

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt: **82400943.5**

⑤① Int. Cl.³: **A 61 J 1/00**
// F26B5/06

⑳ Date de dépôt: **19.05.82**

③① Priorité: **20.05.81 FR 8110069**

⑦① Demandeur: **Bedout, Annie, 3 rue Fronval, F-78140 Velizy (FR)**

④③ Date de publication de la demande: **24.11.82**
Bulletin 82/47

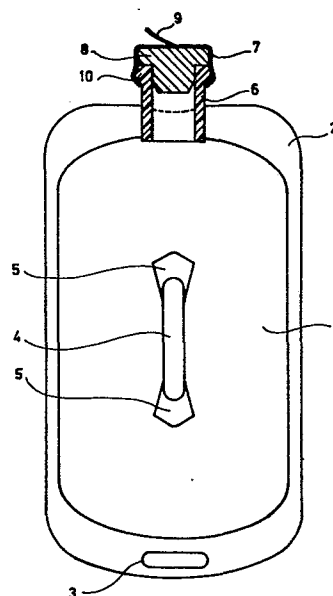
⑦② Inventeur: **Bedout, Annie, 3 rue Fronval, F-78140 Velizy (FR)**

⑧④ Etats contractants désignés: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

⑦④ Mandataire: **Thibon-Littaye, Annick, Cabinet A. THIBON-LITTAYE 11 rue de l'Etang, F-78160 Marly Le Roi (FR)**

⑤④ **Réceptient sous forme de poche souple pour liquide à lyophiliser et procédé d'utilisation.**

⑤⑦ Réceptient pour liquide à lyophiliser réalisé sous forme d'une poche souple, caractérisé en ce qu'il comporte un goulot rigide (6) traversant de manière étanche l'enveloppe de la poche souple, largement dimensionné pour permettre l'évacuation de la vapeur produite lors de la lyophilisation d'un liquide reçu dans la poche.



0065469

- 1 -

RECIPIENT SOUS FORME DE POCHE SOUPLE POUR LIQUIDE A LYOPHILISER ET PROCEDE D'UTILISATION

5 L'invention a pour objet un récipient pour liquide à lyophiliser réalisé sous forme d'une poche souple. Elle trouve application notamment dans le domaine médical, où un tel récipient peut contenir des liquides physiologiques tels que le plasma sanguin, conservés à l'état lyophilisé.

10 Il est tout à fait courant de voir utiliser des poches souples, en matière plastique généralement transparente, pour la distribution de liquides physiologiques, par exemple le sang dans les centres de transfusion. Par
15 contre on n'a jamais pu jusqu'à ce jour envisager pour les liquides à lyophiliser d'autre solution que les flacons de verre, avec tous les inconvénients de la fragilité de ce genre de matériau, rigide et cassable.

L'invention apporte donc une solution d'un intérêt technique considérable en permettant de réaliser
20 la lyophilisation directement dans des récipients sous forme de poches souples dans lesquelles le produit peut être conservé, sans transvasement, depuis la lyophilisation jusqu'à l'utilisation, dans des conditions d'aseptie
25 complète.

A cet effet, l'invention propose un récipient pour liquide à lyophiliser réalisé sous forme d'une poche souple, caractérisé en ce qu'il comporte un goulot rigide
30 traversant de manière étanche l'enveloppe de la poche souple, largement dimensionné pour permettre l'évacuation de la vapeur produite lors de la lyophilisation d'un liquide reçu dans la poche.

