

(19)



(11)

EP 2 470 147 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:

14.10.2015 Bulletin 2015/42

(51) Int Cl.:

A61J 1/10^(2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **10752431.6**

(86) Numéro de dépôt international:

PCT/IB2010/053786

(22) Date de dépôt: **23.08.2010**

(87) Numéro de publication internationale:

WO 2011/024112 (03.03.2011 Gazette 2011/09)

(54) POCHE DE STOCKAGE DE SOLUTION THERAPEUTIQUE

BEUTEL ZUR AUFBEWAHRUNG EINER THERAPEUTISCHEN LÖSUNG

BAG FOR STORING A THERAPEUTIC SOLUTION

(84) Etats contractants désignés:

AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR

• **CHAUMETON, Brigitte**
F-91400 Orsay (FR)

(30) Priorité: **24.08.2009 FR 0904031**

(74) Mandataire: **Hirsch & Associés**

137, rue de l'Université
75007 Paris (FR)

(43) Date de publication de la demande:

04.07.2012 Bulletin 2012/27

(56) Documents cités:

EP-A1- 2 033 615	EP-A2- 1 245 217
WO-A1-00/29301	WO-A1-92/19284
WO-A1-97/42897	FR-A- 1 348 898
GB-A- 1 415 073	GB-A- 2 358 386
US-A- 2 895 475	US-A- 3 915 212
US-A- 4 150 744	US-A- 4 201 208
US-A- 5 514 106	US-A- 5 896 989
US-A1- 2002 124 526	US-A1- 2006 147 696
US-B1- 6 183 460	

(73) Titulaire: **Laboratoire Français du Fractionnement et des**

Biotechnologies
91940 Les Ulis (FR)

(72) Inventeurs:

• **PARUIT, Priscille**
F-92290 Chatenay Malabry (FR)

EP 2 470 147 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description**Domaine de l'invention**

5 **[0001]** La présente invention concerne une poche de stockage de solution thérapeutique.

Arrière plan technologique

10 **[0002]** On entend par solution thérapeutique tout type de produit sous forme liquide utilisé dans un but thérapeutique. Il s'agit généralement de constituants sanguins sous forme liquide, par exemple du plasma sanguin, des plaquettes, ou un concentré globulaire. Il peut s'agir de dérivés de plasma sanguin, par exemple l'albumine ou une immunoglobuline. Il peut également s'agir de solutions médicamenteuses, ou encore de solutions nutritives. Il peut s'agir de solution de glucose par exemple à 5%, G5, ou encore de solutions salines, notamment isotoniques ou encore une solution de Ringer. Il peut encore s'agir de solutions préparées extemporanément, notamment par ajout d'un médicament dans une

15 poche contenant une solution d'un fluide porteur, typiquement pour le traitement de maladies par voie intraveineuse comme pour le traitement du cancer.

[0003] Les poches de stockage représentent aujourd'hui une alternative au conditionnement en flacons de verre pour les produits issus de biotechnologies. D'usage courant en administration intraveineuse pour les solutés en perfusion ou pour des solutions de nutrition parentérale ou encore pour le sang, les poches de stockage souples présentent de nombreux avantages, notamment de par leur légèreté et leur facilité à être manipulées.

20

[0004] Les poches de stockage, comme les flacons de verres, sont soumises à une réglementation très exigeante notamment en ce qui concerne leur fabrication et leur traçabilité. Les poches doivent en effet présenter une inscription fournissant une information relative à la solution, les éléments de sécurité comme, le nom du fabricant, la date de péremption, le numéro de lot, le destinataire ou encore le nom du patient, permettant notamment la traçabilité de la solution. Les poches sont généralement emballées et envoyées à des hôpitaux ou à tout destinataire susceptible d'administrer la solution à un patient. Le patient peut lui-même être destinataire et s'administrer la solution.

25

[0005] Les poches actuellement proposées sur le marché possèdent une inscription portée directement sur une membrane délimitant un compartiment de réception de la solution, comme c'est le cas de la poche souple Flexbumin®, poche souple contenant de l'albumine humaine, fabriquée et commercialisée, notamment en Suède, par la société Baxter. L'inscription peut aussi être portée par collage d'une étiquette sur laquelle il a été au préalable écrit, imprimé et/ou tamponné, ou encore par collage d'une étiquette vierge sur laquelle on écrit et/ou tamponne par la suite. L'inscription peut également être portée directement sur la membrane par écriture à la main typiquement avec un feutre ou un stylo ou par tampon d'encre. C'est le cas notamment lorsque la poche est utilisée pour administrer une perfusion à un patient. Il peut s'avérer qu'en cours d'administration le contenu de la poche soit modifié, par exemple par l'ajout d'un médicament, et qu'alors le personnel soignant porte au feutre une inscription indiquant la modification en question, la quantité à administrer ou encore le temps d'administration à respecter.

30

35

[0006] Cependant des molécules contenues dans l'encre et/ou la colle utilisées peuvent traverser la membrane et migrer jusque dans la solution thérapeutique. De telles molécules sont susceptibles de présenter une toxicité pour le receveur ou de modifier les propriétés de la solution. Leur présence est donc indésirable et doit être évitée. Par ailleurs, le matériau constituant la membrane est susceptible de se détériorer lorsque l'inscription est portée du fait que des molécules de la membrane peuvent s'en dissocier et contaminer la solution. Cette contamination de la solution et/ou détérioration de la membrane peuvent être particulièrement importantes dans le cas où l'on porte une inscription par écriture à la main avec un feutre ou un stylo directement sur la membrane ou sur une étiquette vierge préalablement collée à la membrane.

40

[0007] Des poches de stockage souples sont décrites dans la demande de brevet WO 02/072429 et le brevet US 4,654,240 de Baxter. La demande de brevet WO 02/072429 décrit une poche souple en polymère pour le stockage d'une solution de peptides et/ou de protéines, ainsi qu'un procédé d'introduction d'une telle solution dans un récipient souple en polymère. La manière de porter une inscription sur la poche de stockage n'est pas mentionnée dans ce document. Le brevet US 4,654,240 décrit un matériau en film laminé pour une poche souple capable de stocker un produit devant être maintenu et extrait dans des conditions stériles. La poche est éventuellement stérilisée à la vapeur. La manière de porter une inscription sur la poche de stockage n'est pas mentionnée dans ce document non plus.

45

50

[0008] Une solution pour réduire le risque de contamination dans le cas où l'inscription est portée sur la membrane consiste à utiliser une encre particulière dont les molécules traversent plus difficilement la membrane. Cependant, une telle encre est coûteuse. Par ailleurs, cette solution ne réduit pas suffisamment le risque de contamination car des molécules d'encre continuent à traverser la membrane, et car la membrane peut toujours être détériorée. Enfin, cette solution ne répond pas au risque de contamination lié à l'inscription portée par collage d'une étiquette. Il existe donc un besoin de renforcer la sécurité des lots de solution thérapeutique. La Demanderesse a mis au point de manière surprenante par la présente invention une poche de stockage d'une solution thérapeutique, apportant une amélioration à la

55

sécurité liée à la solution thérapeutique, et permettant d'y porter une inscription tout en réduisant le risque de contamination.

Résumé de l'invention

5

[0009] L'invention propose une poche (10) de stockage de solution thérapeutique comprenant au moins un compartiment (11) de réception de solution délimité par une membrane multicouche, et au moins un appendice (13) dans le prolongement de la membrane multicouche (12) et comportant une zone d'inscription (14), et une immunoglobuline, ou de l'albumine, dans le compartiment (11) de la poche (10), caractérisée en ce que ladite poche comprend une enveloppe externe étanche et/ou opaque et en ce que le ratio surface de l'appendice / surface poche de stockage est compris entre 0,20 et 0,35.

