(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
28 mars 2002 (28.03.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/24305 A1

(51) Classification internationale des brevets[7] :
B01D 33/11, 33/46, 33/48, 33/52, 33/66, 33/80

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02943

(22) Date de dépôt international :
21 septembre 2001 (21.09.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/12027 21 septembre 2000 (21.09.2000) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM** [FR/FR]; 21, rue Saint-Mathieu, F-78550 Houdan (FR). **MAINELAB** [FR/FR]; 8, rue André Boquel, Parc Scientifique des Capucins, F-49100 Angers (FR).

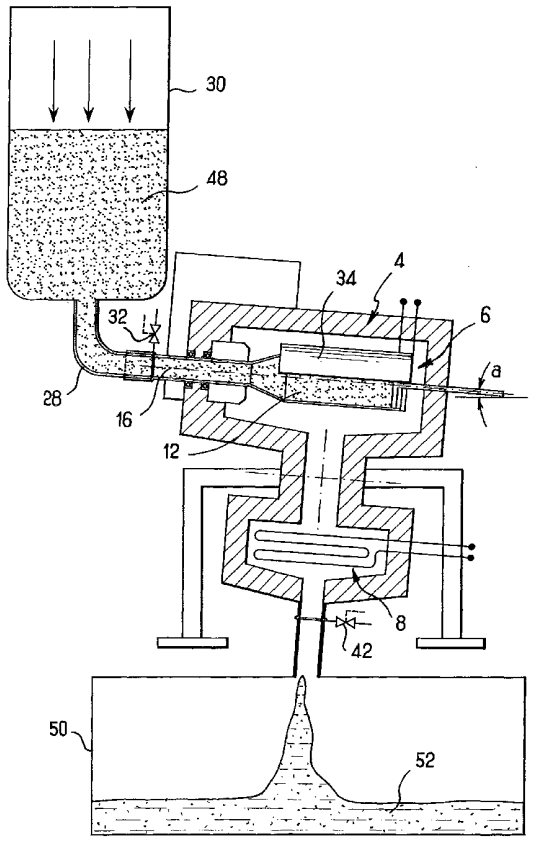
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **RICHARD, Joël** [FR/FR]; La Modtais - Blou, F-49160 Longue (FR). **ROMAIN, Patrice** [FR/FR]; 11, rue du Tilleul, F-76000 Rouen (FR).

(74) Mandataires : **MARTIN, Jean-Jacques** etc.; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR ISOLATING AND DRYING MICROPARTICLES (MICROSPHERES OR MICROCAPSULES) INITIALLY DISPERSED OR SUSPENDED IN LIQUID PHASE

(54) Titre : PROCEDE POUR ISOLER ET SECHER DES MICROPARTICULES (MICROSPHERES OU MICROCAPSULES) INITIALEMENT DISPERSEES OU SUSPENDUES EN PHASE LIQUIDE



(57) Abstract: The invention concerns a method for separating and drying microparticles initially dispersed in liquid phase comprising steps which consist in: providing a preparation comprising microparticles dispersed or suspended in liquid phase in a filtering vessel (12) arranged inside a chamber (6); filtering a fraction of the liquid phase (52) through the vessel in the chamber; and varying the temperature and the pressure in the entire chamber to freeze-dry the filtered preparation in the vessel maintained in the chamber.

(57) Abrégé : Le procédé pour séparer et sécher des microparticules initialement dispersées en phase liquide comprend les étapes consistant à : disposer une préparation (48) comprenant des microparticules dispersées ou suspendues en phase liquide dans un récipient filtrant (12) disposé à l'intérieur d'une enceinte (6); filtrer une fraction de la phase liquide (52) à travers le recipient dans l'enceinte; et faire varier la température et la pression dans toute l'enceinte pour lyophiliser dans le récipient maintenu dans l'enceinte, la préparation filtrée.

WO 02/24305 A1

(81) États désignés *(national)* **:** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés *(régional)* **:** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

"Procédé pour isoler et sécher des microparticules (microsphères ou microcapsules) initialement dispersées ou suspendues en phase liquide"

L'invention concerne la fabrication de microsphères et de microcapsules, et plus précisément la séparation de celles-ci à partir d'une phase liquide et leur séchage.

On sait que les microparticules, telles que les microsphères et les microcapsules à usage pharmaceutique, sont généralement produites au sein d'une phase liquide dont il s'agit ensuite de les extraire pour en faire des formes sèches solides administrables soit sous forme de poudres, soit sous forme de suspensions liquides reconstituées. Elles peuvent être préparées par les procédés connus de l'homme de l'art, telles que les méthodes d'émulsion-évaporation (ou extraction) de solvant ou les méthodes de conservation simple ou complexe. Afin de les séparer de la phase liquide, un procédé connu comprend l'étape de filtrer la préparation afin d'évacuer la plus grande partie de la phase liquide. Le filtrat qui en résulte forme un gâteau pâteux concentré de microparticules contenant un reste de phase liquide. On gratte et/ou racle alors ce gâteau pour le détacher du filtre et on place le gâteau dans une enceinte de lyophilisation. La lyophilisation permet d'extraire la phase liquide résiduelle pour l'obtention d'une masse de microsphères sèches, que l'on va ainsi pouvoir conserver de façon stable.

Toutefois, ce procédé présente de nombreux inconvénients au stade industriel. Tout d'abord, pour

les formes pharmaceutiques de microparticules (microsphères ou microcapsules) destinées à être injectées (voie parentérale), le produit doit être stérile. Par conséquent, toutes les étapes de fabrication s'effectuent en salle à atmosphère contrôlée en classe 100 (stérile). Or, l'obtention de telles conditions dans des enceintes de travail de grand volume est très onéreuse. On s'efforce donc de confiner au maximum le produit pour chaque étape. Mais le transfert du produit de l'un à l'autre des appareils oblige à un passage en milieu ouvert. La stérilité est donc ou bien difficile ou bien coûteuse à assurer.

De plus, on constate que le procédé précité donne un rendement médiocre, car les différentes manipulations du produit conduisent à des pertes (sur le filtre, le lyophilisateur, dans le récipient de transfert,...).

Un but de l'invention est de faciliter la production de microparticules sèches stériles et d'en améliorer le rendement.