35 En pratique, la poche souple est réalisée, le plus simplement, par une enveloppe en une matière plastique souple, stérilisable, et de préférence transparente, formée de deux feuilles planes soudées l'une à l'autre sur leur pourtour, sauf sur l'un des côtés, à l'endroit du pas-

sage du goulot, où elles sont soudées chacune autour de la moitié du goulot pour l'entourer complètement et assurer l'étanchéité. Le goulot lui-même sera en général également en matière plastique et sa rigidité pourra être
5 obtenue par exemple en lui donnant une forme cylindrique à parois suffisamment épaisses ou en le munissant de nervures appropriées. Il aura avantageusement une section interne de passage d'un diamètre d'au moins 10mm, de préférence compris entre 20 mm et 60 mm, pour une contenance
10 de liquide de 100 ml à 2 litres, avec de préférence une section de l'ordre de 0,001 à 0,05 fois la surface interne de la poche considérée à plat ; ce dernier rapport est compris entre 0,5 % et 2 % dans les meilleurs cas. Toutefois le mode de réalisation ci-dessus n'est pas limitatif.
15 Une poche analogue peut aussi être réalisée par soufflage (de résines de polyoléfinés ou polyuréthanes par exemple) ou par tout autre procédé convenant pour engendrer un récipient souple en matière plastique avec un gros goulot.

20 Selon une autre caractéristique de l'invention, il est prévu en outre des moyens pour permettre de maintenir la poche dans une position gonflée, d'une manière provisoire pendant les opérations de lyophilisation. Il s'agit de moyens que l'on peut qualifier de "mécaniques"
25 et qui permettent d'écarter deux parois opposées de la poche souple l'une de l'autre et de les maintenir dans cette position, horizontalement à une distance l'une de l'autre qui peut être, par exemple, du même ordre de grandeur que le diamètre du goulot rigide, soit généralement
30 comprise entre 20 et 60 millimètres.

On sait que la lyophilisation d'un liquide quel qu'il soit s'effectue d'une manière générale en deux étapes essentielles. La première consiste à congeler brusquement le liquide, à une température inférieure à moins
35 30° C, et la seconde consiste à extraire l'eau du liquide congelé par sublimation en le réchauffant sous vide. L'uti-

lité des moyens d'écartement provisoire se fait sentir dès la première étape. La poche contenant le liquide à congeler est placée dans l'installation de lyophilisation, dans une position sensiblement horizontale, à plat sur une surface un peu inclinée sur l'horizontale, ou logée dans une cavité légèrement creuse, de manière que le liquide se réunisse sur l'une des deux parois opposées, et que le goulot rigide soit dégagé du volume de liquide et que ce dernier offre cependant une surface libre importante.

5 Les moyens d'écartement permettent de soulever la paroi supérieure au-dessus de cette surface libre. On évite ainsi qu'il y ait adhérence entre cette paroi supérieure de la poche et le liquide congelé. L'étape subséquente de sublimation ne demande qu'un temps de traitement relativement réduit car l'eau se sublime rapidement à partir de cette surface libre importante du liquide congelé, avantageusement maintenu dégagé par soulèvement de la paroi supérieure de la poche par les moyens d'écartement, et la vapeur d'eau s'évacue facilement par l'orifice du goulot

15 largement dimensionné.

Des formes de réalisation particulière du récipient selon l'invention peuvent comporter sur la poche souple au moins une patte ou boucle formée extérieurement sur l'une au moins des deux parois opposées de la poche.

25 De telles pattes ou boucles peuvent être conçues pour coopérer avec, par exemple, un crochet prévu dans l'installation de lyophilisation pour soulever la paroi supérieure de la poche en son centre, ou avec un élément de rigidification indépendant susceptible d'être engagé à travers elle et de maintenir alors la paroi supérieure de la poche dans une forme en cloche.

En liaison avec le domaine d'application privilégié de l'invention, qui exige que le produit lyophilisé soit conservé stérile, le goulot peut être avantageusement fermé, après la lyophilisation, par un bouchon en ma-

35

tière élastique, en caoutchouc notamment, perforable sans rompre l'étanchéité par une aiguille d'injection.

Dans d'autres formes de réalisation du récipient selon l'invention, on peut se dispenser de prévoir des moyens mécaniques d'écartement des parois, en dehors du goulot rigide, qui assurent déjà un écartement à cette extrémité. L'écartement des parois lors de la congélation peut alors s'effectuer par gonflement de la poche par du gaz inerte sous pression, lequel peut être introduit par une aiguille de remplissage à travers le bouchon.