10

[0010] Pour cela, la demande décrit une poche de stockage de solution thérapeutique comprenant au moins un compartiment de réception de solution délimité par une membrane. La poche comprend en outre au moins un appendice dans le prolongement de la membrane et comportant une zone d'inscription.

15

[0011] Suivant des modes de réalisation préférés, la poche de stockage présente en outre une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- la membrane est transparente ;
- la membrane comprend un ou plusieurs orifices ;
- 20 - l'enveloppe externe est constituée d'un film multicouche contenant une couche d'aluminium entourée de part et d'autre d'une couche de plastique ;
- le compartiment a une capacité de contenance maximale comprise entre un millilitre et un litre, avantageusement comprise entre 5 et 500 millilitres, avantageusement comprise entre 10 et 500 millilitres, plus avantageusement comprise entre 20 et 200 millilitres, et encore plus avantageusement comprise entre 50 et 100 millilitres ;
- 25 - le compartiment contient une solution thérapeutique d'immunoglobuline G normale (IGNG).

25

[0012] La demande décrit également un procédé de fabrication d'une poche de stockage de solution thérapeutique, précédemment décrite, comprenant les étapes de:

30

- (i) formation simultanée de la membrane et de l'appendice,
- (ii) formation du compartiment par soudure,
- (iii) perforation de la poche de stockage et éventuellement formation de l'organe d'accrochage,
- (iv) insertion d'orifices, et scellage des orifices.

35

[0013] La demande décrit également un procédé de fabrication d'une poche de stockage de solution thérapeutique dont le compartiment contient une solution thérapeutique ou de l'albumine ou une immunoglobuline, précédemment décrite, comprenant les étapes de :

40

- (i) remplissage de la poche de stockage avec une solution thérapeutique,
- (ii) bouchage de la poche de stockage remplie par la solution thérapeutique par un organe d'obturation,
- (iii) mirage de la poche de stockage remplie par la solution thérapeutique et fermée par l'organe d'obturation,
- (iv) apposition d'inscriptions sur l'appendice de la poche de stockage contenant la solution thérapeutique, ainsi mirée,
- (v) éventuellement suremballage de la poche de stockage contenant la solution thérapeutique par une enveloppe externe, et
- 45 (vi) éventuellement apposition d'inscriptions sur l'enveloppe externe contenant la poche de stockage.

45

[0014] Optionnellement, le procédé comprend en outre une étape d'irradiation de la poche de stockage avant l'étape (i) de remplissage.

50

Brève description des figures.

[0015] Dans les dessins, on fournit :

- figure 1, une vue d'une poche de stockage selon un mode de réalisation préféré de l'invention.

55

Exposé détaillé de modes de réalisation de l'invention.

[0016] D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui

suit d'un mode de réalisation de l'invention, donné à titre d'exemple uniquement et en référence à la figure 1.

[0017] L'invention se rapporte à une <a> page 4a. La poche comprend au moins un compartiment de réception de la solution. La poche comprend également une membrane, le compartiment étant l'espace délimité par la membrane. La poche comprend également au moins un appendice dans le prolongement de la membrane et comportant une zone d'inscription.

[0018] La membrane peut être constituée d'une seule pièce pliée et/ou soudée de manière à délimiter le compartiment. La membrane peut également être constituée d'un assemblage de plusieurs pièces soudées entre elles de manière à délimiter le compartiment.

[0019] Le compartiment permet la réception d'un volume de solution pour son stockage. La zone d'inscription permet de porter une inscription fournissant des informations relatives à la poche. Ces informations concernent de manière non limitative un ou plusieurs des éléments suivants : le contenu de la solution, le producteur de la solution et son logo, le vendeur de la solution, la concentration de la solution, des informations sur l'hôpital ou l'établissement ou la personne destinataire, le nom du patient. Les informations peuvent être codées en se présentant par exemple sous forme d'un code barres ou datamatrix (matrice constituée de points poche (10) de stockage de solution thérapeutique comprenant au moins un compartiment (11) de réception de solution délimité par une membrane multicouche, et au moins un appendice (13) dans le prolongement de la membrane multicouche (12) et comportant une zone d'inscription (14), et une immunoglobuline, ou de l'albumine, dans le compartiment (11) de la poche (10), caractérisée en ce que ladite poche comprend une enveloppe externe étanche et/ou opaque et en ce que le ratio surface de l'appendice / surface poche de stockage est compris entre 0,20 et 0,35. ou de carrés juxtaposés, équivalent du code barre en deux dimensions). L'inscription peut être portée, de manière non limitative, par écriture à la main à l'aide d'encre sur l'appendice, par collage ou agrafage d'une étiquette sur laquelle a été au préalable imprimée, écrite à la main, ou tamponnée, ou encore par collage ou agrafage d'une étiquette vierge sur laquelle l'inscription est par la suite écrite à la main ou tamponnée.

[0020] La zone d'inscription étant sur l'appendice dans le prolongement de la membrane, il est possible de porter une inscription sur la poche avec un risque de contamination réduit. En effet, porter une inscription sur une zone d'un appendice dans le prolongement de la membrane et non directement sur la membrane en contact avec la solution réduit le risque d'une détérioration de la membrane et d'une migration de molécules contaminantes vers le compartiment.

[0021] Afin de supprimer avant la commercialisation, les cas où une migration aurait pu se produire, on réalise normalement une étape de mirage. On appelle « mirage » une opération de contrôle visuel sur des récipients destinée à détecter toute contamination ou autres vices, tels que des particules, des défauts de remplissage, des morceaux de plastique.

[0022] L'invention est maintenant décrite en référence à la figure 1 qui présente une vue d'une poche **10** de stockage selon un mode de réalisation préféré de l'invention.

[0023] Dans ce mode de réalisation, la poche **10** comprend un compartiment **11** de réception de solution délimité par une membrane **12**. La poche **10** comprend également un appendice **13** dans le prolongement de la membrane **12**. De manière générale, l'appendice **13** est en saillie de la membrane **12**, mais non nécessairement dans l'axe ou dans le plan de la membrane **12**. L'appendice **13** comporte une zone d'inscription **14**, qui est séparée de la membrane **12** en une zone distincte. Une inscription **15** fournissant des informations relatives à la poche peut donc être portée avec un risque de contamination réduit.

[0024] En outre, dans un mode de réalisation préféré, la membrane **12** est transparente. Cela permet d'examiner visuellement ou par tout autre moyen équivalent une solution stockée dans la poche **10**. En effet, porter une inscription sur une zone d'un appendice dans le prolongement d'une membrane transparente et non directement sur la membrane améliore l'efficacité du mirage, notamment au moment du remplissage, car la membrane est vierge de toute impression, mais également au moment de l'utilisation par le personnel hospitalier pour vérifier la limpidité de la solution à perfuser.

[0025] Il existe dans le domaine médical des normes qui obligent le personnel soignant à prendre certaines mesures de précaution avant l'administration d'une solution thérapeutique à un patient. Un exemple d'une telle mesure de précaution est l'opération d'inspection visuelle qui consiste en plusieurs étapes permettant au personnel soignant de vérifier visuellement qu'aucun dépôt ne s'est formé ou qu'aucune impureté n'est présente dans une solution thérapeutique avant une perfusion. La transparence de la membrane **12** permet donc au personnel soignant de prendre les mesures de précaution nécessitant l'inspection visuelle de la solution stockée dans la poche, comme notamment la vérification de la couleur de la solution thérapeutique ou la présence de contamination bactérienne ou particulière au sein de la solution thérapeutique à perfuser **10**.