En vue de la réalisation de ce but, on prévoit selon l'invention un procédé pour séparer et sécher des microparticules initialement dispersées en phase liquide, comprenant les étapes consistant à :

- disposer une préparation comprenant des microparticules dispersées ou suspendues en phase liquide dans un récipient filtrant disposé à l'intérieur d'une enceinte ;
- filtrer une fraction de la phase liquide à travers le récipient dans l'enceinte ; et

- faire varier la température et la pression dans toute l'enceinte pour lyophiliser dans le récipient maintenu dans l'enceinte, la préparation filtrée.

Ainsi, l'exécution de la filtration et de la lyophilisation dans la même enceinte permet de réduire le volume à confiner. De plus, on supprime un transfert du produit entre ces deux étapes, qui était un facteur important de rupture de stérilité et de baisse de rendement. Il est donc plus facile et moins coûteux d'obtenir un produit sec et stérile.

Avantageusement, on met ou on maintient le récipient en mouvement durant une partie ou l'ensemble de l'étape de filtration.

Avantageusement, on met le récipient en mouvement durant une partie ou l'ensemble de l'étape de lyophilisation.

Ainsi, ce mouvement entraîne que durant ces étapes, le gâteau se répartit davantage et de façon plus homogène sur la surface interne du récipient. La couche de gâteau qui se constitue est plus fine et plus régulière, ce qui facilite l'extraction de la phase liquide. De plus, la filtration et/ou la lyophilisation sont plus rapides à effectuer.

Avantageusement, le mouvement comprend un mouvement de rotation.

La rotation accroît particulièrement ces avantages.

Avantageusement, la rotation s'effectue autour d'un axe de symétrie du récipient.

Avantageusement, l'axe de symétrie est un axe de symétrie de révolution du récipient.

Avantageusement, la rotation s'effectue autour d'un axe non vertical.

On obtient ainsi une répartition particulièrement régulière du gâteau sur la paroi du récipient, améliorant encore les avantages précités.

Avantageusement, l'axe de rotation fait avec l'horizontale un angle inférieur à 25°.

Avantageusement, le récipient comprend un tronçon profilé.

Avantageusement, le récipient comprend un tronçon cylindrique.

Avantageusement, on met la préparation en surpression durant l'étape de filtration.

Avantageusement, après l'étape de lyophilisation, on met l'intérieur de l'enceinte en surpression de gaz.

Grâce à cette surpression, une partie au moins du gâteau lyophilisé se sépare de la paroi, ce qui facilite sa récupération ultérieure.

Avantageusement, après l'étape de lyophilisation, on introduit des billes dans le récipient et on met le récipient en mouvement.

Ces billes fractionnent le gâteau et facilitent son extraction ultérieure.

Avantageusement, après l'étape de lyophilisation, on racle l'intérieur du récipient.

Avantageusement, après l'étape de lyophilisation, on extrait les microparticules hors du récipient par gravité.

On prévoit également selon l'invention un dispositif pour isoler des microparticules initialement dispersées ou suspendues en phase liquide, comportant un récipient de filtration, une enceinte et des moyens

pour modifier la température et la pression dans toute l'enceinte, dans lequel le récipient s'étend dans l'enceinte.

Le dispositif selon l'invention pourra en outre présenter au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- le récipient de filtration est monté mobile dans l'enceinte ;
- le récipient de filtration est monté mobile à rotation ;
- le récipient de filtration est monté mobile à rotation autour d'un axe de symétrie du récipient ;
- l'axe est un axe de symétrie de révolution du récipient ;
- le dispositif est agencé pour que l'axe de rotation soit incliné par rapport à la verticale ;
- le dispositif comprend des moyens pour modifier l'inclinaison de l'axe de rotation ;
- le récipient comprend une paroi de filtration cylindrique ;
- le dispositif comprend des moyens d'échange thermique de même forme qu'une partie du récipient et disposés coaxialement en regard de celle-ci ;
- le récipient présente une ouverture d'introduction et/ou d'évacuation située à une extrémité axiale du récipient ; et
- le dispositif comporte des moyens de raclage d'une face interne du récipient.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description suivante d'un mode préféré de réalisation donné à titre d'exemple non limitatif.

Aux dessins annexés :

- la figure 1 est une vue en coupe illustrant un exemple des principaux éléments du dispositif selon l'invention ;
- la figure 2 est une vue de gauche du dispositif de la figure 1 ;
- la figure 3 est une vue en élévation du récipient filtrant du dispositif de la figure 1 ;
- la figure 4 est une vue en coupe axiale du récipient filtrant de la figure 3 ;
- la figure 5 est une vue de droite du récipient de la figure 3 ; et
- les figures 6 à 9 sont des vues analogues à la figure 1 illustrant différentes étapes successives de la mise en œuvre du procédé selon l'invention.

En référence à la figure 1, le dispositif 2 selon l'invention destiné à séparer et sécher des microparticules initialement en phase liquide, comporte une enceinte 4 présentant une chambre supérieure 6 et une chambre inférieure 8 dite « piège » ou condenseur. Les deux chambres s'étendent l'une au-dessus de l'autre et sont séparées l'une de l'autre par un étranglement 10 à travers lequel elles communiquent. Le dispositif comporte un récipient filtrant 12 s'étendant dans la chambre supérieure 6. Le récipient filtrant a un axe 16. Il est profilé suivant cet axe et présente une section transversale circulaire. Le récipient filtrant comporte ici une paroi filtrante cylindrique 14. Cette paroi présente des micro-orifices aptes à laisser passer la phase liquide, ici aqueuse, de la préparation contenant les microsphères, sans laisser échapper les

microsphères. Cette paroi, connue en soi, peut être réalisée en différents matériaux :

- céramique creuse ;
- inox fritté ; ou
- matière synthétique frittée (par exemple polyéthylène).

Alternativement, la paroi 14 peut comprendre une couche rigide perforée avec des orifices de grand diamètre et intérieurement une membrane fine supportée par celle-ci. La membrane peut être une toile d'inox, d'acétate de cellulose, de nylon, etc.

Le choix du matériau de la paroi 14 se fera en fonction des caractéristiques des microsphères à récupérer (coût, dimensions, compatibilité avec le matériau).

