SPF Economie, PME, Classes
Moyennes & Energie
Office de la Propriété intellectuelle

(11) 1024432 B1

(47) Date de délivrance : 19/02/2018

(12) BREVET D'INVENTION BELGE

(47) Date de publication : 19/02/2018

(21) Numéro de demande : BE2016/5954

(22) Date de dépôt : 21/12/2016

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : B08B 9/08, B08B 9/093, C07C 41/00

(30) Données de priorité :

02/11/2016 JP 2016-215676

20/12/2016 JP 2016-246253

(73) Titulaire(s) :

CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED
755-0001, UBE-SHI, YAMAGUCHI
Japon

(72) Inventeur(s) :

IWAO Katsumi
755-0001 UBE-SHI, YAMAGUCHI
Japon

YOSHIMURA Takaaki
755-0001 UBE-SHI, YAMAGUCHI
Japon

OONO Toshihiko
755-0001 UBE-SHI, YAMAGUCHI
Japon

AKIBA Shinya
350-1159 KAWAGOE-SHI, SAITAMA
Japon

FUJIWARA, Masaki
101-0054 TOKYO
Japon

(54) PROCÉDÉ POUR LE LAVAGE DE RÉCIPIENT DE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE ET

PROCÉDÉ POUR LE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE

(57) Un objectif de la présente invention est de fournir un procédé pour le lavage efficace d un « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé, sans utilisation de coûteux sévoflurane en tant que liquide de lavage. Cet objectif est atteint par utilisation du procédé de lavage comprenant les étapes consistant à : créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage (étape A) ; mettre un « liquide contenant de l eau en tant que composant principal » en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage et évacuer le liquide à l extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide après l étape A (étape B) ; et introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage après l étape B (étape C).

Fig. 1-1

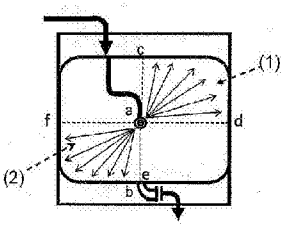
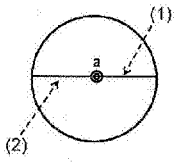


Fig. 1-2



BREVET D'INVENTION BELGE

SPF Economie, PME, Classes Moyennes & Energie

Numéro de publication : 1024432
Numéro de dépôt : BE2016/5954

Office de la Propriété intellectuelle

Classification Internationale : B08B 9/08 B08B 9/093 C07C 41/00
Date de délivrance : 19/02/2018

Le Ministre de l'Economie,

Vu la Convention de Paris du 20 mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle ;

Vu la loi du 28 mars 1984 sur les brevets d'invention, l'article 22, pour les demandes de brevet introduites avant le 22 septembre 2014 ;

Vu le Titre Ier “Brevets d’invention” du Livre XI du Code de droit économique, l'article XI.24, pour les demandes de brevet introduites à partir du 22 septembre 2014 ;

Vu l'arrêté royal du 2 décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, l'article 28 ;

Vu la demande de brevet d'invention reçue par l'Office de la Propriété intellectuelle en date du 21/12/2016.

Considérant que pour les demandes de brevet tombant dans le champ d'application du Titre Ier, du Livre XI du Code de Droit économique (ci-après CDE), conformément à l'article XI. 19, §4, alinéa 2, du CDE, si la demande de brevet a fait l'objet d'un rapport de recherche mentionnant un défaut d'unité d'invention au sens du §1er de l'article XI.19 précité et dans le cas où le demandeur n’effectue ni une limitation de sa demande ni un dépôt d'une demande divisionnaire conformément aux résultats du rapport de recherche, le brevet délivré sera limité aux revendications pour lesquelles le rapport de recherche a été établi.

Arrête :

Article premier. - Il est délivré à

CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED, 5253 Oaza Okiube, 755-0001 UBE-SHI, YAMAGUCHI Japon;

représenté par

BLOCH Gérard, Avenue Wolfers 32, 1310, LA HULPE;

un brevet d'invention belge d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles visées à l’article XI.48, §1 du Code de droit économique, pour : PROCÉDÉ POUR LE LAVAGE DE RÉCIPIENT DE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE ET PROCÉDÉ POUR LE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE.

INVENTEUR(S) :

IWAO Katsumi, c/o Ube Plant, Central Glass Co., Ltd., 5253, Oaza Okiube, 755-0001, UBE-SHI, YAMAGUCHI;

YOSHIMURA Takaaki, c/o Ube Plant, Central Glass Co., Ltd., 5253, Oaza Okiube, 755-0001, UBE-SHI, YAMAGUCHI;

OONO Toshihiko, c/o Ube Plant, Central Glass Co., Ltd., 5253, Oaza Okiube, 755-0001, UBE-SHI, YAMAGUCHI ;

AKIBA Shinya, c/o Chemical Research Centre, Central Glass Co. Ltd., 17-5, Nakadai 2-chome, 350-1159, KAWAGOE-SHI, SAITAMA;

FUJIWARA, Masaki, c/o Central Glass Co., Ltd., Kowa-Hitotsubashi Bldg., 7-1, Kanda-Nishikicho 3-chome, Chiyoda-ku, 101-0054, TOKYO;

PRIORITE(S) :

02/11/2016 JP 2016-215676;

20/12/2016 JP 2016-246253;

DIVISION :

divisé de la demande de base :

date de dépôt de la demande de base :

Article 2. – Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du (des) demandeur(s).