Par ailleurs, il peut être avantageux de munir le récipient de raccords d'entrée et de sortie noyés dans la matière plastique, qui sont prêts à être mis en service lorsque le liquide lyophilisé est reconstitué pour être utilisé. Dans ce cas ni le goulot prévu pour la lyophilisation ni son bouchon ne sont utiles une fois la lyophilisation réalisée, et pour faciliter la conservation et la manipulation des poches remplies il est souvent avantageux d'éliminer ce goulot avec son bouchon par soudage et coupure des parois sous la base du goulot.

L'invention sera maintenant décrite plus en détail, dans certaines de ses formes de réalisation, en se référant en particulier aux figures 1 et 2 jointes qui représentent un récipient selon l'invention dans des modes de réalisation particuliers nullement limitatifs.

Le récipient à liquide lyophilisé est destiné à recevoir du plasma sanguin qui est introduit à l'état liquide avant lyophilisation, puis qui y subit les opérations de lyophilisation, y est conservé à l'état lyophilisé, jusqu'à la reconstitution du liquide et son utilisation qui s'effectue directement à partir du même récipient.

Ce récipient est constitué par une poche souple en matière plastique qui est représentée en plan sur la figure 1. La poche est limitée par deux parois opposées 1 (la paroi supérieure seule étant visible sur la figure) qui sont réalisées par des feuilles souples en matière plastique telle que le chlorure de polyvinyle, réunies l'une à l'autre selon un plan de joint soudé 2, selon un contour sensiblement rectangulaire.

Sur un côté de la poche que l'on peut désigner comme étant le côté supérieur, comme dans la position adop-

tée sur la figure, le récipient comporte un goulot 6, constitué par un ajutage cylindrique en matière plastique, qui est soudé entre les deux feuilles, de telle sorte qu'il ménage un passage étanche à travers le plan de joint 2.

5 La paroi de ce goulot cylindrique est suffisamment épaisse pour qu'il soit rigide. Pour permettre la conservation en milieu stérile du produit lyophilisé, le goulot 6 est fermé à l'extérieur du récipient par un ensemble de fermeture classique, d'un type couramment utilisé sur d'autres réci-
10 pients destinés à contenir des liquides physiologiques, comportant un bouchon de matière élastique 8, protégé par une capsule métallique 7, sertie sur une saillie annulaire extérieure 10 du goulot 6. Le bouchon 8 est réalisé par exemple en caoutchouc, son élasticité permettant de le
15 traverser par une aiguille d'injection sans rompre la fermeture étanche de la poche. La capsule de protection 7 comporte une languette d'inviolabilité 9, facile à déchirer pour dégager un accès au bouchon.

20 A l'opposé du goulot 6, sur le côté inférieur de la poche telle que représentée, une lumière 3 est ménagée à travers les deux feuilles de matière plastique soudées ensemble dans le plan de joint.

25 Enfin la figure montre aussi un exemple de boucle formée au centre de l'une des parois 1 de la poche, par une patte 4 disposée longitudinalement et soudée en ses extrémités 5 à la feuille de matière plastique constituant cette paroi.

30 Pour réaliser la lyophilisation dans un récipient tel que celui qui vient d'être décrit, on remplit tout d'abord la poche partiellement de plasma à lyophiliser, alors qu'elle est suspendue par le goulot 6 dans la posi-
35 tion verticale de la figure. Le goulot restant ouvert, la poche est placée à plat sur un support horizontal, toutefois légèrement incliné pour maintenir le goulot 6 hors

du volume liquide, juste au-dessus du niveau libre du liquide. Ce dernier couvre une surface qui correspond sensiblement à celle des parois 1. La paroi inférieure sur laquelle est couché le récipient dans cette position est
5 celle qui ne comporte pas la patte 4. Dans cette patte on engage un élément qui peut être notamment un crochet prévu dans l'installation de lyophilisation et qui permet de soulever la paroi supérieure de la poche de manière à la dégager du niveau libre de liquide.