Le récipient comporte à une extrémité axiale de la paroi, à gauche sur la figure 1, un tronçon tronconique 18, par exemple en acier inoxydable. La section la plus large du tronçon 18 est raccordée à la paroi cylindrique 14. La paroi cylindrique 14 a ici une longueur de 25 cm environ. La liaison entre la paroi 14 et le tronçon 18 peut être assurée par vissage, bridage ou soudage. L'autre extrémité axiale du récipient est obturée par une culasse 20 en forme de disque.

Le récipient 12 comprend un piston racleur 22 en forme de disque d'axe 16 ayant un plus grand diamètre voisin du diamètre de la face interne de la paroi cylindrique 14. Ce racleur est relié à une tige d'actionnement rectiligne 24, confondue avec l'axe 16 et traversant le centre de la culasse 20. Le racleur est mobile à coulissement sur toute la longueur de la paroi 14.

Le récipient filtrant 12 est monté mobile à rotation dans la chambre supérieure 6 par rapport à l'enceinte 4, autour de son axe 16. La tige 24 traverse la paroi de l'enceinte 4 de façon étanche pour pouvoir être manœuvrée depuis l'extérieur de l'enceinte.

Le guidage en rotation et le support du récipient 12 sont assurés par un arbre creux 26 de forme cylindrique, d'axe 16, traversant la paroi de l'enceinte pour se raccorder à l'extrémité étroite du tronçon 18. L'intérieur de l'arbre 26 débouche ainsi dans le récipient 12. Des roulements à billes font office de palier entre la paroi de l'embase et l'arbre. Des moyens d'étanchéité sont prévus à cet endroit pour isoler l'extérieur et l'intérieur de l'enceinte.

En référence à la figure 6, l'extrémité de l'arbre 26 la plus éloignée du récipient 12 peut être connectée à une conduite coudée 28 de même diamètre, elle-même en communication avec un réacteur 30 pour la préparation de microsphères. De la sorte, l'intérieur de l'enceinte ne communique avec le réacteur que via le récipient, précisément via les orifices de sa paroi 14. Le dispositif comporte une vanne 32 permettant de couper la communication entre l'arbre 26 et la conduite 28 afin d'isoler l'intérieur de l'enceinte à l'égard du réacteur 30 de façon étanche.

En référence à la figure 1, le dispositif comporte un moteur 15 apte à entraîner en rotation autour de l'axe 16 l'arbre 26 avec le récipient 14.

En référence à la figure 6, le dispositif comporte un serpentin d'échange thermique 34 formé par une canalisation en communication de fluide à l'extérieur de l'enceinte avec un groupe de production de chaud ou

de froid (de - 60°C à + 40°C). Le serpentin 34 est conformé en demi-cylindre pour former une demi-coque. Son diamètre interne est un peu supérieur au diamètre externe de la paroi 12. Le serpentin 34 s'étend dans la chambre supérieure 6 en regard du demi-cylindre supérieur de la paroi 14, qu'il cache ainsi. Dans le piège 8, le dispositif comporte un serpentin de condenseur 36 en communication de fluide à l'extérieur de l'enceinte avec un groupe de production de froid pour maintenir le piège par exemple à - 60°C.

Les deux serpentins sont parcourus par des fluides caloporteurs adaptés.

Le dispositif comporte en outre des moyens 38 pour introduire de l'azote liquide dans la chambre supérieure 6 en vue de la congélation rapide avant la lyophilisation. Il comporte également une pompe 40, par exemple à palette, pour réaliser un vide poussé dans toute l'enceinte 4 en vue de la lyophilisation.

En référence à la figure 6, l'extrémité inférieure du piège 8 est obturable à volonté par une vanne d'étanchéité 42.

L'ensemble formé par l'enceinte et les éléments qu'elle contient est monté mobile en rotation autour d'un axe horizontal 44 perpendiculaire au plan de la figure 1 et passant géométriquement par l'étranglement 10. Le dispositif comporte à cette fin des moyens de support 46 soutenant l'enceinte sur le soubassement en permettant cette rotation. Cette rotation permet de modifier l'inclinaison de l'axe 16 par rapport à l'horizontale.

L'enceinte est mécano-soudée, en acier inoxydable et doublée d'une enveloppe calorifugée. L'intérieur est

lisse avec des angles arrondis et sans zone de rétention pour un nettoyage facile.

A l'aide de ce dispositif, le procédé selon l'invention est en l'espèce mis en œuvre de la façon suivante pour la fabrication de microsphères à usage pharmaceutique.

En référence à la figure 6, la conduite 26 est reliée au réacteur 30 par la bride étanche et rotative prévue à cet effet. Le piston racleur 22 est en position reculée.

On injecte à partir du réacteur 30 de la vapeur sous pression à 120° C pendant 20 mn pour stériliser l'ensemble des éléments (récipient, enceinte,...). Les condensats éventuels sont récupérés au bas du piège 8.

En référence à la figure 7, le récipient 14 revenu à température ambiante est alors mis en rotation. L'inclinaison de l'enceinte est choisie pour que l'angle a entre l'axe 16 et l'horizontale soit de 5°, le tronçon 18 formant l'amont du récipient.

Le réacteur 30 contient une dispersion 48 de microsphères en suspension dans une phase aqueuse. Il pourra s'agir par exemple d'une dispersion aqueuse 48 de microparticules de copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique (PLGA) de diamètre moyen 50 µm, préparé par émulsion / extraction de solvant. Cette dispersion est mise sous pression puis envoyée dans le récipient 12. Sous l'effet de la pression et de la gravité, le liquide parcourt la conduite 28, l'arbre 26, le récipient filtrant 12 (dans lequel la légère pente supprime les zones de rétention) puis traverse la paroi 14 et s'écoule jusqu'au bas du piège 8. La vanne 42 étant ouverte et connectée à un réservoir 50, on

récupère le liquide 52 dans ce dernier. Il demeure dans le récipient 14 un gâteau pâteux de microsphères réparti sur toute la face cylindrique interne de la paroi 12 en une couche fine sous l'effet de la rotation.

Ensuite, l'intérieur de l'enceinte est isolé de façon étanche de l'extérieur par la fermeture des deux vannes. Puis la machine est déconnectée du réacteur 30 et du réservoir 50.