[0026] Les poches de stockage sur le marché portent une inscription sur la membrane. Or, outre les problèmes de contamination qui lui sont liés, une inscription sur la membrane constitue une gêne pour le personnel soignant lorsqu'il souhaite prendre les mesures de précaution mentionnées ci-dessus. Une inscription sur la membrane constitue une gêne également lorsque le personnel soignant souhaite vérifier le volume de solution contenu dans le compartiment **11**, par exemple pour vérifier qu'une perfusion se déroule correctement. De plus, la présence de cette inscription sur la membrane constitue une gêne lors de l'opération de mirage des solutions thérapeutiques.

[0027] Dans la poche **10** représentée à la figure 1, la zone d'inscription **14** est séparée de la membrane **12** transparente.

Aucune inscription ne gêne donc l'oeil, ce qui facilite et par conséquent accélère le travail du personnel soignant. La facilitation du travail du personnel soignant trouve une grande importance notamment dans les soins d'urgence.

[0028] Dans une autre variante, la membrane **12** n'est pas transparente, mais au contraire opaque afin de protéger la solution des irradiations lumineuses. Ceci peut être le cas lorsque la solution stockée dans la poche **10** n'est pas directement administrée, mais prélevée par exemple à l'aide d'une seringue avant d'être administrée. Dans ce cas, les mesures de précaution mentionnées plus haut peuvent être prises après prélèvement de la solution dans la seringue. Il est aussi possible que la solution soit administrée à partir de la poche **10** dans ce cas de la membrane opaque.

[0029] L'invention utilise un ratio surface de l'appendice / surface poche de stockage compris entre 0,20 et 0,35, notamment entre 0,25 et 0,30 en particulier égal à 0,27.

[0030] La membrane **12** de la figure 1 comprend un orifice **16**. L'orifice **16** permet l'injection dans le compartiment **11** d'une solution pour son stockage. L'orifice **16** permet également l'écoulement d'une solution stockée hors du compartiment **11** pour son administration par perfusion à un patient. Dans le cas d'une telle utilisation, l'orifice **16** est relié à un conduit, non représenté, administrant la solution à un patient. Typiquement, le conduit relie le compartiment **11** à une veine du patient. L'orifice **16** peut également être utilisé comme voie d'accès pour le prélèvement d'une certaine quantité de solution à l'aide d'une seringue ou d'un autre outil de prélèvement. L'orifice **16** peut également être utilisé comme voie d'accès pour l'injection d'une quantité donnée d'un médicament, comme par exemple pour le traitement des patients atteints d'un cancer, pour lesquels une solution de principe actif est injectée dans la poche, éventuellement après reconstitution par le personnel médical.

[0031] La membrane peut également comprendre plusieurs orifices. Par exemple la membrane peut comprendre deux orifices: un premier orifice pour l'injection de la solution dans le compartiment pour son stockage, et un deuxième orifice pour l'écoulement de la solution hors du compartiment pour son administration à un patient. Dans ce cas, une poche comprenant plusieurs orifices permet d'ajouter des éléments à une solution stockée dans la poche par l'intermédiaire du premier orifice en même temps que s'écoule la solution par l'intermédiaire du deuxième orifice lors de la perfusion.

[0032] L'orifice **16** est avantageusement situé en une zone opposée à l'appendice **13** par rapport au compartiment **11**. Dans ce cas, l'appendice **13** peut être muni d'un organe d'accrochage **17**, comme cela est le cas dans le mode de réalisation de la figure 1. Dans ce mode de réalisation 1, l'organe d'accrochage **17** est constitué d'un trou traversant l'appendice **13**. Cette configuration n'est cependant pas limitative. En effet, un nombre différent de trous peut être réalisé. Par ailleurs, d'autres types d'organes d'accrochage, comme par exemple un aimant, un crochet en saillie de l'appendice **13** ou encore un adhésif peuvent être utilisés. De même, il est possible d'avoir un crochet prédécoupé dans l'appendice **13**, et qui peut être déplié pour permettre l'accrochage.

[0033] L'organe d'accrochage **17** permet de suspendre la poche à un support de préférence situé en hauteur. L'orifice **16** étant situé en une zone opposée à l'appendice **13** par rapport au compartiment **11**, la suspension de la poche **10** par l'organe d'accrochage **17** permet l'écoulement de la solution hors du compartiment **11** par l'orifice **16** sous l'effet de la gravité. La poche **10** peut ainsi être suspendue au dessus d'un patient et être utilisée comme une poche de perfusion. On entend donc par « zone opposée à l'appendice par rapport au compartiment » la zone de la membrane **12** la plus basse lorsque la poche est suspendue par un organe d'accrochage **17** de l'appendice **13**.

[0034] Dans le cas où la membrane **12** comprend plusieurs orifices, l'orifice ou les orifices destinés à l'écoulement de la solution hors du compartiment **11** sont situés en une zone opposée à l'appendice **13** par rapport au compartiment **11**, ce qui assure l'écoulement de la solution sous l'effet de la gravité.

[0035] Dans une variante, l'écoulement de la solution se fait à l'aide d'une pompe, ou même par compression du compartiment **11**, notamment dans le mode perfusion assistée sur pompe à perfusion. Dans cette variante, l'orifice **16** peut aussi bien être situé en une zone opposée à l'appendice **13** par rapport au compartiment **11** qu'en une autre zone, la gravité n'étant plus nécessaire pour assurer l'écoulement de la solution.

[0036] L'orifice **16** est muni d'un organe d'obturation **18**. Cet organe d'obturation permet d'empêcher un écoulement non désiré de la solution.

[0037] Typiquement, après l'injection de solution dans le compartiment **11** par l'orifice **16**, on munit l'orifice **16** de l'organe d'obturation **18**, par exemple en soudant une partie fixe **19** de l'organe d'obturation **18** sur le contour de l'orifice **16**. Lors de l'utilisation de la poche, par exemple pour une perfusion, on retire une partie amovible **20** de l'organe d'obturation **18** en cassant une jointure sécable entre la partie fixe **19** et la partie amovible **20**. Typiquement la jointure est sécable par une rotation de la partie amovible **20** relativement à la partie fixe **19**. Ce mécanisme est connu sous le terme anglais de « twist-off ». Une jointure sécable permet une utilisation rapide de la poche **10**.

[0038] Des configurations différentes de celle représentée peuvent cependant être utilisées pour l'organe d'obturation **18**. Par exemple, la partie fixe **19** peut être obturée par la partie amovible **20**, ou par un autre élément, bien que celle-ci ait été préalablement retirée à l'aide par exemple d'un mécanisme de vissage. Cette configuration permet d'obturer l'orifice **16** malgré un premier début d'écoulement de la solution. Cette configuration trouve un intérêt par exemple lorsque l'on souhaite interrompre temporairement une perfusion.

[0039] La membrane **12** est préférablement réalisée dans un matériau souple. Il s'agit avantageusement d'un matériau plastique. On peut utiliser du PVC, du polyéthylène, du polypropylène ou tout autre matériau communément utilisé pour

la réalisation de poches souples. L'épaisseur des films est classique.

[0040] Dans un mode de réalisation préféré, la membrane est réalisée à partir de polypropylène.

[0041] La souplesse de la poche **10** permet un rangement plus facile de la poche **10**, une élimination des déchets plus simple, ainsi qu'une plus grande facilité d'utilisation par rapport à des flacons rigides. Par ailleurs, la membrane étant réalisée dans un matériau souple, elle est incassable. On évite ainsi les problèmes de décontamination liés à l'utilisation des flacons en verre.