10

Le récipient est amené dans cette position dans le lyophilisateur. Dans une première étape le plasma liquide y est congelé par un refroidissement brusque à une température de moins 40 à moins 80° C. Dans une seconde
15 étape le produit congelé est réchauffé jusqu'à par exemple 27° C tandis que l'on maintient un vide l'ordre de 0,2 à 0,1 torr dans le lyophilisateur. Le produit est ainsi débarrassé de l'eau qu'il contient par sublimation. Une fois l'opération terminée la poche est fermée par mise en
20 place du bouchon 8 sur le gculot 6, puis sertissage de la capsule 7.

Quand arrive le moment d'utiliser le produit conservé dans le récipient à l'état lyophilisé, il convient
25 tout d'abord de reconstituer le plasma liquide. A cet effet on introduit dans la poche une quantité d'eau équivalente à celle qui a été évacuée par sublimation. Ceci s'effectue dans des conditions aseptiques par injection au moyen d'une aiguille que l'on pique à travers le bouchon 8 après
30 retrait de la languette d'inviolabilité 9. Pour utiliser le liquide reconstitué on peut introduire de la même manière une aiguille de prélèvement à travers le bouchon 8. Pour faciliter l'écoulement du liquide il est bien pratique de faire emploi de la lumière 3 pour suspendre la poche sou-
35 ple en position renversée, le bouchon en bas.

Pour donner un exemple dimensionnel, le récipient

tel que représenté peut être réalisé avec des goulots ayant un diamètre intérieur de 25 mm ou 20 à 30 mm en des dimensions allant de 10 cm à 17 cm pour la largeur et de 15 cm à 30 cm pour la longueur. Ces dimensions
5 conviennent particulièrement bien à des contenances comprises entre 200 et 500 ml de plasma à lyophiliser. Mais l'on peut aussi adapter le récipient à des contenances hors de ces limites en variant les dimensions de la poche et celles du goulot.

10

Le récipient selon l'invention présente tous les avantages des poches souples, plates, par rapport aux flacons rigides. En outre il présente même sur eux des avantages pour la lyophilisation : celle-ci est complète
15 et rapide grâce à la grande surface d'échange offerte par le niveau libre du produit lorsqu'on a laissé le liquide s'étaler dans la poche couchée à plat.

Tout en conservant ses avantages, le récipient
20 selon l'invention peut être réalisé sous de nombreuses variantes par rapport au mode de réalisation qui a été décrit et représenté. En particulier la patte 4 ne constitue qu'un exemple parmi les nombreux moyens auxquels on peut faire appel pour permettre, provisoirement pen-
25 dant la lyophilisation, d'écarter les deux parois de la poche souple l'une de l'autre en soulevant la paroi supérieure. Dans d'autres cas, on pourrait remplacer la patte 4 par plusieurs pattes analogues juxtaposées ou par un conduit continu souple soudé transversalement sur
30 la paroi supérieure, et remplacer le crochet de suspension coopérant par un élément métallique rigide courbe ou par une épingle en U dont l'une des branches serait liée de cette manière provisoirement à la paroi supérieure tandis que l'autre serait liée de la même manière à la paroi in-
35 férieure de la poche. On peut même utiliser une poche dépourvue de toute patte ou boucle ou anneau analogue, si l'on dispose par exemple d'une installation de lyophilisation

équipée d'un système de ventouse permettant de soulever la paroi supérieure de la poche à l'écart de la surface support sur laquelle elle est posée par sa surface inférieure.

5

Il est évident aussi que le récipient n'a pas pour seul usage la lyophilisation de liquides physiologiques mais qu'il peut aussi bien être utilisé pour d'autres liquides, des produits pharmaceutiques ou alimentaires par exemple.

10

Des variantes de réalisation du récipient selon l'invention seront maintenant signalées en se référant à la figure 2 et en liaison avec une autre forme de mise en oeuvre du procédé.

15

On remarquera tout d'abord que dans ce cas, lorsque la poche est représentée une fois remplie et après lyophilisation du liquide de remplissage, le goulot 6 de la figure 1 a été éliminé en même temps que son bouchon et sa capsule éventuelle. Ceci est réalisé d'une manière en soi connue par soudure étanche des deux parois entre elles, par haute fréquence ou laser, et coupure le long de la soudure. On obtient ainsi une poche remplie, de forme extra-plate, qui facilite le stockage du sang lyophilisé.