En référence à la figure 8, on modifie l'inclinaison de l'axe 16 pour qu'il soit horizontal. On envoie dans la chambre supérieure 6 de l'azote liquide pour porter tout l'intérieur de l'enceinte à - 60°C et opérer une congélation rapide du gâteau de microsphères. Le récipient 12 est toujours en rotation. Les deux chambres 6, 8 (c'est-à-dire tout l'intérieur de l'enceinte) sont ensuite mises sous vide poussé au moyen de la pompe 40.

On débute alors la phase de lyophilisation. Pour cela, on maintient le piège 8 à - 60°C au moyen du serpentin 36, pendant qu'au moyen du serpentin 34 en demi-coque, on ramène progressivement la température de la chambre supérieure 6 de - 60°C à + 40°C durant une durée adaptée. Le récipient demeure en rotation.

A l'issue de l'étape de lyophilisation, le liquide a été extrait du gâteau et s'est cristallisé dans le piège 8. Le gâteau de microsphères dans le récipient filtrant 12 est maintenant sec.

En référence à la figure 9, on incline l'enceinte (dans le sens antihoraire sur la figure 7) de sorte que l'axe 16 fait maintenant un angle de 40° avec l'horizontale, le tronçon 18 formant cette fois la

partie aval du récipient. On ramène l'intérieur de l'enceinte à température ambiante en ouvrant la vanne 32 et en la raccordant à un tamis. Pour extraire le gâteau 49 du récipient, on injecte par impulsions dans la chambre supérieure 6 de l'air comprimé pour décoller le gâteau de la paroi 14, ce qui entraîne l'écoulement d'au moins une partie du gâteau par gravité jusqu'au tamis. Puis on racle l'intérieur du récipient d'amont en aval avec le piston 22 pour achever de décoller et/ou d'évacuer le gâteau résiduel.

On pourra en outre ou alternativement prévoir d'introduire des billes dans le récipient en rotation afin de fractionner le gâteau et le décoller de la paroi sous l'effet du mouvement des billes retenues dans le récipient.

On voit donc que le procédé selon l'invention regroupe la filtration et le séchage dans le même récipient et la même enceinte, sans intervention humaine sur le produit, en particulier sans transfert de récipient.

Comme on l'a vu, l'installation peut être préalablement connectée au réacteur pour une stérilisation initiale (procédé sous pression de vapeur). Dès lors la conduite des opérations de séparation - lyophilisation - récupération, pourra se faire dans des conditions strictement confinées apportant toute l'assurance de qualité de stérilité du produit.

La nature cylindrique du système de filtration, mis en rotation, permet une répartition uniforme du gâteau de microsphères, élément favorable pour l'obtention d'une lyophilisation optimale.

De plus, la surface développée de la forme cylindrique permet d'obtenir des épaisseurs de gâteau réduites par rapport à des filtres à surface plane. De plus, l'installation est plus compacte par rapport à un lyophilisateur à étagère.

Le gâteau de produit lyophilisé présentant fréquemment une certaine cohésion en fin de lyophilisation, le système de raclage permet d'évacuer le lyophilisat sans intervention manuelle, manipulation pourtant obligatoire pour la récupération de produit séché en plateaux (au moyen d'un lyophilisateur à étagère ou d'une armoire de séchage).

Le procédé selon l'invention évite également de rincer le gâteau avec une grande quantité d'eau, comme cela est parfois le cas dans des procédés connus, ce qui présente l'inconvénient d'amorcer la libération du produit encapsulé dans les microsphères.

Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans sortir du cadre de celle-ci. L'invention pourra être appliquée à la production de microsphères ou de microcapsules dans les domaines pharmaceutiques humain ou vétérinaire, la cosmétique ainsi que d'autres domaines industriels tels que le textile, la chimie fine, l'imprimerie, etc.

Le récipient filtrant pourra avoir une forme de révolution autre que celle d'un cylindre. Il pourrait par exemple s'agir d'une sphère, qui cependant ne permet pas le raclage.

Le récipient filtrant pourra avoir une forme autre qu'une forme de révolution autour d'un axe, par exemple une forme profilée à section polygonale.

Par ailleurs, on pourra modifier les paramètres opératoires (inclinaison, température, durées, etc).

A titre de second exemple, la même procédure d'isolation et de séchage des microparticules peut-être appliquée à une dispersion aqueuse de microcapsules gélatine - alginate réticulées contenant une matière active dispersée dans une phase huileuse, initialement préparées par coacervation complexe dans le réacteur 30 et présentant une taille moyenne de 100 µm.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour séparer et sécher des microparticules initialement dispersées en phase liquide, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

- disposer une préparation (48) comprenant des microparticules dispersées ou suspendues en phase liquide dans un récipient filtrant (12) disposé à l'intérieur d'une enceinte (6) ;
- filtrer une fraction de la phase liquide (52) à travers le récipient dans l'enceinte ; et
- faire varier la température et la pression dans toute l'enceinte pour lyophiliser dans le récipient maintenu dans l'enceinte, la préparation filtrée.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le récipient filtrant (12) est en mouvement durant une partie ou l'ensemble de l'étape de filtration.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le récipient filtrant (12) est en mouvement durant une partie ou l'ensemble de l'étape de lyophilisation.

4. Procédé selon la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que le mouvement comprend un mouvement de rotation, en particulier autour d'un axe de symétrie (16) du récipient (12), de préférence un axe de symétrie de révolution du récipient (12).

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le récipient comprend un tronçon cylindrique (14).

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'on met la préparation (48) en surpression durant l'étape de filtration.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'après l'étape de lyophilisation, on met l'intérieur de l'enceinte (6) en surpression de gaz.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'après l'étape de lyophilisation, on introduit des billes dans le récipient (12) et on met le récipient en mouvement.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'après l'étape de lyophilisation, on racle l'intérieur du récipient (12).

10. Dispositif (2) pour séparer et sécher des microparticules initialement dispersées ou suspendues en phase liquide, comportant un récipient de filtration (12), une enceinte (6) et des moyens (34, 36, 38, 40) pour modifier la température et la pression dans toute l'enceinte, caractérisé en ce que le récipient de filtration (12) s'étend dans l'enceinte (6).

11. Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que le récipient (12) est monté mobile dans l'enceinte (6), en particulier mobile à rotation autour d'un axe de symétrie (16) du récipient.

12. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens (44, 46) pour modifier l'inclinaison de l'axe de rotation (16).

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, caractérisé en ce que le

récipient de filtration (12) comprend une paroi de filtration cylindrique (14).

14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens d'échange thermique (34) de même forme qu'une partie (14) du récipient (12) et disposés coaxialement en regard de celle-ci.

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 14, caractérisé en ce que le récipient (12) présente une ouverture d'introduction et/ou d'évacuation située à une extrémité axiale du récipient.

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 à 15, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens (22) de raclage d'une face interne du récipient (12).

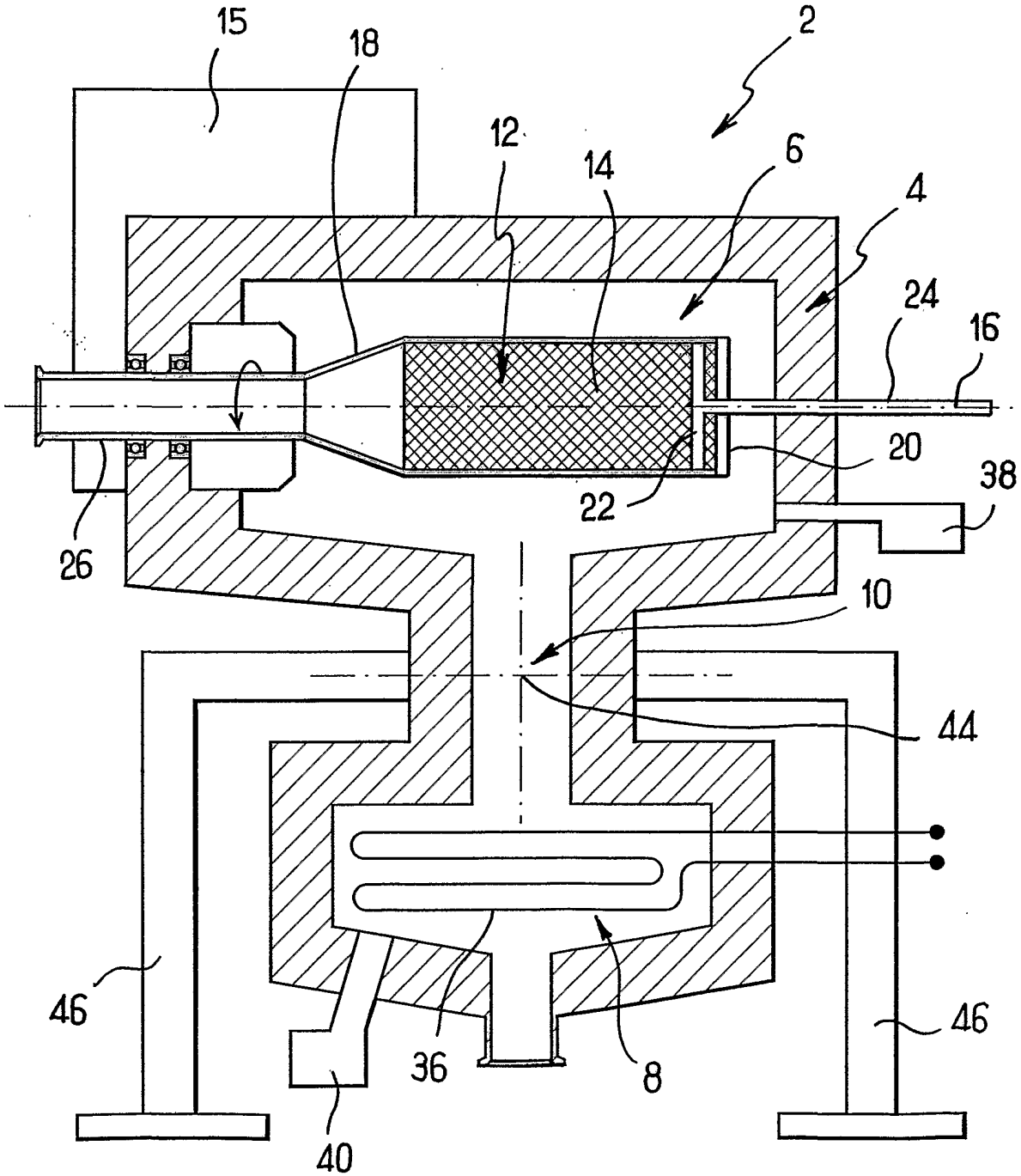