[0042] La membrane **12** est constituée de films multicouches, notamment tricouches, les matériaux constitutifs des différentes couches ayant des fonctions propres, par exemple barrière (par exemple barrière à l'oxygène ou au produit de la perfusion), support, liant entre deux couches, etc... Une utilisation de plusieurs couches permet de diminuer encore le risque de contamination et d'augmenter les capacités de résistance de la membrane **12**, notamment aux contraintes physiques et aux irradiations au rayon bêta. Une utilisation de trois couches permet un compromis entre une augmentation de la résistance et la conservation de la transparence de la membrane **12**.

[0043] La poche est placée dans une enveloppe externe amovible de préférence étanche. Cette enveloppe externe a l'avantage de constituer une barrière physique pour la perte d'eau. De plus, cette enveloppe externe, si elle est opaque, protège la solution de dénaturations qui pourraient être induites par la lumière. Une telle enveloppe externe est particulièrement avantageuse dans le cas où la solution stockée dans la poche **10** est de l'albumine ou une immunoglobuline par exemple, particulièrement sensibles à la lumière.

[0044] Dans le cas du stockage d'une immunoglobuline, l'immunoglobuline peut être fabriquée selon le procédé décrit dans les documents FR-2824568-A1 et FR-2895263-A1. Il peut s'agir d'une immunoglobuline G intraveineuse (IgIV).

[0045] L'enveloppe externe peut aussi être constituée de films multicouches, notamment tricouches, les matériaux constitutifs des différentes couches ayant des fonctions propres, par exemple celle de barrer la lumière, ou encore celle d'assurer une étanchéité. L'enveloppe externe peut être réalisée en aluminium ou en plastique ou en un mélange des deux. L'enveloppe externe peut être thermoformée autour de la poche de stockage **10**.

[0046] Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, l'enveloppe externe est constituée d'un film multicouche contenant une couche d'aluminium entourée de part et d'autre d'une couche de plastique, par exemple en polypropylène, ce qui lui confère une résistance particulière face aux chocs, et constitue une barrière à la lumière. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, l'enveloppe externe est constituée d'une couche de polyéthylène, d'une couche d'aluminium et d'une couche de polypropylène.

[0047] Typiquement, une poche **10** de stockage selon l'invention est emballée dans l'enveloppe externe puis envoyée à un destinataire. Avant l'utilisation de la poche **10**, le destinataire retire l'enveloppe externe. Ainsi, l'enveloppe constitue une protection supplémentaire valant jusqu'à ce qu'elle soit retirée, c'est-à-dire jusqu'à l'utilisation de la poche **10**.

[0048] Le compartiment **11** a une capacité de contenance maximale comprise entre un millilitre et un litre, avantageusement une capacité de contenance maximale comprise entre 5 et 500 millilitres, avantageusement comprise entre 10 et 500 millilitres, et encore plus avantageusement comprise entre 20 et 200 millilitres, avantageusement 50 et 100 millilitres. Par exemple, la poche a une capacité de contenance maximale de 100 millilitres.

[0049] Dans le cas où la membrane **12** est transparente permettant ainsi d'examiner à l'oeil la solution dans le compartiment **11**, l'invention est d'autant plus intéressante que le volume du compartiment **11** est petit. En effet, de manière générale, plus le volume du compartiment **11** est petit, plus la surface de la membrane **12** est petite, et plus une éventuelle inscription portée sur la membrane **12** constitue une gêne.

[0050] La poche **10** comprend une soudure séparant la membrane **12** de l'appendice **13**. Dans le cas où la poche est réalisée dans un matériau souple et où elle est remplie d'une solution, la soudure donne une flexibilité à l'appendice **13** relativement au compartiment **11**. Cette flexibilité est utile notamment dans le cas où plusieurs poches stockant une solution sont rangées dans une boîte de rangement. L'inscription **15** étant portée sur une zone d'inscription **14** de l'appendice **13**, il est possible d'identifier une poche sans la retirer de la boîte. Le travail du personnel soignant est ainsi facilité.

[0051] Dans un autre mode de réalisation non représenté, la poche comprend plusieurs compartiments de réception de solution. Une membrane délimite les compartiments, et de même que dans le mode de réalisation de la figure 1, un appendice est dans le prolongement (en saillie) de la membrane. Que ce soit dans ce mode de réalisation non représenté ou dans le précédent, plusieurs appendices peuvent être dans le prolongement de la membrane, les uns après les autres ou les uns à côtés des autres superposés les uns sur les autres. Cela permet de porter plusieurs inscriptions sur la poche. Cela permet par exemple de porter une inscription par compartiment lorsque la poche comprend plusieurs compartiments.

[0052] Dans le mode de réalisation où la poche comprend plusieurs compartiments, la poche peut être munie d'un mélangeur assurant un mélange du contenu des différents compartiments, le mélange s'écoulant alors par l'orifice. La poche peut également être munie d'un orifice par compartiment, un mélange étant alors assuré par un mélangeur à l'extérieur de la poche.

[0053] La nouvelle poche souple est fabriquée par tout procédé classique de fabrication des poches souples. En général, on prépare le compartiment **11** par soudure selon un schéma prédéfini, en soudant une membrane repliée sur

EP 2 470 147 B1

elle-même ou deux films distincts. Un opercule est prévu lors de la soudure, de façon classique. La soudure peut se faire aussi de façon classique, par thermosoudure ou ultra-sons. L'appendice dans le prolongement (en saillie) peut être rapporté par soudure sur une poche déjà existante, ou au contraire être obtenu directement lors de la fabrication. La membrane repliée sur elle-même peut être continuée pour former l'appendice ; il est aussi possible que les deux films soient soudés ensemble pour former l'appendice, ou encore qu'un seul des films soit prolongé pour former l'appendice. Selon un mode de réalisation, la poche comprend une soudure 21 entre séparant la membrane de l'appendice.

[0054] Par exemple, un procédé de fabrication d'une poche peut comprendre les étapes de :

- (i) Formation simultanée de la membrane et de l'appendice,
- (ii) Formation du compartiment par soudure,
- (iii) Perforation de la poche de stockage et éventuellement formation de l'organe d'accrochage,
- (iv) Insertion d'orifices et scellage des orifices.

[0055] Le procédé de conditionnement de la poche comprend les étapes suivantes (après la dernière étape du procédé de fabrication de la poche):

- (i) Remplissage de la poche de stockage avec une solution thérapeutique,
- (ii) Bouchage de la poche de stockage remplie par la solution thérapeutique par un organe d'obturation,
- (iii) Mirage de la poche de stockage remplie par la solution thérapeutique et fermée par l'organe d'obturation,
- (iv) Apposition d'inscriptions sur l'appendice, de la poche de stockage contenant la solution thérapeutique, ainsi mirée,
- (v) Eventuellement suremballage de la poche de stockage contenant la solution thérapeutique par l'enveloppe externe,
- (vi) Eventuellement apposition d'inscriptions sur l'enveloppe externe contenant la poche de stockage.

[0056] Le procédé peut comprendre une étape d'irradiation de la poche de stockage avant l'étape (i) de remplissage afin de stériliser la poche. De manière préférée, l'irradiation se fait par rayon bêta 25 kilograys. Le procédé peut comprendre une étape intermédiaire de pasteurisation et/ou d'incubation de la poche de stockage contenant la solution thérapeutique, après l'étape (ii) de bouchage et avant l'étape (iii) de mirage de la poche de stockage. Avantageusement la méthode comprend une étape intermédiaire de pasteurisation et d'incubation entre les étapes (ii) et (iii).