20

25

De plus, la poche est dès l'origine dépourvue de la patte 4 du mode de réalisation précédent. On a trouvé en effet que la meilleure solution pour obtenir lors de la congélation l'écartement nécessaire de la paroi supérieure de la poche était de gonfler le récipient auparavant, par injection d'un gaz inerte sous pression. Ce gaz peut être par exemple de l'azote, qui est introduit dans la poche de la même manière que le liquide, par une

30

35

élastique. Il est en outre avantageux d'utiliser un bouchon présentant deux positions, l'une obturant complètement le goulot, l'autre dégageant un conduit d'évacuation des gaz. C'est dans cette seconde position que le bouchon
5 est amené pour l'opération de lyophilisation, de sorte que la vapeur s'évacue par le conduit dégagé.

Le récipient de la figure 2 comporte par contre en plus du précédent, du côté opposé au goulot, deux
10 raccords noyés dans la matière plastique des parois. Ces deux raccords 11 et 12 sont destinés à servir pour l'entrée de l'eau et la sortie du liquide reconstitué au moment de l'utilisation de ce dernier. Il suffit de sectionner les prolongements de matière plastique qui les envelop-
15 pert pour dégager l'extrémité de chaque raccord. Chacun comporte un tube 13 en matière plastique rigide, muni d'une membrane de sécurité 14 qui assure jusqu'au dernier moment la stérilité du contenu.

REVENDICATIONS.

1. Récipient pour liquide à lyophiliser réalisé sous forme d'une poche souple, caractérisé en ce qu'il
5 comporte un goulot rigide (6) traversant de manière étanche l'enveloppe de la poche souple, largement dimensionné pour permettre l'évacuation de la vapeur produite lors de la lyophilisation d'un liquide reçu dans la poche.

10 2. Récipient selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte en outre des moyens (4) d'écartement provisoire de deux parois (1) opposées de la poche.

15 3. Récipient selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un bouchon (8) de fermeture dudit goulot, en matériau élastique, perforable par une aiguille de remplissage et/ou de prélèvement.

20 4. Récipient selon la revendication 1, 2, ou 3, caractérisé en ce qu'il comporte en outre des raccords (11, 12) d'entrée et de sortie de liquide, noyés dans l'enveloppe de la poche souple.

25 5. Récipient selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte deux parois opposées formées par des feuilles de matière plastique souple soudées ensemble suivant le contour extérieur de la poche et enveloppant entre elles ledit goulot (6) extérieurement.

