA (Acide PolyActique) et ABS (Acrylonitrile Butadiène Styrene). Comme pour l'impression 2D, son essor a été assuré par la vente de recharges. Citons pour exemple la société Helian Polymers, spécialisée dans l'industrie des bio polymères, qui s'est lancée en 2013 sur le marché de l'impression 3D en produisant des filaments de haute qualité, développés et produits aux Pays-Bas sous le nom de ColorFabb. En collaborant avec le chimiste Eastman, ColorFabb a développé ensuite une gamme de filaments co-polyester à base du polymère d'Eastman Amphora 3D. Mais c'est surtout un large catalogue de

couleurs et de matériaux (PLA, PLA/PHA, composites, polyester..) qui lui a permis d'acquérir une base solide de clients dans le monde entier.

### Les matériaux spéciaux : nouvelle porte d'entrée de l'impression 3D

« Une nouvelle vague de développements industriels est portée par l'arrivée sur le marché de nouveaux matériaux techniques. Les start-ups sont particulièrement actives », note Vincent PESSEY. Structured Polymers, fondée par des diplômés de l'université d'Austin au Texas, produit des poudres de polymères innovantes à moindre coût pour l'impression 3D. La start-up a levé 1,5 M\$ pour le développement de ces poudres de polymères en juin 2014, principalement sur la plateforme de « crowdfunding » MicroVentures.

Sur ce même modèle, la start-up Recreus a lancé avec succès Filaflex en 2013 ; Elle entre ainsi dans la fabrication de matériaux thermoplastiques élastomères prêts à l'emploi. Cette start-up se positionne sur un segment de marché encore peu développé aujourd'hui : l'impression de matériaux souples pour des applications comme l'impression de chaussures. Deux ans après les premières productions dans un garage, les filaments sont produits dans une usine de 400 m² et les produits sont exportés dans plus de 60 pays.

### Des polymères performants grâce aux grands chimistes

Les leaders chimistes ne sont pas en reste. Solvay et Arkema, forts de leurs compétences en matière de polymères, proposent des solutions innovantes et toujours plus performantes afin de se positionner sur le marché de l'impression. Solvay possède une gamme diversifiée de PEEK, ce qui permet de retrouver ses polymères dans diverses applications. Arevo Labs utilise le KetaSpire® pour produire des filaments composites à très

haute performance tandis que le Zeniva® est accrédité par la FDA pour la fabrication d'implants dans la colonne vertébrale. Sur le marché du PEEK, Evonik et Victrex sont également présents.

Arkema a choisi de miser sur le PEKK (appartenant à la même famille que le PEEK, mais avec des performances supérieures) via l'acquisition d'Oxford Performance Materials en 2009 qui était alors la seule entreprise dans ce domaine. Afin de satisfaire une demande croissante pour les composés en fibres de carbone et l'impression 3D, Arkema annonce doubler ses capacités de productions d'ici mi-2016 en France pour le PEKK. Le Groupe prévoit également de construire une nouvelle unité de production à échelle mondiale et de la mettre en service en 2018 sur le site de Mobile (Alabama, USA).

DSM possède une gamme de résines pour photo-impression (Somos®) développé en partenariat avec Prodways (Groupe Gorgé, fabricant d'imprimante français). Les autres leaders de l'industrie chimique comme BASF, Bluestar, DuPont, 3M ou Dow semblent en retrait sur ce marché. Néanmoins, Dow a été cité comme partenaire dans la création d'un laboratoire à Chicago « the Digital Lab Manufacturing » soutenu par Barack OBAMA avec 320 M\$ et, entre autres, Rolls Royce, Procter & Gamble, Microsoft, Boeing, 3D Systems ainsi que des universités et des agences du gouvernement. Cette initiative démontre l'intérêt que portent les gouvernements à l'impression 3D qui n'est pas seulement un défi technologique, mais un véritable enjeu économique.

Au-delà des chimistes, l'impression 3D attire d'autres groupes industriels à la recherche d'axes de diversification. Ainsi, Fenner Drives, leader mondial dans le design et la production de tapis roulant, est entré sur le marché de l'impression 3D en 2013 avec NinjaFlex, un filament flexible utilisable avec les imprimantes 3D classiques. Pour se faire, l'entreprise s'est appuyée sur ses connaissances des uréthanes et des matériaux flexibles.

### Les matériaux drivers de l'innovation

Il est probable que la stratégie des leaders pionniers de l'impression 3D tels Stratasy et 3D System, reposait en priorité sur le développement des imprimantes tout en proposant des matériaux moyenne gamme, pratiques pour le prototypage. Même si elle



Vincent PESSEY

représente 50% des applications actuelles, cette approche ne permet pas de produire des éléments fonctionnels de bonne qualité.

« Pour que la troisième révolution industrielle soit une réalité, les enjeux se situent sur la production de produits finis. Grands chimistes et start-ups innovantes, entrent sur le marché de l'impression 3D via la porte « matériaux prêts à l'emploi et / ou polymères performant » rendant possible l'impression de pièces fonctionnelles de plus en plus nombreuses, obligeant les fabricants d'imprimantes à leur emboîter le pas », conclut Vincent PESSEY.

### A propos d'ALCIMED...

ALCIMED est une société de conseil en innovation et développement de nouveaux marchés, spécialisée dans les sciences de la vie (santé, biotech, agroalimentaire), la chimie, les matériaux et l'énergie ainsi que dans l'aéronautique, le spatial, la défense et les Politiques Publiques. ALCIMED s'appuie sur une équipe de 180 collaborateurs, répartis par secteur et capables de prendre en charge des missions extrêmement variées depuis des sujets marketing & ventes (études de marché, ciblage de nouveaux besoins, positionnement d'un nouveau produit...) jusqu'à des problématiques stratégiques (stratégie de développement, recherche & évaluation de cibles d'acquisition, organisation d'une activité, conception / évaluation / déploiement de politiques publiques...). La société dont le siège est à Paris, est présente à Lyon et à Toulouse ainsi qu'en Allemagne, en Belgique, en Suisse, en Angleterre et aux Etats-Unis.

## PULVERISSETTE 14 premium line

# Le nouveau standard haut de gamme pour les broyeurs rapides à rotor

- premium Pré-broyage et broyage fin efficace avec un seul instrument
- premium Puissant broyage jusqu'à 22.000 t/min pour un débit élevé
- premium Chambre de broyage extrêmement sûre grâce au AutoLOCK
- premium Fonctionnement silencieux (DIN EN ISO 9612:2009-09)
- premium Refroidissement de l'échantillon particulièrement efficace
- premium Nettoyage simple grâce à son « Clean Design »



Broyeur rapide à rotor PULVERISSETTE 14 premium line



Le nouveau broyeur rapide à rotor PULVERISSETTE 14 premium line ultra performant permet le broyage par impact et par coupe avec un seul et même instrument et avec un important débit d'alimentation supérieur à 15 litres par heure.

FRITSCH. EN AVANT L'INNOVATION.