Bruxelles, le 19/02/2018,

Par délégation spéciale :

DESCRIPTION

TITRE DE L'INVENTION

PROCÉDÉ POUR LE LAVAGE DE RÉCIPIENT DE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE ET PROCÉDÉ POUR LE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE

DOMAINE TECHNIQUE

[0001]

La présente invention concerne un procédé pour le lavage d'un récipient de stockage d'un médicament et en particulier d'éther fluorométhyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropylique (sévoflurane) qui a été largement utilisé comme anesthésique par inhalation, et un procédé pour le stockage du sévoflurane.

ARRIÈRE-PLAN DE LA TECHNIQUE

[0002]

L'éther fluorométhyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropylique (sévoflurane) a été largement utilisé en tant qu'anesthésique par inhalation, d'emploi sans danger. Comme décrit dans la littérature de brevet 1 (brevet U.S. n° 4250334), le sévoflurane peut être synthétisé par addition d'acide sulfurique concentré et de fluorure d'hydrogène à du paraformaldéhyde, chauffage du mélange réactionnel obtenu, et addition goutte à goutte d'alcool 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-isopropylique (HFIP) au mélange. On peut recueillir une substance d'intérêt (à savoir le sévoflurane) conjointement avec une substance n'ayant pas réagi (par exemple, HFIP) en recueillant un gaz engendré dans le système réactionnel.

[0003]

Divers sous-produits sont engendrés dans la réaction ci-dessus de synthèse du sévoflurane. Ces sous-produits peuvent être séparés ou éliminés conjointement avec une substance n'ayant pas réagi (par exemple, HFIP), par exemple, par les étapes de mise en contact du sévoflurane avec « un acide de Brønsted tel que l'acide sulfurique concentré, un acide de Lewis, ou un acide immobilisé sur une résine ou similaire » (littérature de brevet 2 : brevet JP n° 2786106), mise en contact du sévoflurane avec « une solution aqueuse d'une base telle que l'hydroxyde de sodium » (littérature de brevet 3 : brevet JP n° 4087488), et « exécution d'une distillation et/ou d'une purification du sévoflurane en présence d'un inhibiteur de dégradation, tel que l'hydrogénophosphate de sodium » (littérature de brevet 4 : brevet JP n° 2786108).

En conséquence, il est possible d'obtenir du sévoflurane de grande pureté. Il est également connus que la stabilité à long terme du sévoflurane peut être sensiblement améliorée par l'addition d'une petite quantité (206 ppm à 1 400 ppm) d'eau au sévoflurane ainsi purifié (sévoflurane de grande pureté) (littérature de brevet 5 : brevet JP n° 3664648). De même, une distillation fractionnée, de préférence dans un équippement métallique, peut être utilisée pour purifier le sévoflurane et obtenir une substance stable (brevet US 2009/0275785). Dans ce cas, les parois métalliques de l'équipement doivent être nettoyées des sels métalliques réactifs présents à leur surface, qui pourraient conduire à la formation d'impuretés. Ce nettoyage se fait par rinçage à l'eau et/ou avec une solution aqueuse d'un agent de passivation.

[0004]

Pour sa part, la littérature de brevet 6 (brevet JP n° 3183520) révèle qu'un récipient de stockage en verre, matière plastique, acier ou similaire peut être utilisé comme récipient de stockage de sévoflurane. La littérature de brevet 7 (brevet JP n° 3524060) révèle que des matières plastiques particulaires à base de poly(éthylène naphtalate), polyméthylpentène, polypropylène, polystyrène et similaires sont utilisées de préférence pour un récipient de stockage, et la littérature de brevet 8 (brevet JP n° 5801024) révèle qu'un récipient en aluminium comportant un revêtement inerte de peinture émaillée ou laquée peut être utilisé de préférence en tant que récipient de stockage.

RÉSUMÉ DE L'INVENTION

PROBLÈME TECHNIQUE

[0005]

Étant donné que le sévoflurane est un éther sous la forme d'un liquide volatile, un récipient hermétiquement clos est utilisé comme récipient de stockage de sévoflurane.

[0006]

En particulier, il est courant d'utiliser un récipient de grande taille hermétiquement clos (par exemple, un récipient ayant un volume interne de 500 dm^3) comme récipient de stockage pour l'expédition et le transport de sévoflurane en tant que « composant actif pharmaceutique ». Étant donné qu'un tel récipient de grande taille, hermétiquement clos, est très coûteux, il est nécessaire d'utiliser de façon répétée le récipient pour une série de lots. Plus précisément, le sévoflurane est produit en tant que composant actif pharmaceutique, introduit dans un tel récipient de

grande taille, hermétiquement clos, et ensuite expédié. Un utilisateur procède à une étape d'utilisation du sévoflurane (désignée par étape de contrôle de qualité du sévoflurane en tant que médicament et de distribution du sévoflurane comme médicament dans des ampoules en verre et similaires) et ensuite renvoie à un fournisseur un récipient de stockage qui contient une quantité minime de sévoflurane. Le fournisseur remplit le récipient avec du sévoflurane nouvellement synthétisé, pour un nouveau lot et expédie de nouveau le produit.