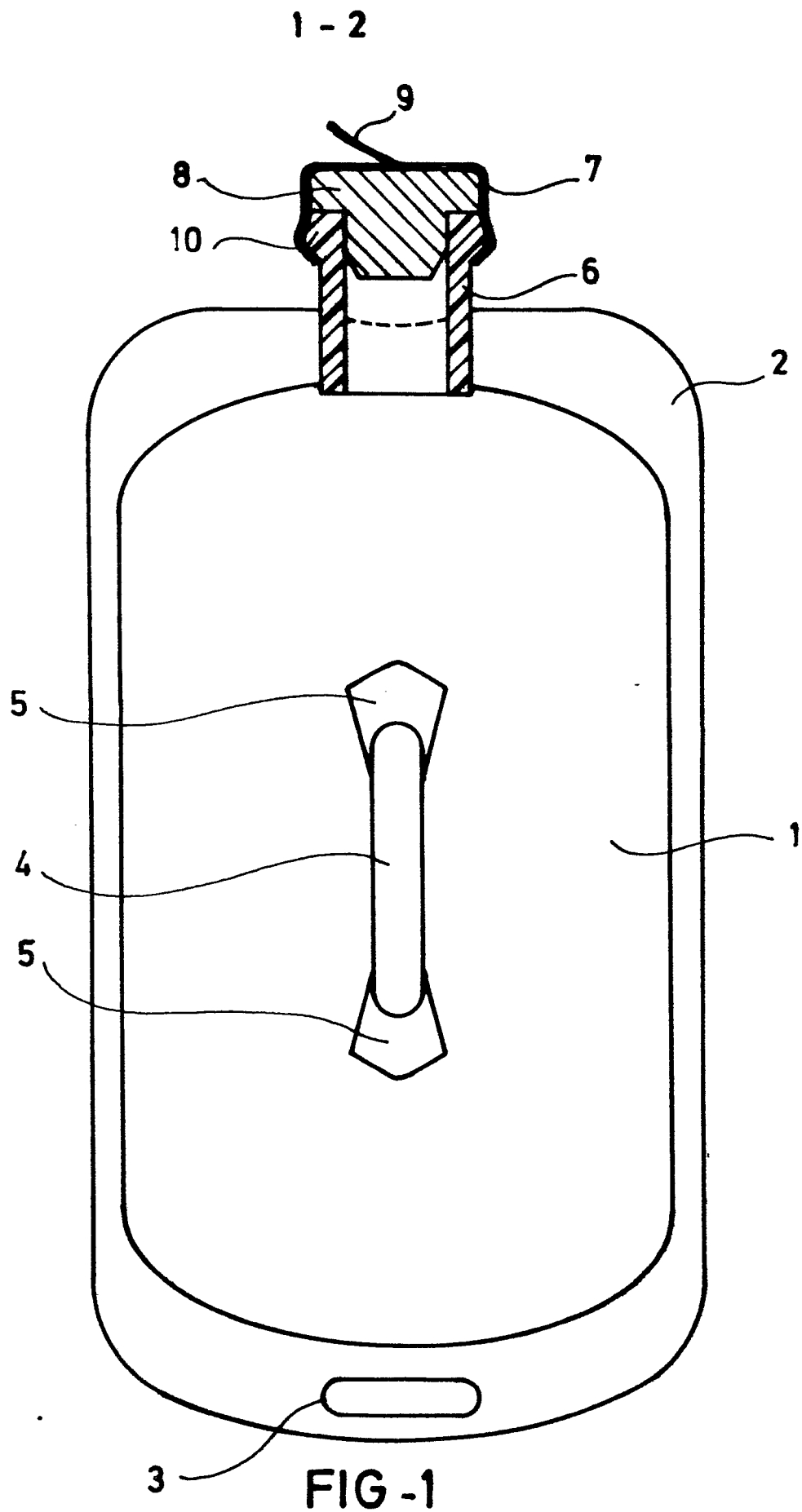
30 6. Récipient selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comporte un bouchon de fermeture du goulot (6) présentant une position secondaire dégageant un conduit d'évacuation de la
35 vapeur.

7. Procédé d'utilisation du récipient selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on remplit partiellement la poche d'un liquide à lyophiliser , on dispose la poche couchée sur une
5 paroi inférieure sur un support, on soulève la paroi supérieure opposée pour l'écarter du niveau libre de liquide étalé sur la paroi inférieure, on refroidit le liquide jusqu'à le congeler, on réchauffe sous vide le produit congelé et l'on évacue par le goulot la vapeur d'eau extraite par sublima-
10 tion du produit congelé, on conserve-----
ainsi le produit lyophilisé dans la poche , puis pour l'utiliser, on reconstitue le liquide en injectant de l'eau dans la poche. et l'on prélève le liquide reconstitué.

15 8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le produit lyophilisé est conservé dans la poche après avoir fermé le goulot par son bouchon et en ce que l'on reconstitue le liquide en injectant de l'eau dans la poche par une aiguille introduite à travers
20 ledit bouchon et l'on prélève de la même manière le liquide reconstitué.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'après la lyophilisation on sectionne le
25 goulot du reste de la poche contenant le produit lyophilisé et fermé de manière étanche, la poche comportant des raccords d'entrée et de sortie pour la reconstitution du liquide et le prélèvement du liquide reconstitué.

30 10. Procédé suivant la revendication 7, 8 ou 9, caractérisé en ce que ledit liquide est un liquide physiologique tel que du plasma sanguin.