Exemples

[0057] Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

[0058] Dans les exemples, les poches testées sont conformes à la figure 1. Il s'agit de poches préalablement stérilisées par β -irradiation, à 25 kGy. La membrane **12** est à chaque fois transparente, comprend un orifice **16** munie d'un twist-off, et est une membrane multicouches, constituée de trois couches en polypropylène. La poche **12** comprend par ailleurs une enveloppe externe constituée d'un film multicouche contenant une couche d'aluminium entourée de part et d'autre d'une couche de plastique. La couche d'aluminium a une épaisseur de 8 μm . Les couches entourant la couche d'aluminium sont en polypropylène téréphtalate et en polypropylène et ont une épaisseur respectivement de 12 μm et de 75 μm . L'enveloppe externe (également appelée « surpoche » ci-après et dans les figures) est ainsi étanche et opaque. L'enveloppe externe présente une largeur de sensiblement 160 mm et une longueur de sensiblement 270 mm. Le compartiment **11** a une capacité de contenance maximale sensiblement égale à 100 millilitres. Dans les deux cas également, on pré-imprime des informations sur des étiquettes, et pour chaque poche, l'on colle ensuite une étiquette sur la zone d'inscription (14) de l'appendice (13) dans le prolongement de la membrane (12), et l'on colle une autre étiquette sur l'enveloppe externe.

Exemple 1 : étude de la stabilité d'albumine à 20% stockée dans des poches de test.

1. Matériel

[0059] Dans cet essai, de l'albumine à 20% est conservée dans le compartiment des poches de test. Les poches sont regroupées en différents lots contrôlés indépendamment. Au sein d'un lot, le volume d'albumine est uniforme et est sensiblement égal à 50 ou à 100 ml suivant le lot (on parlera ci-après de « lot en présentation 50 / 100 ml » suivant la contenance des poches du lot en question).

[0060] Les poches sont placées dans des enceintes à température et à humidité contrôlées suivant deux ensembles de conditions expérimentales (ECE) :

EP 2 470 147 B1

- ECE 1 : température de +25°C ±2°C, humidité relative (HR) de 40% ±5%,
- ECE 2 : température de +40°C ±2°C, HR ≤ 25%.

[0061] Les poches sont prélevées à des échéances programmées pour analyse. Ces analyses suivent l'ordre suivant :

- a) avant conditionnement (T_{avc}), i.e. au stade MPVP (Matière Première Vrac Purifiée : albumine stabilisée préchauffée),
- b) après conditionnement (T_{apc}), i.e. après la répartition en poche,
- c) après pasteurisation, incubation et conditionnement secondaire avec la surpoche (T₀), et
- d) tous les mois pendant six mois.

[0062] Les analyses peuvent être classées suivant trois catégories selon leur caractérisation : qualitative, microbiologique ou fonctionnelle. La caractérisation qualitative des poches s'attache à l'aspect de la solution (couleur, degré d'opalescence), au pH, à l'osmolalité, à la concentration de polymères, d'agrégats, de produits de dégradation enzymatique, de sodium, à l'adsorption potentielle du stabilisant qu'est le caprylate de sodium, à l'étude de la migration du composant hautement toxique de la surpoche qu'est l'aluminium, à l'étude de l'activateur de prékallikréine, à l'observation de la présence d'eau entre la membrane et la surpoche, à la mesure du volume extractible et au suivi du poids de la poche afin de mettre en évidence une éventuelle perte d'eau au cours du stockage. La caractérisation microbiologique s'attache à la stérilité. La caractérisation fonctionnelle s'attache à la teneur en protéines totale (teneur en principe actif).

[0063] Le tableau I regroupe les différentes analyses et fournit pour chacune la méthode employée et le critère d'acceptation appliqué.

Tableau I : Analyse, méthode et critère d'application appliqués

<i>Analyse</i>	<i>Méthode</i>	<i>Critère d'acceptation</i>
Aspect de la solution -Couleur -Degré d'opalescence	Ph.Eur 2.2.2 Ph.Eur 2.2.1	Pratiquement incolore, jaune (J, JB≥JV3) Limpide
pH	Ph.Eur 2.2.3	6,7-7,3
Osmolalité (mosmol/kg)	Ph.Eur 2.2.35	200-300
Protéines totales (g/l)	Ph.Eur 2.5.33 méthode 5	190-210
Polymères et agrégats (%)	Ph.Eur 2.2.29	≤5
Caprylate de sodium (mg/g protéines)	Ph.Eur 2.2.28	12,80 - 16,80
Sodium (mmol/l)	Ph.Eur 2.2.22	114-126
Produits de dégradation (%)	Ph.Eur 2.2.29	≤5
Volume extractible	Ph.Eur 2.9.17	≥ volume nominal
Activateur de prekallikréine (UI/ml)	Ph.Eur 2.6.15	≤35
Stérilité	Ph.Eur 2.6.1	Stérile
Aluminium (µg/l)	Ph.Eur 2.2.23 procédé I	≤200
Suivi du poids de la poche avec surpoche de référence	Pesée	NA
Présence d'eau entre la membrane et la surpoche	Observation visuelle	NA

[0064] Les résultats obtenus pour chaque analyse sont comparés aux critères d'acceptation du produit à chaque échéance. Par ailleurs, l'évolution de la teneur en principe actif (protéines totales) est étudiée par régression linéaire conformément aux recommandations ICH Q1A (à partir de 5 échéances). L'absence d'une régression linéaire ($p \geq 0,05$) met en évidence l'absence d'une évolution sur les résultats étudiés au cours du temps.

EP 2 470 147 B1

2. Résultats

Lots ECE 1

- 5 **[0065]** Le tableau II présente les résultats pour un lot en présentation 50ml soumis à l'ensemble de conditions ECE 1, le lot étant représentatif.
- [0066]** Quels que soient le lot et la présentation (50ml ou 100ml), les teneurs en protéines totales observées à chaque échéance sont conformes au critère d'acceptation.
- 10 **[0067]** L'analyse statistique des résultats met en évidence l'absence d'une évolution de la teneur en protéines totales en fonction du temps de conservation pour l'ensemble des lots, exception faite d'un lot en présentation 100 ml pour lequel une diminution de la teneur en protéines totales est observée au cours du temps (existence d'une régression linéaire, $p < 0,05$). Mais cette diminution est sans incidence sur la qualité du produit, compte tenu de la conformité des résultats obtenus à chaque échéance.
- 15 **[0068]** Par ailleurs, quels que soient le lot et la présentation (50ml ou 100ml), les résultats obtenus à chaque échéance sont conformes aux critères d'acceptation, à l'exception de la stérilité de l'un des lots en présentation 50 ml à l'échéance 6 mois. Cependant après enquête, l'absence de stérilité observée est avérée probablement liée à un défaut d'étanchéité de la poche. En effet, un essai de stérilité réalisé sur une poche prélevée à une échéance proche de 9 mois a donné un résultat conforme.
- 20 **[0069]** Egalement, quels que soient le lot et la présentation (50ml ou 100ml), aucune évolution n'est constatée après 6 mois sur le poids des poches (surpoches incluses) de référence, et aucune présence anormale d'eau entre la membrane et la surpoche n'a été constatée.

Lots ECE 2

- 25 **[0070]** Le tableau III présente les résultats pour un lot en présentation 100ml soumis à l'ensemble de conditions ECE 2, le lot étant représentatif.
- [0071]** Quels que soient le lot et la présentation (50ml ou 100ml), les teneurs en protéines totales observées à chaque échéance sont conformes au critère d'acceptation.
- 30 **[0072]** L'analyse statistique des résultats met en évidence l'absence d'une évolution de la teneur en protéines totales en fonction du temps de conservation pour l'ensemble des lots, exception faite d'un lot en présentation 50 ml et d'un lot en présentation 100 ml, pour lesquels une diminution de la teneur en protéines totales est observée au cours du temps (existence d'une régression linéaire, $p < 0,05$). Mais cette diminution est sans incidence sur la qualité du produit, compte tenu de la conformité des résultats obtenus à chaque échéance.
- 35 **[0073]** Par ailleurs, quels que soient le lot et la présentation (50ml ou 100ml), les résultats obtenus à chaque échéance sont conformes aux critères d'acceptation, à l'exception de la stérilité de l'un des lots en présentation 100 ml à l'échéance 6 mois. Mais après enquête, l'absence de stérilité observée est avérée probablement liée à un défaut d'étanchéité de la poche. En effet, un essai de stérilité réalisé sur une poche prélevée à une échéance proche de 9 mois a donné un résultat conforme.
- 40 **[0074]** Egalement, si une perte d'eau devait se produire lors du stockage, elle serait confirmée par une augmentation des valeurs de pH, d'osmolalité et de teneur en sodium, ce qui n'est pas le cas.