[0007]

En ce cas, si du sévoflurane est expédié en tant que composant actif pharmaceutique, un récipient hermétiquement clos est rempli avec du sévoflurane qui représente la majeure partie du composant actif pharmaceutique, ce qui signifie de préférence que la phase gazeuse (c'est-à-dire le vide dans le récipient) est remplie avec un gaz inerte (azote gazeux par exemple). De façon plus particulièrement préférée, sur la base de la divulgation de la littérature de brevet 5, on ajoute au sévoflurane une petite quantité d'eau (206 à 1 400 ppm) en tant que stabilisant, de sorte que le sévoflurane se trouve dans des conditions de stabilité améliorée. Dans de telles conditions strictement contrôlées, le sévoflurane est très stable et par conséquent n'est pas une substance susceptible d'être aisément dégradée.

[0008]

Toutefois, après que le sévoflurane a été soumis à l'étape d'utilisation, une petite quantité de sévoflurane sous forme de liquide ou de gaz reste dans le récipient de stockage de sévoflurane et coexiste avec la phase gazeuse (remplie d'un gaz inerte ou d'air) avec un volume relativement élevé, jusqu'à ce que le récipient de stockage de sévoflurane soit renvoyé au fournisseur. Après que le sévoflurane a été maintenu dans de telles conditions pendant une longue durée, il peut se comporter différemment du sévoflurane dans l'état usuel d'« être contenu dans le récipient hermétiquement clos ». En particulier, les auteurs de la présente invention ont découvert que lorsque le sévoflurane en phase liquide a été en contact avec une grande quantité de gaz de séchage pendant une longue durée, l'humidité présente dans le sévoflurane s'évapore préférentiellement, ce qui entraîne un comportement particulier du sévoflurane liquide, qui est une diminution progressive de la teneur en humidité (voir « Exemple de référence 1 » ci-dessous).

[0009]

Par ailleurs, comme divulgué dans la littérature de brevet 5 et décrit dans les exemples ci-dessous, lorsque le sévoflurane est exposé à des conditions sévères alors que sa teneur en humidité est nettement faible, le sévoflurane peut en partie être

converti en un composé analogue, qui est dénommé « polyéther » (caractéristiquement « polyéther 1 » ou « polyéther 2 » présentés ci-dessous).

[0010]

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 1 >

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[[2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthoxy]méthoxy]propane

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 2 >

2,2'-[oxybis(méthylène-oxy)]bis[1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane]

[0011]

Étant donné que le sévoflurane est un médicament (anesthésique), un tel produit de transformation ne doit pas être contenu dans le sévoflurane pour le lot suivant, même si la teneur en le produit de transformation est très faible. Il faut noter que la « Monographie Officielle du sévoflurane » de la Pharmacopée Japonaise, dix-septième édition (JP17) énonce à la page 996 que la concentration basée sur l'aire de pic de chromatographie en phase gazeuse de chaque impureté différente du sévoflurane et de l'éther hexafluoro-isopropylméthylique dans un produit sévoflurane ne doit pas excéder 25 ppm par composé, et que la concentration total d'impuretés ne doit pas excéder 50 ppm. En outre, ces « impuretés » sont estimées être principalement des sous-produits engendrés dans les étapes de synthèse et de purification du sévoflurane. C'est-à-dire que ces impuretés ne sont pas supposées être des composés qui sont engendrés à partir du sévoflurane pour le lot précédent dans le récipient de stockage.

[0012]

De plus, le renvoi du récipient de stockage au fournisseur peut prendre un temps relativement long (par exemple, 6 mois) à cause du transport, une fois effectuée l'« étape d'utilisation ».

[0013]

Le sévoflurane est initialement un composé très stable. Toutefois, si l'on tient compte des circonstances ci-dessus, il pourrait être impossible d'empêcher que des réactions secondaires indésirables aient lieu après l'achèvement de l'« étape d'utilisation », jusqu'au retour du récipient. Pour cette raison, afin de garantir avec certitude la qualité du sévoflurane d'un nouveau lot, lorsque le fournisseur recharge un récipient avec du sévoflurane pour un nouveau lot, il est absolument nécessaire de bien

laver l'intérieur du récipient de manière à évacuer complètement à l'extérieur du système, par lavage, le sévoflurane introduit dans le récipient pour le lot précédent.

[0014]

Par ailleurs, en tant que procédé pour le lavage de l'intérieur d'un récipient recevant un liquide (tel qu'un composé liquide ou une composition liquide), on effectue fréquemment un lavage avec un « liquide identique au liquide ». Une telle opération de lavage est habituellement dénommée « rinçage », qui est largement utilisé dans des procédés de lavage de récipients notamment pour l'analyse de solutions. Dans le cas du sévoflurane, comme cela peut être attendu du fait que chacun des composés analogues ci-dessus (polyéther 1 et polyéther 2) a la même structure de base que le sévoflurane, les analogues ont une haute affinité pour le sévoflurane. En conséquence, les auteurs de la présente invention ont pensé qu'un rinçage avec du « sévoflurane purifié » (également dénommé « rinçage avec du sévoflurane ») était particulièrement préférable. Ce procédé de lavage a été utilisé pendant de nombreuses années dans des installations de production.