2 - 2

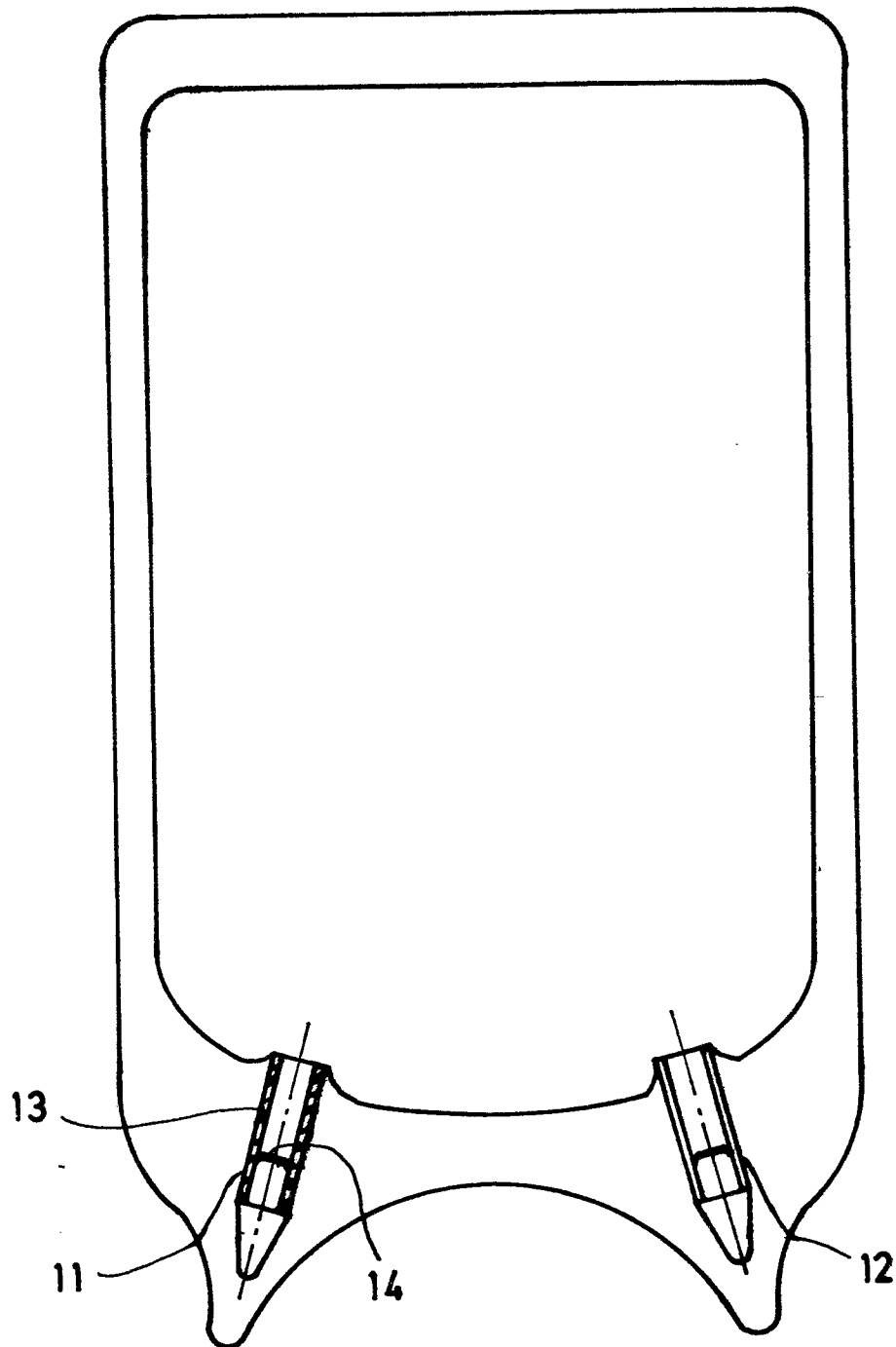


FIG-2