Conclusion

- 45 **[0075]** Les résultats obtenus permettent de conclure que l'albumine 20% stockée dans les poches souples testées, en présentation 50ml et 100ml, est stable :
- pendant 6 mois à une température de $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$,
 - pendant 6 mois à une température de $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

50 Exemple 2 : étude de la stabilité d'IgNG (Immunoglobuline G normale) 5% stockée dans des poches de test

1. Matériel

- 55 **[0076]** Les notations de l'exemple 1 sont reprises. Les compartiments des poches sont remplies, manuellement à l'aide d'une pompe péristaltique, avec 50 ml d'immunoglobuline G normale (IgNG) 5% fabriquée selon le procédé décrit dans les documents FR-2824568-A1 et FR-2895263-A1, recouverts de surpoches et stockées dans des conditions ECE 1 (i.e. $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ RH = $40\% \pm 5\%$) ou ECE 2 (i.e. $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ RH $\leq 25\%$). Parallèlement, des flacon en verre sont remplis avec la même quantité puis stockés dans les mêmes conditions pour référence.

EP 2 470 147 B1

[0077] Les analyses réalisées visent en premier lieu à vérifier la stabilité d'IgNG 5% dans les poches et une éventuelle perte en eau au cours du stockage, résultant de la diffusion de l'eau à travers la membrane multicouche de la poche.

[0078] Les analyses sont effectuées à T0 et après stockage 1 mois et 3 mois, à 25°C et 40°C. Les méthodes utilisées sont celles préconisées par la Pharmacopée Européenne en ce qui concerne l'aspect de la solution (degré d'opalescence et couleur), le pH, l'osmolalité, la teneur en protéines totales (HPSEC, activité Anti-Hbs, AAC). En outre, le dosage des fragments ($\leq 3\%$), l'évaluation de la présence de particules visibles et sub-visibles, et le dosage du tween 80 sont également réalisés. L'aspect de la poche (souplesse de la membrane, transparence, étanchéité des soudures, présence d'eau entre membrane et surpoche) est également suivi.

[0079] En deuxième lieu, les interactions contenant/contenu sont évaluées.

[0080] Pour cela, les extractibles et les relargables sont dosés, selon la « guideline on plastic immediate packaging materials » (CPMP/QWP/4359/03).

[0081] L'étude des extractibles est réalisée avec quatre matrices d'extraction (EPPI, NaOH, HCl et éthanol), à 100°C, pendant 5h. Seuls les antioxydants sont recherchés. Cette étude étant réalisée sur des poches non irradiées, une étude sur poches γ radiées à 50 kGy est également menée. L'EPPI est utilisée comme milieu d'extraction dans cette étude.

[0082] Les substances relarguées à partir des poches d'IgNG stockées pendant 3 mois à 25°C et 40°C sont dosées, au vu des résultats de l'étude des extractibles. Les analyses sont de nature semi-quantitative, ce qui signifie que les dosages n'ont pas été validés au préalable. Pour les techniques nécessitant une extraction (dans le dichlorométhane) des composés organiques potentiellement relargués (GC/MS et PTVGC/MS), le rendement d'extraction peut ne pas être total et les valeurs sous-estimées. D'autre part, par cette analyse semi-quantitative, le facteur de réponse des espèces détectées est supposé égal à celui de l'étalon interne, ce qui n'est pas toujours exact.

2. Résultats

Stabilité

[0083] Les tableaux IV et V présentent les résultats de l'étude de stabilité des poches dans les conditions respectivement ECE 1 et ECE2, avec à chaque fois le résultat des références (flacons de verre).

[0084] De manière générale, les résultats montrent qu'IgNG n'est pas déstabilisée dans les poches après 3 mois à 25°C et 40°C, comparativement à un stockage en flacon en verre. L'augmentation du taux de polymères et de fragments à 40°C est comparable dans les poches et les flacons en verre. L'activité anti-HBS diminue dans les mêmes proportions dans les poches et les flacons en verre. On n'observe pas d'évolution nette de l'AAC, les différents résultats étant liés à la variabilité du test. Dans cette étude, l'usage d'une surpoche tout aluminium s'est révélé efficace pour éviter les pertes d'eau. La concentration en Ig et l'osmolalité n'augmentent pas après 3 mois de stockage en poche avec surpoche.

Extractibles

[0085] En ce qui concerne l'étude des extractibles pour les poches non irradiées, les principales entités détectées sont Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330, Irgafos 168 et Irgafos 168 oxydé, à des concentrations inférieures à la limite de 1 ppm fixée par la Pharmacopée Européenne, pour les extractions en milieu aqueux et à de très faibles concentrations pour l'extraction dans l'éthanol. Dans le cas des poches γ radiées, des composés volatiles par HS-GC/MS et semi-volatiles par GC/MS, classiquement connus comme produits de dégradation ou solvants des polymères ont été identifiés.

Relargables

[0086] Les tableaux VI et VII ci-dessous fournissent l'évolution de la teneur en composés volatiles détectés dans des poches remplies d'IgNG 5%, après stockage pendant trois mois, à 25°C et à 40°C respectivement. Les valeurs sont exprimées en ppb.

Tableau VI : Evolution de la teneur en composés volatiles, à 25°C

Temps (mois)	0	1	3
Isobutylène	12	7	9
Cylcohexane	43	24	17
Acétate d'éthyle	0	170	180

Tableau VII : Evolution de la teneur en composés volatiles, à 40°C

Temps (mois)	0	1	3
Isobutylène	12	8	12
Cylcohexane	43	17	14
Acétate d'éthyle	0	210	190
Acétone	0	0	5
Terbutanol	0	0	6

[0087] Pour la majorité des composés, les valeurs détectées sont de l'ordre du ppb et proches de la limite de détection de la méthode (5 ppb); les différences entre les échéances ne sont pas significatives. Il s'agit de produits de dégradation des polymères, identifiés dans l'étude des extractibles et de solvants des polymères utilisés lors de la production des poches. Seule l'évolution de la teneur en acétate d'éthyle est significative. Alors que ce solvant n'est pas détecté initialement, il est libéré après 1 mois de stockage, à des concentrations qui restent faibles.

[0088] Les tableaux VIII et IX ci-dessous fournissent l'évolution de la teneur en composés volatiles détectés dans des poches remplies d'IgNG 5%, après stockage pendant trois mois, à 25°C et à 40°C respectivement. Les valeurs sont exprimées en ppb.