[0015]

Toutefois, pour effectuer un « rinçage avec du sévoflurane » à un degré permettant une élimination totale des impuretés et garantir avec certitude l'élimination, il est en principe nécessaire de répéter de nombreuses fois le « rinçage avec du sévoflurane ». Cela entraîne inévitablement une augmentation de la consommation de « sévoflurane ». Étant donné que le « sévoflurane » est un produit coûteux, le « rinçage avec du sévoflurane » conduit à un gaspillage de ressources, ce qui est un facteur économiquement désavantageux. En conséquence, le développement d'un procédé de lavage qui puisse remplacer ce procédé de rinçage était attendu.

[0016]

En général, comme procédé pour le lavage d'un récipient, on avait connaissance d'un « procédé pour l'utilisation d'un solvant organique en tant que liquide de lavage ». Cependant, le sévoflurane est un « anesthésique par inhalation », et par conséquent il ne doit pas être mélangé avec même une quantité minime d'un solvant organique. Des exemples de solvants ayant une haute affinité pour le sévoflurane et ses analogues incluent le méthanol, l'acétone, et l'oxyde d'éthyle. Ces exemples sont des solvants ayant des points d'ébullition relativement bas. De tels solvants pourraient être considérés comme étant faciles à éliminer par des moyens de séchage. Toutefois, en utilisant les solvants ci-dessus il est assez difficile de laver un récipient de stockage de sévoflurane. Plus précisément, il est en réalité possible d'éliminer une grande partie d'un tel solvant organique après avoir lavé un récipient de

stockage avec le solvant et introduit de l'air chaud dans le récipient de stockage ou fait le vide dans le récipient de stockage. Si un récipient traité par un tel moyen de séchage est rempli avec du sévoflurane pour un nouveau lot, un léger pic du solvant pourrait être détecté dans le pic de sévoflurane dans la chromatographie en phase gazeuse (pour les détails voir « Exemple comparatif 1 » ci-dessous). Si un solvant organique est détecté dans le sévoflurane pour un nouveau lot, le produit concerné sera rejeté.

[0017]

Cela signifie que l'emploi des solvants organiques ci-dessus en tant que liquide de lavage pour un « produit pharmaceutique de sévoflurane » qui ne doit pas contenir d'impureté même à une concentration de l'ordre de ppm pourrait exercer une forte pression sur le contrôle de qualité. L'emploi de tels solvants n'a donc jamais été préféré.

[0018]

En conséquence, un objet de la présente invention est de fournir un nouveau procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane.

SOLUTION DU PROBLÈME

[0019]

À la suite de recherches approfondies pour atteindre l'objectif, les auteurs de la présente invention ont découvert un excellent procédé pour le lavage d'un « récipient de stockage de sévoflurane utilisé » avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ». Plus précisément, la présente invention concerne un procédé

pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel

le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent,

le procédé comprenant les étapes consistant à :

étape A : créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage par fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane demeurer dans la phase gazeuse dans le récipient de stockage après utilisation du sévoflurane dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent et ensuite;

étape B : mettre un liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau, représentant 99.9% en masse de la substance, en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l'état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape A et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide ; et

étape C : introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage, après l'étape B). .

[0020]

Selon la présente invention, un « récipient de stockage de sévoflurane », à savoir un objet à laver (c'est-à-dire, le « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé ci-dessus) est un récipient de stockage de sévoflurane qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent (normalement, la totalité ou pratiquement la totalité du sévoflurane introduit dans le récipient).

[0021]

La présente invention est caractérisée par l'« étape A » décrite ci-dessus, à savoir, l'étape de création d'un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage. En exécutant l'« étape A », il est possible de maintenir en continu la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en contact avec des molécules de sévoflurane, ce qui permet d'effectuer efficacement le lavage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » dans l'étape B.

[0022]

Plus précisément, il a été entrepris de permettre au récipient de stockage de sévoflurane (en particulier, à sa paroi interne) d'avoir une affinité pour les molécules de sévoflurane par l'« étape A », de mettre un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en contact avec la paroi interne du récipient de stockage en un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage dans l'« étape B », et ensuite d'évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage. Il en a résulté qu'il s'est avéré que le lavage pouvait être réalisé à un degré tel que pratiquement aucun du sévoflurane et de « polyéther 1 et polyéther 2 » hydrophobes ne restait (à raison de moins de 1 ppm) dans le récipient lavé. En outre ; même après la réutilisation répétée du récipient de stockage, le sévoflurane, le polyéther 1 et le

polyéther 2 ne se sont pas révélés s'accumuler dans le récipient de stockage (voir les « Exemples » ci-dessous).