FIG_1

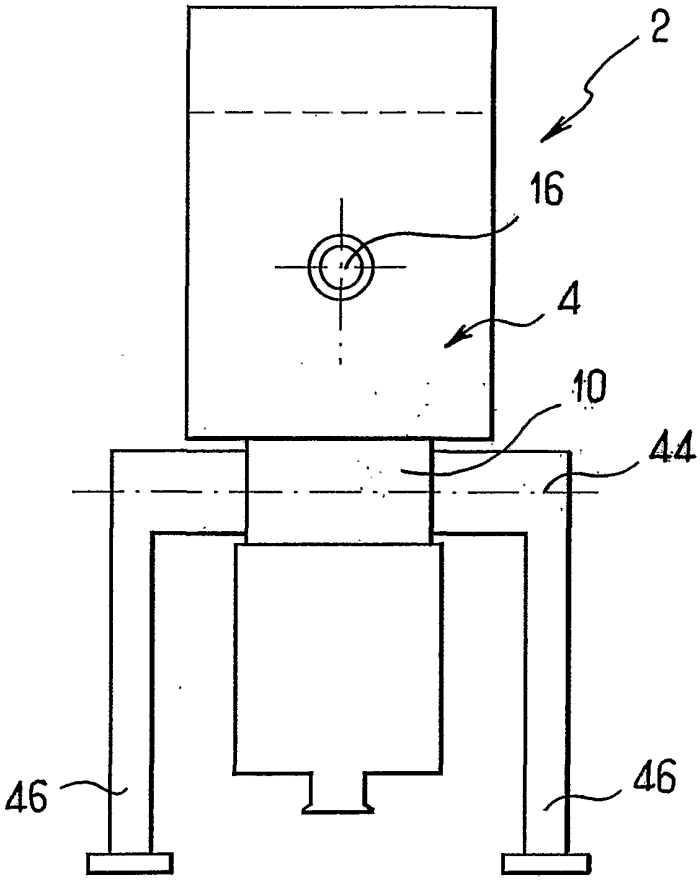


FIG_2

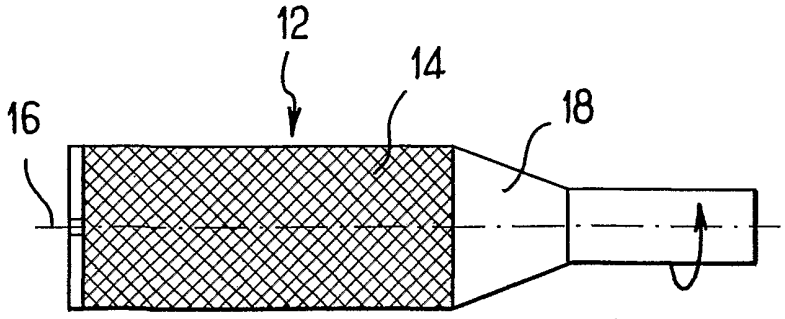


FIG_3

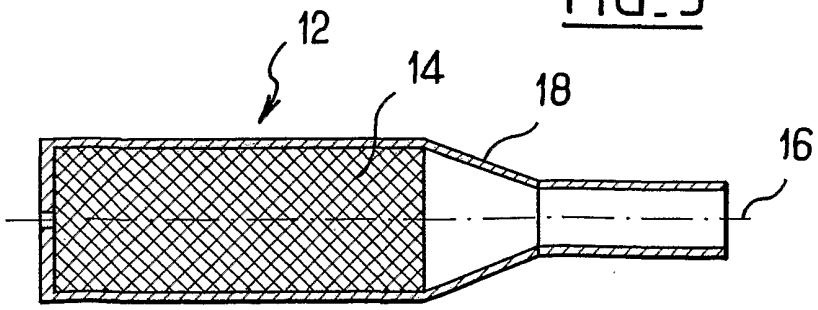


FIG_4

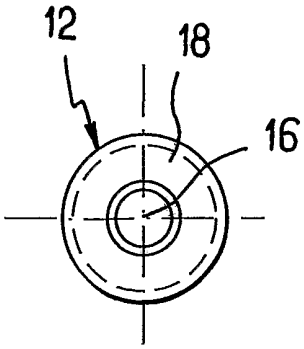


FIG_5

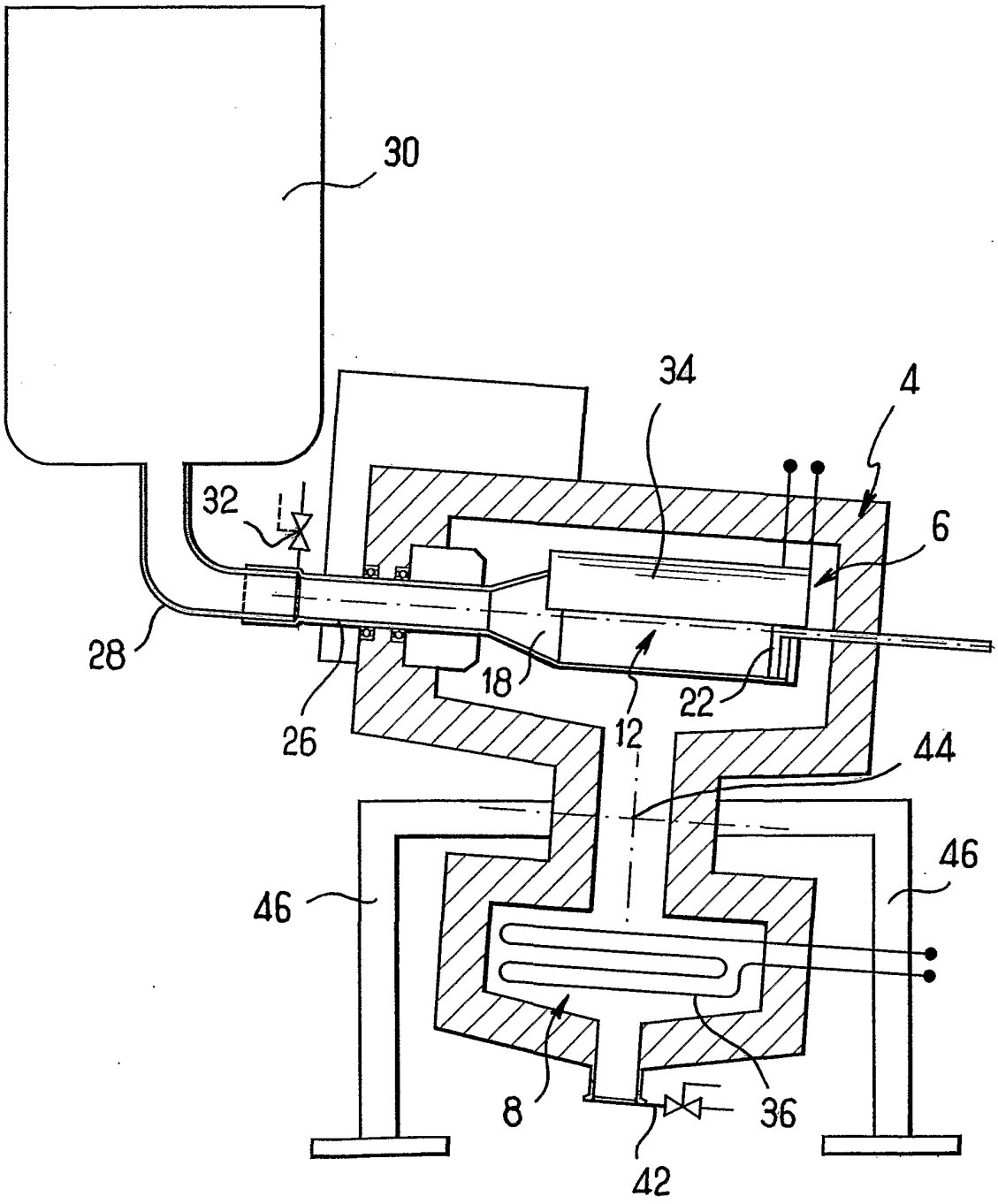


FIG_6

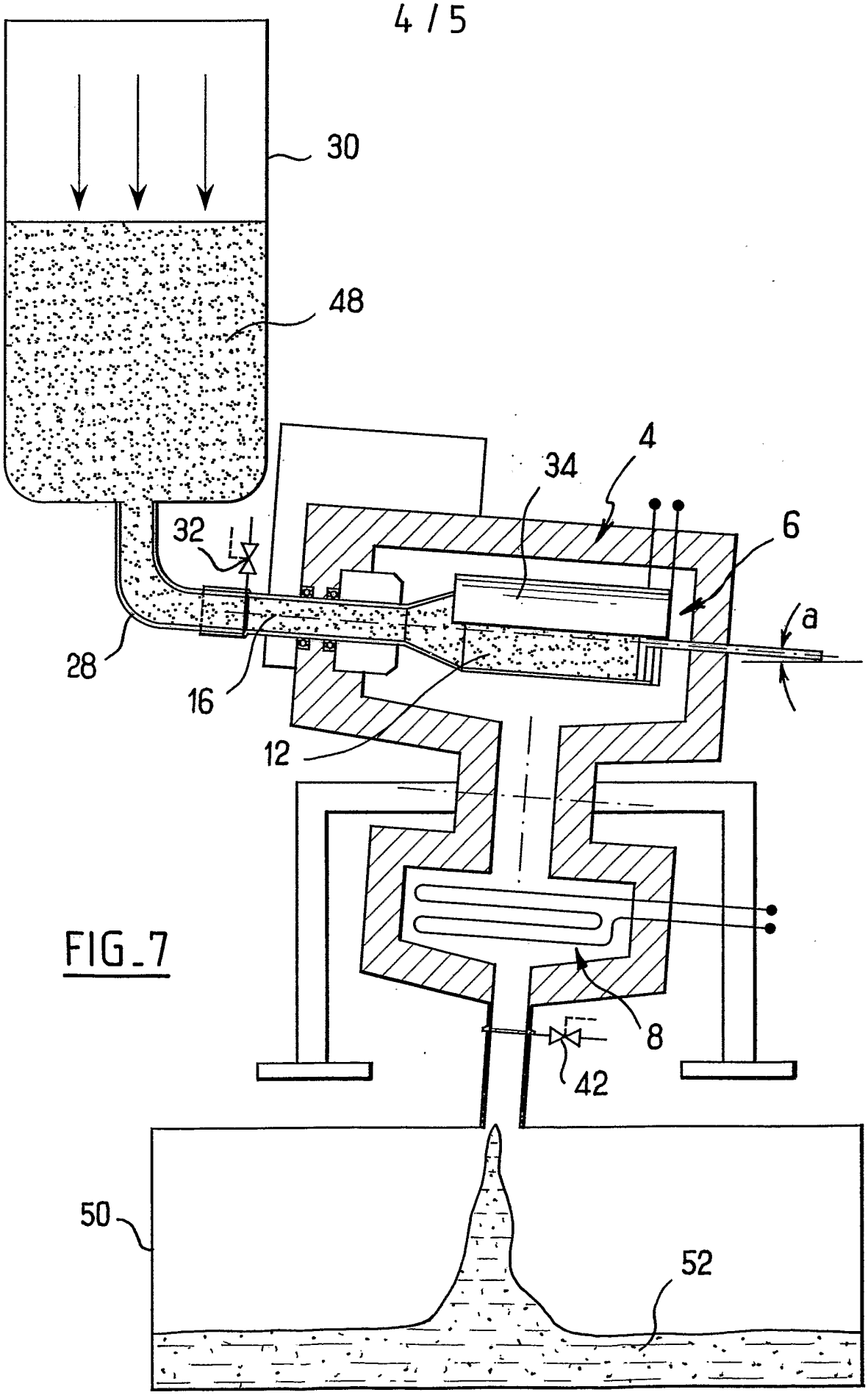


FIG_7

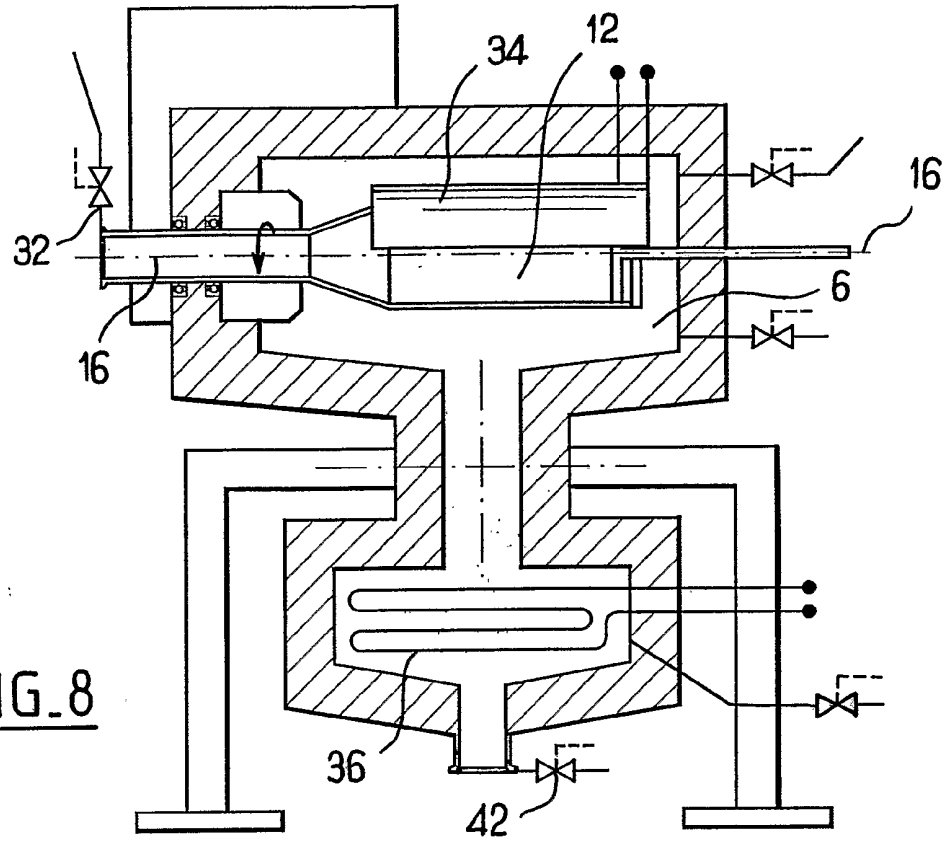


FIG_8

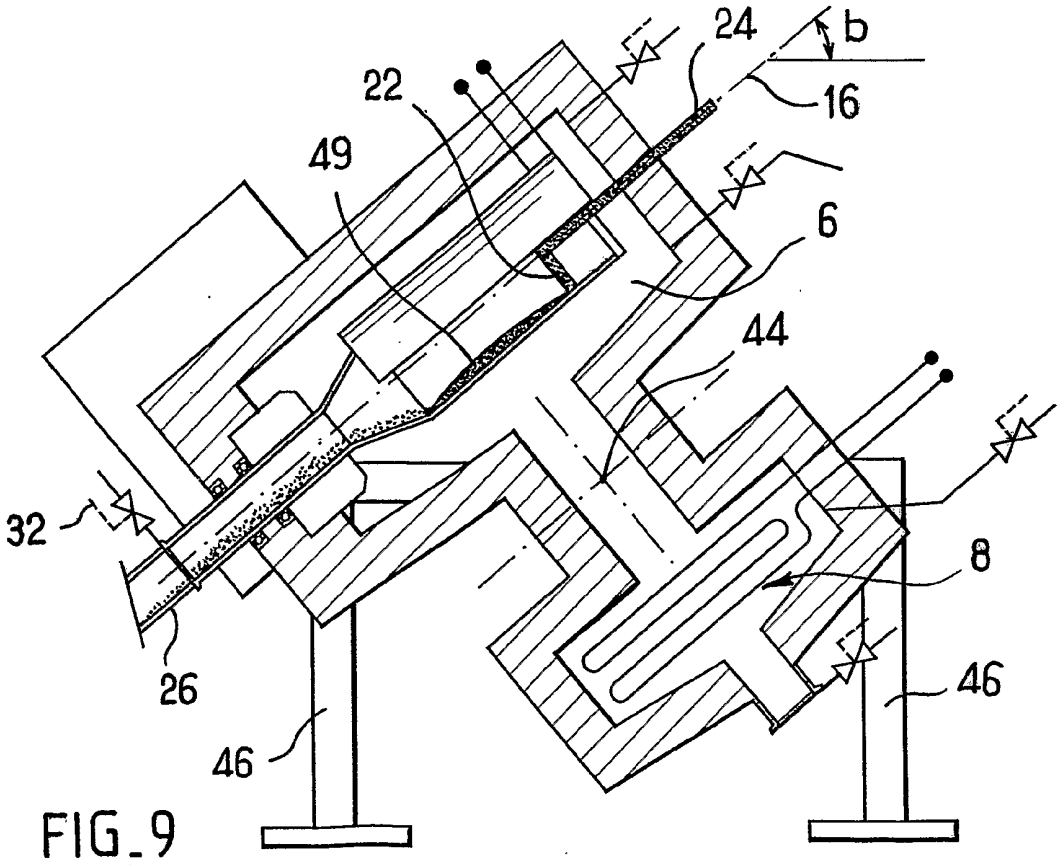


FIG_9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/02943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D33/11 B01D33/46 B01D33/48 B01D33/52 B01D33/66
B01D33/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01D F26B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 248 709 A (IRVING ROBERT) 3 February 1981 (1981-02-03) the whole document	10-13,15
Y		14
A		1,5-7
Y	DE 505 887 C (BUCKAU R. WOLF) 14 August 1930 (1930-08-14) the whole document	14
A	GB 286 855 A (HASTINGS JOHN HOLFORD;ALFRED BISHOP; EDWARD CHARLES ELSMORE) 15 March 1928 (1928-03-15) page 4, line 14 - line 35 claims; figures	16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 November 2001	10/12/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hilt, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir tional Application No