Tableau VIII : Evolution de la teneur en composés semi-volatiles, à 25°C

Temps (mois)	0	1	3
2,4-di-ter-Butylphenol	25	240	200

Tableau IX : Evolution de la teneur en composés semi-volatiles, à 40°C

Temps (mois)	0	1	3
2,4-di-ter-Butylphenol,	25	130	110
Benzyl alcohol,	0	0	11
Ethylhexanoic acid,	0	14	15
Unknown,	0	0	18
Bislactone,	0	44	110
Terbutyl-oxaspirodecadienedione,	0	20	40
(ter-butyl-hydroxyphenyl) propionic acid,	0	19	34

[0089] Là aussi, pour la majorité des composés détectés, les valeurs ne sont pas significatives et proches de la limite de détection (10 ppb). Deux composés ont des teneurs significatives après un mois de stockage: le 2,4-di-terbutylphénol (CAS 96-76-4), un produit de dégradation des antioxydants, très couramment retrouvé dans les poches plastiques. Il est irritant mais pas connu pour être cancérigène. Le bislactone (CAS 6607-34-7) est un relargable pour lequel on ne dispose pas de données de toxicité. Le terbutylphénol avait été identifié dans les extractibles alors que le bislactone, n'apparaît toujours qu'après une longue exposition.

[0090] En ce qui concerne les composés non-volatiles par PTV-GC/MS et LC/UV (antioxydants), les 5 antioxydants identifiés dans l'étude des extractibles ont été recherchés. Leur présence au-delà de limite de détection n'a pas été mise en évidence.

Conclusion

[0091] Les résultats de l'étude de stabilité montrent qu'IgNG n'est pas déstabilisée dans les poches Inerta 101 après 3 mois à 25°C et 40°C, comparativement à un stockage en flacon en verre.

[0092] L'étude des relargables montre la bonne inertie chimique de la poche Inerta 101. Seuls, un solvant des polymères, l'acétate d'éthyle et un produit de dégradation d'un antioxydant classiquement retrouvé dans les poches plasti-

EP 2 470 147 B1

ques, le terbutylphénol, ont été détectés à des teneurs très faibles (de l'ordre du ppb).

[0093] L'utilisation de la surpoche en aluminium est efficace pour bloquer la diffusion de l'eau à travers la membrane.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

TABLEAU II

Analyses	Critères d'acceptation	Tave	Tape	T0	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois
Aspect de la solution: degré d'opalescence	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide
Aspect de la solution couleur	pratiquement incolore, jaune (J, JB \geq JV3)	JB3	JB3						
Présence d'eau entre poche et surpoche	NA	NA	NA	absence	absence	absence	absence	présence de quelques gouttes	absence
pH	6,7-7,3	7,0	6,9	7,0	7,0	6,9	7,0	6,9	6,9
Osmolalité	200-300 mosmol/kg	218	220	221	219	219	220	219	222
Protéines totales	190-210 g/l	201	202	204	204	205	204	204	201
Sodium	114 -126 mmol/l	116	119	119	122	120	120	118	121
Produits de dégradation	\leq 5%	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Caprylate de sodium	12,80-16,80 mg/g prot.	15,30	14,62	14,20	15,17	14,76	15,19	14,84	15,03
Volume extractible	\geq 50 ml	NA	NA	51	NA	NA	51	NA	51
Polymères et agrégats	\leq 5%	4	4	4	4	4	4	4	4
Aluminium	\leq 200 μ g/l	NA	NA	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Activateur de prékaillikréine	\leq 35 VI/ml	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Stérilité	stérile	NA	NA	stérile	NA	NA	NA	NA	stérile
Poids poche de référence	NA	NA	NA	72,0	72,1	72,0	72,0	72,0	72,0

TABLEAU III

Analyses	Critères d'acceptation	Tave	Tape	T0	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	6 mois
Aspect de la solution : degré d'opalescence	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide	limpide
Aspect de la solution : couleur	pratiquement incolore, jaune (J, JB ≥ N3)	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3
Présence d'eau entre poche et surpoche	NA	NA	NA	absence	absence	absence	absence	présence de quelques gouttes	absence
pH	6.7-7,3	7,0	7,0	7,0	6,9	6,9	6,9	6,8	6,8
Osmolalité	200 - 300 mosmol/kg	218	221	220	220	219	222	220	222
Protéines totales	190-210 g/l	201	201	202	204	204	200	201	202
Sodium	114-126 mmol/l	116	118	117	118	118	120	120	120
Produits de dégradation	≤ 5%	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Caprylate de sodium	12,80 - 16,80 mg/g prot.	15,30	16,57	14,78	14,78	14,73	15,76	13,95	15,18
Volume extractible	≥ 100 ml	NA	NA	102	104	102	102	100	100
Polymères et agrégats	≤ 5%	4	4	4	45	5	5	5	5
Aluminium	≤ 200 µg/l	NA	NA	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Activateur de préallikréine	≤ 35 UI/ml	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Stérilité	stérile	NA	NA	stérile	NA	NA	NA	NA	NR ⁽¹⁾
Poids poche de référence	NA	NA	NA	NR ⁽²⁾	NR ⁽²⁾				

EP 2 470 147 B1

TABLEAU IV
POCHES

	Analyses	Spécifications (Normes internes)	T0	T1	T3
5	Aspect de la solution	-	RAS	Particules blanchâtres*	RAS
	pH	4,6-5,0	4,7	4,8	4,7
	Osmolalité, mosm/kg	270-330	310	311	311
10	Protéines totales, g/l	45-55	51	51	50
	HPSEC				
	% Polymères	≤ 1,00	<LOD**	<LOD**	<LOD**
	% Dimères	≤8,0	6,25	6,37	5,34
	% Monomères	≥ 90,0	93,46	93,26	94,22
15	% Fragments	≤ 0,70	0,29	0,37	0,44
	Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,33	4,10	3,92
	AAC	≤ 50%	40%	40%	38%
	Dosage du tween 80	20,0-50,0 mg/l			

FLACONS EN VERRE

	Analyses	Spécifications (Normes internes)	T0	T1	T3
20	Aspect de la solution	-	RAS	RAS	RAS
	pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,6
	Osmolalité, mosm/kg	270-330	310	308	308
25	Protéines totales, g/l	45-55	50	50	49
	HPSEC				
	% Polymères	≤1,00	< LOD**	<LOD**	<LOD**
	% Dimères	≤8,0	6,41	6,45	6,06
30	% Monomères	≥ 90,0	93,32	93,20	93,51
	% Fragments	≤ 0,70	0,27	0,34	0,43
	Anti-Hbs	≥0,03 UI/ml	4,47	4,24	3,85
	AAC	≤ 50%	42%	56%	39%
35	Dosage du tween 80	20,0-50,0 mg/l			

* Contamination microbienne probable au cours du stockage de l'échantillon avant analyse

** LOD=0,0,5%

TABLEAU V
POCHES

	Analyses	Spécifications (Normes internes)	T0	T1	T3
45	Aspect de la solution	-	RAS	RAS	RAS
	pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,7
	Osmolalité, mosm/kg	270-330	310	309	311
	Protéines totales, g/l	45-55	51	50	49
	HPSEC				
50	% Polymères	≤ 1,00	< LOD**	0,07	0,21
	% Dimères	≤8,0	6,25	5,31	5,32
	% Monomères	≥ 90,0	93,46	93,74	92,63
	% Fragments	≤ 0,70	0,29	0,89	1,84
	Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,33	3,60	2,78
55	AAC	≤ 50%	40%	42%	36%
	Dosage du tween 80	20,0-50,0 mg/l			

EP 2 470 147 B1

(suite)

FLACONS EN VERRE					
	Analyses	Spécifications (Normes internes)	T0	T1	T3
5	Aspect de la solution	-	RAS	RAS	Particules noirâtres*
	pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,7
	Osmolalité, mosm/kg	270-330	310	311	311
	Protéines totales, g/l	45-55	50	50	50
10	HPSEC				
	% Polymères	≤ 1,00	<LOD**	0,08	0,29
	% Dimères	≤ 8,0	6,41	5,89	5,82
	% Monomères	≥ 90,0	93,32	93,17	92,09
	% Fragments	≤ 0,70	0,27	0,86	1,79
15	Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,47	3,41	2,76
	AAC	≤ 50%	42%	53%	38%
	Dosage du tween 80	20,0-50,0 mg/l			
*Contamination microbienne probable au cours du stockage de l'échantillon avant analyse **LOD=0,05%					