[0023]

En outre, les présents inventeurs ont entrepris d'effectuer une étape de lavage correspondant à l'« étape B » tout en plaçant du sévoflurane dans un environnement sévère d'une façon voulue dans le récipient de stockage de manière à convertir de façon forcée une partie du sévoflurane en « polyéther 1 et polyéther 2 » et en stockant dans le récipient de stockage le « sévoflurane contenant les polyéthers dissous à de relativement fortes concentrations dans celui-ci » obtenu. Il en a résulté que les auteurs de la présente invention ont découvert qu'il était possible d'éliminer par lavage non seulement le sévoflurane mais également les « polyéther 1 et polyéther 2 » obtenus en tant que sous-produits, du récipient de stockage de sévoflurane en utilisant un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », jusqu'à une concentration inférieure à la limite de détection de 1 ppm de la chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (FID). En particulier, les auteurs de la présente invention ont découvert qu'il était possible d'utiliser d'une façon particulièrement préférée un « liquide consistant essentiellement en eau » comme le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ». À savoir, les auteurs de la présente invention ont confirmé que le sévoflurane pouvait être évacué à l'extérieur du système à un degré tel qu'aucun du sévoflurane et des « polyéther 1 et polyéther 2 » n'était détectable (à une concentration inférieure à 1 ppm), par lavage d'un récipient de stockage contenant du « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 dissous dans celui-ci » avec un « liquide consistant essentiellement en eau » à plusieurs reprises comme décrit dans les exemples ci-dessous.

[0024]

Le sévoflurane est un éther à chaîne fluorée. Le sévoflurane est également une substance ayant une faible polarité et a donc une faible affinité avec l'eau. Comme décrit dans la littérature de brevet 5, le sévoflurane peut être mélangé avec une quantité minime d'eau, ce qui améliore la stabilité du sévoflurane, ce qui est connu comme un effet spécifique. Cependant, la limite supérieure de la quantité d'eau qui peut être mélangée avec le sévoflurane est d'environ 1 400 ppm. Si la quantité d'eau excède cette concentration, l'eau et le sévoflurane tendent à être fortement répulsifs l'un vis-à-vis de l'autre.

[0025]

De plus, les « polyéther 1 et polyéther 2 » décrits plus haut contiennent plus d'atomes de carbone que le sévoflurane et ont par conséquent des propriétés hydrophobes accentuées. À savoir, chacun des polyéther 1 et polyéther 2 est une substance ayant une plus grande polarité (plus forte hydrophobicité) que le sévoflurane.

[0026]

En général, « l'eau » est un liquide ayant une très forte polarité (permittivité du vide : environ 80) et elle a par conséquent une faible affinité pour les composés organiques (et en particulier les composés ayant une faible polarité et à grand nombre d'atomes de carbone). Pour cette raison, on s'attendait à ce que « l'eau » soit manifestement un liquide de lavage inapproprié pour le lavage du sévoflurane et de ses analogues. Plus précisément, il était admis que lorsque de l'eau était utilisée en tant que liquide de lavage, le sévoflurane et en particulier les « polyéther 1 et polyéther 2 » à plus faible polarité que le sévoflurane restaient sur la paroi interne d'un récipient de stockage.

[0027]

Néanmoins, les auteurs de la présente invention ont découvert que les « analogues de sévoflurane (polyéther 1 et polyéther 2) » restant sur la paroi interne du récipient pouvaient être efficacement éliminés par lavage avec de « l'eau », qui avait été considérée comme un liquide de lavage inapproprié (à un degré tel que les analogues puissent être éliminés par lavage jusqu'à une concentration satisfaisant aux exigences de contrôle de qualité de médicaments). Une telle découverte était inattendue même pour l'homme de métier. Une raison possible de la découverte est que le sévoflurane peut être dissous dans une petite quantité d'eau, le « sévoflurane » restant sous forme de vapeur dans le récipient interagit d'une certaine façon avec « l'eau », ce qui permet à un mélange de sévoflurane et d'eau d'éliminer efficacement par lavage les « polyéthers » sur la paroi interne du récipient. (Après avoir réalisé la présente invention, les inventeurs ont réexaminé les références et ont constaté que le brevet JP n° 3612590 révélait que le « polyéther 1 » formait un mélange azéotropique lorsqu'il était mélangé avec du butanol. De même, le brevet JP n° 5244109 décrit un exemple expérimental dans lequel une composition de composés organiques incluant du « polyéther 1 » était lavée avec de l'eau (Exemple 3) ; toutefois, la concentration du « polyéther 1 » restait inchangée avant et après le lavage avec de l'eau. Ces deux références montrent simplement que le « polyéther 1 » est une substance ayant une très faible affinité pour l'eau).

Il faut noter qu'un « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé (c'est-à-dire un récipient de stockage de sévoflurane ayant été soumis à l'étape d'utilisation) n'est habituellement pas exposé à un « environnement sévère » au cours de l'introduction proprement dite de sévoflurane. On admet par conséquent que le sévoflurane dans un « récipient utilisé » est peu susceptible d'être converti en ses analogues tels que les « polyéther 1 et polyéther 2 » décrits plus haut. Toutefois, étant donné que le sévoflurane est utilisé comme médicament, il faut toujours effectuer un contrôle de qualité pour le scénario le plus défavorable. Plus précisément, il est essentiel d'évacuer complètement le sévoflurane à l'extérieur du récipient de stockage au moment de l'introduction de sévoflurane pour le lot suivant, même dans le cas où le sévoflurane est, pour une raison quelconque, converti en polyéther 1 et polyéther 2. À savoir, le moyen de lavage est indispensable pour éliminer complètement les risques liés au produit sévoflurane et garantir avec certitude la qualité du sévoflurane.