PCT/FR 01/02943

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 54 134 A (MESSER GRIESHEIM GMBH) 6 November 1997 (1997-11-06) abstract column 3, line 38 -column 3, line 42 claims; figures	1-5

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 01/02943

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4248709	A	03-02-1981	DE	3038428 A1	27-05-1982
			FR	2491907 A1	16-04-1982
			GB	2085743 A ,B	06-05-1982
DE 505887	C		NONE		
GB 286855	A	15-03-1928	NONE		
DE 19654134	A	06-11-1997	DE	19654134 A1	06-11-1997

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 01/02943

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 B01D33/11 B01D33/46 B01D33/48 B01D33/52 B01D33/66
B01D33/80

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 B01D F26B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 248 709 A (IRVING ROBERT) 3 février 1981 (1981-02-03) le document en entier	10-13,15
Y		14
A		1,5-7

Y	DE 505 887 C (BUCKAU R. WOLF) 14 août 1930 (1930-08-14) le document en entier	14

A	GB 286 855 A (HASTINGS JOHN HOLFORD;ALFRED BISHOP; EDWARD CHARLES ELSMORE) 15 mars 1928 (1928-03-15) page 4, ligne 14 - ligne 35 revendications; figures	16

	-/--	

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
30 novembre 2001	10/12/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hilt, D

1

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

[illegible] de Internationale No
PCT/FR 01/02943

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 196 54 134 A (MESSER GRIESHEIM GMBH) 6 novembre 1997 (1997-11-06) abrégé colonne 3, ligne 38 -colonne 3, ligne 42 revendications; figures -----	1-5

1

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relat... ...x membres de familles de brevets

D ...de Internationale No
PCT/FR 01/02943

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 4248709	A	03-02-1981	DE	3038428 A1	27-05-1982
			FR	2491907 A1	16-04-1982
			GB	2085743 A ,B	06-05-1982
DE 505887	C		AUCUN		
GB 286855	A	15-03-1928	AUCUN		
DE 19654134	A	06-11-1997	DE	19654134 A1	06-11-1997