Revendications

- 25 1. Poche (10) de stockage de solution thérapeutique comprenant :
 - au moins un compartiment (11) de réception de solution délimité par une membrane multicouche, et
 - au moins un appendice (13) dans le prolongement de la membrane multicouche (12) et comportant une zone d'inscription (14), et
 - 30 - une immunoglobuline, ou de l'albumine, dans le compartiment (11) de la poche (10), **caractérisée en ce que** ladite poche comprend une enveloppe externe étanche et/ou opaque et **en ce que** le ratio surface de l'appendice / surface poche de stockage est compris entre 0,20 et 0,35.
- 35 2. Poche selon la revendication 1 dans laquelle la membrane est transparente.
3. Poche selon l'une des revendications 1 à 2, dans laquelle la membrane comprend un ou plusieurs orifices (16).
4. Poche selon la revendication 3, dans laquelle l'enveloppe externe est constituée d'un film multicouche contenant une couche d'aluminium entourée de part et d'autre d'une couche de plastique.
- 40 5. Poche selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans laquelle le compartiment a une capacité de contenance maximale comprise entre un millilitre et un litre, avantageusement comprise entre 5 et 500 millilitres, avantageusement comprise entre 10 et 500 millilitres, plus avantageusement comprise entre 20 et 200 millilitres, et encore plus avantageusement comprise entre 50 et 100 millilitres.
- 45 6. Poche selon la revendication 1 dans laquelle l'immunoglobuline est l'immunoglobuline G normale (IGNG).

Patentansprüche

- 50 1. Beutel zur Aufbewahrung (10) einer therapeutischen Lösung, umfassend:
 - mindestens ein Abteil (11) zur Aufnahme der Lösung, das durch eine mehrschichtige Membran begrenzt ist, und
 - mindestens einen Anhang (13) in der Verlängerung der mehrschichtigen Membran (12) und umfassend eine Beschriftungszone (14), und
 - 55 - ein Immunglobulin oder Albumin in dem Abteil (11) des Beutels (10),

dadurch gekennzeichnet, dass der Beutel eine dichte und/oder opake äußere Hülle umfasst et dadurch, dass das

Verhältnis der Oberfläche des Anhangs zur Oberfläche des Aufbewahrungsbeutels im Bereich zwischen 0,20 und 0,35 liegt.

- 5
2. Beutel nach Anspruch 1, wobei die Membran transparent ist.
3. Beutel nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei die Membran eine oder mehrere Öffnungen (16) umfasst.
- 10
4. Beutel nach Anspruch 3, wobei die äußere Hülle aus einer mehrschichtigen Folie besteht, die eine Aluminiumschicht enthält, die auf beiden Seiten von einer Kunststoffschicht umgeben ist.
- 15
5. Beutel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Abteil ein maximales Fassungsvermögen im Bereich zwischen einem Milliliter und einem Liter, bevorzugt im Bereich zwischen 5 und 500 Millilitern, bevorzugt im Bereich zwischen 10 und 500 Millilitern, stärker bevorzugt im Bereich zwischen 20 und 200 Millilitern und noch stärker bevorzugt im Bereich zwischen 50 und 100 Millilitern aufweist.
6. Beutel nach Anspruch 1, wobei es sich bei dem Immunglobulin um normales Immunglobulin G (IGNG) handelt.

Claims

- 20
1. Bag (10) for storing therapeutic solution comprising:
- at least one compartment (11) for receiving solution defined by a multilayer membrane, and
 - at least one appendage (13) forming an extension of the multilayer membrane (12) and comprising an inscription area (14), and
 - an immunoglobulin, or albumin, in the compartment (11) of the bag (10),
- 25
- characterized in that** said bag comprises an outer impervious and/or opaque envelope and **in that** the appendage surface area/storage bag surface area ratio is comprised between 0.20 and 0.35.
- 30
2. Bag according to claim 1 in which the membrane is transparent.
3. Bag according to one of claims 1 to 2, in which the membrane comprises one or more ports (16).
- 35
4. Bag according to claim 3, in which the outer envelope is constituted by a multilayer film containing a layer of aluminium surrounded on both sides by a layer of plastic.
- 40
5. Bag according to any one of claims 1 to 4 in which the compartment has a maximum holding capacity comprised between one millilitre and one litre, advantageously comprised between 5 and 500 millilitres, advantageously comprised between 10 and 500 millilitres, more advantageously comprised between 20 and 200 millilitres, and even more advantageously comprised between 50 and 100 millilitres.
- 45
6. Bag according to claim 1 in which the immunoglobulin is normal immunoglobulin G (NIgG).
- 50
- 55

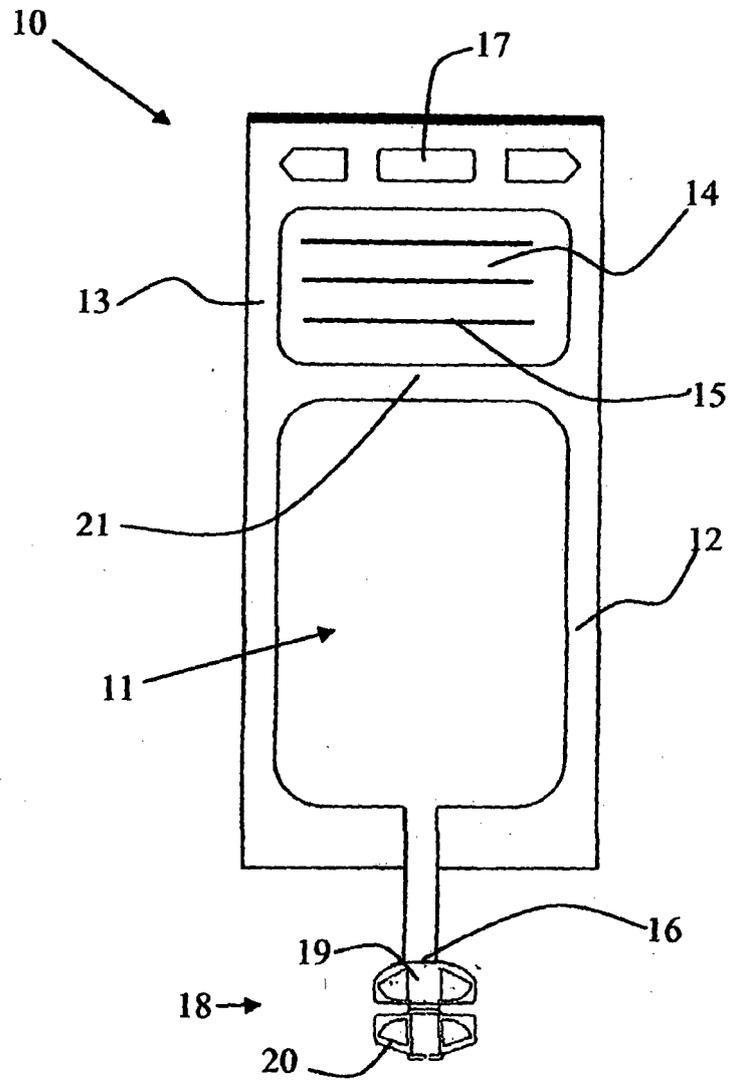


Figure 1

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- WO 02072429 A [0007]
- US 4654240 A [0007]
- FR 2824568 A1 [0044] [0076]
- FR 2895263 A1 [0044] [0076]