[0028]

Les auteurs de la présente invention ont découvert qu'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » et en particulier un « liquide consistant

essentiellement en eau » pouvait être utilisé de préférence en tant que moyen de lavage, en permettant d'effectuer de façon constante à plusieurs reprises un lavage de récipient, tout en garantissant suffisamment l'assurance de qualité requise pour des produits pharmaceutiques. En conséquence, le fardeau économique lié au lavage traditionnel de récipients de stockage de sévoflurane pouvait être considérablement allégé.

[0029]

Selon la présente invention, l'expression « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » se rapporte à un « liquide monocouche contenant 50 % en masse ou plus d'eau ». Plus précisément, un tel liquide est de préférence soit un « liquide formant une monocouche d'un mélange d'eau et d'un liquide différent de l'eau », soit un « liquide consistant essentiellement en eau ». Un « liquide consistant essentiellement en eau » est particulièrement préférable. À savoir, les auteurs de la présente invention ont découvert que même un « liquide consistant essentiellement en eau » pouvait être utilisé pour le lavage de récipients, de sorte que le lavage peut être effectué jusqu'à un degré comparable au « rinçage avec du sévoflurane ».

[0030]

L'opération de lavage utilisée ici n'est pas particulièrement limitée. Toutefois, il est préférable d'effectuer l'opération par injection directe d'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » sur la paroi interne d'un récipient de stockage en utilisant une buse de pulvérisation. De façon particulièrement préférée, la température du liquide est une température relativement élevée de 60 °C à 90 °C.

[0031]

La présente invention est également caractérisée par l'exécution d'une étape d'introduction d'un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage (étape C) après l'étape B ci-dessus.

[0032]

L'étape C ci-dessus permet à une partie du « liquide contenant de l'eau comme composant principal », utilisé pour le lavage du récipient de stockage de sévoflurane, qui adhère à (reste sur) la paroi interne du récipient, d'être évacuée à l'extérieur du récipient, conjointement avec le gaz de séchage, ce qui sèche la paroi interne du récipient. En outre, de la vapeur de sévoflurane pourrait rester dans la phase gazeuse du récipient de stockage après l'étape B. Toutefois, cette vapeur de sévoflurane peut être complètement évacuée à l'extérieur du récipient par exécution de l'étape C. Cela permet au récipient de stockage d'être qualifié pour le rechargement avec du sévoflurane pour un nouveau lot.

[0033]

Il est possible de produire un « produit pharmaceutique de sévoflurane introduit dans un récipient » en effectuant une étape d'introduction de sévoflurane pour un nouveau lot en utilisant un récipient de stockage de sévoflurane soumis à l'« étape de lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane (la 1re étape) » comprenant les étapes A à C ci-dessus.

[0034]

De plus, dans l'« étape de stockage » subséquente (la 3e étape) il est possible de stocker de façon constante le « produit pharmaceutique » produit.

[0035]

La présente invention est également avantageuse pour les raisons suivantes. Lorsqu'un « rinçage avec du sévoflurane » est effectué sans lavage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », il est nécessaire de remplir un récipient avec du sévoflurane pour un nouveau lot le plus tôt possible (habituellement en l'espace d'un mois) après le « rinçage avec du sévoflurane », du point de vue du contrôle de l'étape. Cela est dû au fait qu'un état dans lequel « une quantité relativement faible de sévoflurane reste dans un récipient de stockage de grande capacité » diffère plus ou moins d'un état dans lequel « un récipient de stockage est rempli avec un volume préétabli de sévoflurane » lors de l'expédition du produit, eu égard à l'environnement, comme mentionné plus haut, et il est préférable de ne pas laisser du sévoflurane rester en un tel état pendant une période inutilement longue.

[0036]

À savoir, si un « rinçage avec du sévoflurane » est effectué, la meilleure façon d'opérer est d'effectuer une étape de remplissage du récipient avec du sévoflurane pour un nouveau lot dès que le rinçage a été effectué, eu égard au contrôle de qualité.

[0037]

Par ailleurs, lorsqu'on effectue un lavage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » selon la présente invention, il n'y a pratiquement pas de sévoflurane ou de sous-produit dans le récipient. En ce cas, même si le récipient est rempli de sévoflurane pour un nouveau lot après que le récipient a été laissé pendant une longue période (par exemple 6 mois) après l'achèvement de l'étape de lavage, il n'y aurait pas de problèmes. Plus précisément, il est également possible de « laver le récipient » et « d'introduire du sévoflurane pour un nouveau lot » à différents instants, ce qui améliore sensiblement le degré de liberté de chaque étape.

[0038]

Comme énoncé plus haut, les auteurs de la présente invention ont découvert qu'il était possible de laver un récipient de stockage de sévoflurane en utilisant un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », ce qui est étonnamment avantageux. Cela a conduit à l'achèvement des inventions de la présente demande.

[0039]

Plus précisément, la présente invention englobe les inventions suivantes.

[0040]

[Invention 1]

Un procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel

le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent,

le procédé comprenant les étapes consistant à :

créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage (étape A) ;

mettre un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l'état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape A et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide (étape B) ; et

introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage, après l'étape B (étape C).

[0041]

[Invention 2]

Le procédé de lavage selon l'invention 1, dans lequel l'état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage dans l'étape A est un état qui est atteint par utilisation de pratiquement la totalité du sévoflurane liquide contenu dans le récipient de stockage dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent et ensuite fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane rester dans la phase gazeuse dans le récipient de stockage.

[0042]

[Invention 3]

Le procédé de lavage selon l'invention 1, dans lequel l'état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage dans l'étape A est un état qui est atteint par utilisation d'une partie du sévoflurane liquide contenu dans le récipient de stockage dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent et ensuite fermeture hermétique du récipient de stockage.

[0043]

[Invention 4]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 3, dans lequel le liquide contenant de l'eau en tant que composant principal est un liquide consistant essentiellement en eau.

[0044]

[Invention 5]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 4, dans lequel, afin de mettre un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane dans l'étape B, on injecte directement le liquide sur la paroi interne du récipient de stockage en utilisant un moyen d'injection de liquide.

[0045]

[Invention 6]

Le procédé de lavage selon l'invention 5, dans lequel la température du liquide contenant de l'eau en tant que composant principal est dans la plage de 60 °C à 90 °C lors de l'injection.

[0046]

[Invention 7]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 6, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est faite d'au moins un matériau choisi dans le groupe constitué par l'acier inoxydable, un revêtement de résine et le verre.

[0047]

[Invention 8]

Le procédé de lavage selon l'invention 7, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est faite d'acier inoxydable.

[0048]

[Invention 9]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 8, dans lequel le gaz de séchage dans l'étape C est de l'air sec à une température de 30 °C à 150 °C.

[0049]

[Invention 10]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 9, dans lequel l'étape C inclut la confirmation que le gaz de séchage évacué du récipient de stockage a un point de rosée à ou inférieur à une température préétablie.

[0050]

[Invention 11]

Un procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel

le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent,

le procédé comprenant les étapes consistant à :

créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage par fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane rester en une phase gazeuse dans le récipient de stockage après utilisation du sévoflurane dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent (étape a) ;

pulvériser directement un liquide consistant essentiellement en eau sur la paroi interne du récipient de stockage en utilisant une buse de pulvérisation de manière à mettre le liquide en contact avec la paroi interne en un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape a et ensuite évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide (étape b) ; et

introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage après l'étape b et confirmer que le point de rosée du gaz de séchage évacué du récipient de stockage est à ou inférieur à une température préétablie (étape c),

par suite de l'exécution des étapes a à c, le sévoflurane et ses composés analogues (polyéther 1 et polyéther 2) représentés par les formules suivantes étant pratiquement indétectables dans le récipient de stockage :

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 1 >

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 2 >

[0051]

[Invention 12]

Le procédé de lavage selon l'invention 11, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est faite d'acier inoxydable, et la température du liquide consistant essentiellement en eau est dans la plage de 60 °C à 90 °C.

[0052]

[Invention 13]

Le procédé de lavage selon l'une quelconque des inventions 1 à 12, dans lequel l'étape B ou l'étape b inclut une étape de lavage du récipient de stockage à l'aide de sévoflurane purifié.

[0053]

[Invention 14]

Un procédé pour la production d'un produit pharmaceutique, qui est du sévoflurane introduit dans un récipient de stockage, le procédé comprenant le remplissage d'un récipient de stockage lavé par le procédé selon l'une quelconque des inventions 1 à 13 avec du sévoflurane pour un nouveau lot.

[0054]

[Invention 15]

Le procédé de lavage selon l'invention 14, dans lequel la composition liquide de sévoflurane introduite dans un récipient de stockage pour un nouveau lot est analysée par chromatographie en phase gazeuse.

[0055]

[Invention 16]

Un produit pharmaceutique de sévoflurane introduit dans un récipient de stockage, qui est produit par le procédé selon l'invention 14 ou 15.

[0056]

[Invention 17]

Un procédé pour le stockage de sévoflurane, comprenant les 1re à 3e étapes suivantes :

la 1re étape du lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane par le procédé selon l'une quelconque des inventions 1 à 13 ;

la 2e étape de remplissage du récipient de stockage avec du sévoflurane pour un nouveau lot après lavage ; et

la 3e étape de stockage du récipient de stockage de sévoflurane après remplissage.

Le tableau 1 illustre la relation entre « un procédé de lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane », un « procédé de production d'un produit pharmaceutique du sévoflurane remplissant un récipient de stockage » et un « procédé de stockage de sévoflurane »

Tableau 1

	L'étape consiste en :	Incluant les étapes
1ère étape	Etape de lavage d'un « récipient de stockage de sevoflurane utilisé » avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ».	A : Créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans un récipient de stockage de sévoflurane utilisé. B : Mettre un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide. C : Introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage.
2ème étape	Etape de remplissage du récipent de stockage de sévoflurane avec du sévoflurane non utilisé, après achèvement de la 1ère étape.	
3ème étape	Etape de stockage du récipient de stockage de sévoflurane rempli avec du sévoflurane	

Invention procédé de lavage = « 1ère étape »

Invention procédé de production = « 1ère étape » + « 2ème étape »

Invention procédé de stockage = « 1ère étape » + « 2ème étape » + « 3ème étape »

EFFETS AVANTAGEUX DE L'INVENTION

[0057]

La présente invention est avantageuse par le fait qu'il est possible de laver un « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé, avec un liquide peu coûteux contenant de l'eau en tant que composant principal. À savoir, le lavage peut être effectué à un degré tel que pratiquement aucun du sévoflurane et de ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) n'est détectable à l'intérieur d'un récipient de stockage.

En outre, selon la présente invention, il est possible d'effectuer séparément l'étape de lavage du récipient de stockage et l'étape subséquente de remplissage du

récipient de stockage avec du sévoflurane, ce qui permet d'augmenter le degré de liberté de chaque étape.

BRÈVE DESCRIPTION DES DESSINS

[0058]

[Figure 1] La figure 1 montre comme exemple un mode de réalisation préféré de l'« étape B » dans la 1re étape.

[Figure 2] La figure 2 représente une vue schématique de la « buse <a> » utilisée dans l'« étape B » dans la 1re étape.

[Figure 3] La figure 3 montre comme exemple un mode de réalisation préféré de l'« étape C » dans la 1re étape.

DESCRIPTION DE MODES DE RÉALISATION

[0059]

La présente invention est décrite en détail ci-dessous. Le cadre de la présente invention n'est pas limité aux descriptions ci-après. En conséquence, diverses modifications peuvent être convenablement apportées dans d'autres modes de réalisation que les modes de réalisation ci-dessus sans s'écarter du cadre et de l'esprit de la présente invention.

This description inclut une partie ou la totalité du contenu tel que divulgué dans la description et/ou les dessins de la demande de brevet japonais n° 2016-215676, qui est un document de priorité de la présente demande. En outre, toutes les publications, telles que des documents de l'état de la technique, des publications de demandes rendues publiques, des publications de brevets et toute autre littérature de brevet, cités ici, sont incorporées ici par référence.

[0060]

Chacune des inventions de la présente demande comprend les 1re à 3e étapes suivantes (voir invention 17).

1re étape : étape du lavage d'un « récipient de stockage de sévoflurane » avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal »

2e étape : étape de remplissage du récipient de stockage avec du sévoflurane pour un nouveau lot après l'achèvement de la 1re étape

3e étape : étape de stockage du récipient de stockage de sévoflurane rempli avec le sévoflurane après la 2e étape.

[0061]

Parmi les inventions de la présente demande, l'« invention procédé de lavage » est définie comme incluant la « 1re étape » décrite plus haut en tant que particularité constitutive. Plus précisément, la « 1re étape » inclut les étapes « A » à « C ».

[0062]

L'« invention procédé de production » est définie comme incluant la « 1re étape » et la « 2e étape » en tant que particularités constitutives.

[0063]

L'« invention procédé de stockage » est définie comme incluant la « 1re étape », la « 2e étape » et la « 3e étape » décrites plus haut en tant que particularités constitutives.

[0064]

Les étapes ci-dessus sont spécifiquement décrites dans l'ordre commençant par la « 1re étape ». Les particularités constitutives et leurs combinaisons dans les modes de réalisation ci-après sont décrites sous forme d'exemples. En conséquence, des particularités constitutives peuvent être ajoutées, omises, remplacées ou modifiées sans s'écarter du cadre et de l'esprit de la présente invention. En outre, la présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation ci-dessous.

[0065]

[1] En ce qui concerne la 1re étape

La 1re étape est une étape du lavage d'un « récipient de stockage de sévoflurane » avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ».

[0066]

[En ce qui concerne le sévoflurane]

Tout produit consistant en sévoflurane largement utilisé comme anesthésique général peut être utilisé en tant que sévoflurane dans la présente invention. Le procédé de synthèse du sévoflurane n'est pas particulièrement limité. On peut cependant utiliser de préférence du sévoflurane produit par l'un quelconque des procédés décrits dans les littératures de brevets 1 à 5.

[0067]

[En ce qui concerne le « récipient de stockage de sévoflurane »]

Selon la présente invention, un « récipient de stockage de sévoflurane » qui est un objet à laver (c'est-à-dire un récipient de stockage de sévoflurane utilisé) est un récipient de stockage de sévoflurane qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, dans lequel au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent a été utilisée.

[0068]

Le sévoflurane est un éther et est donc très volatil. En conséquence, un récipient de stockage doit avoir une structure dans laquelle le sévoflurane peut être hermétiquement stocké. La forme ou le matériau du récipient de stockage ne sont pas particulièrement limités ; toutefois, le corps du récipient est de préférence fait d'un métal tel que l'acier inoxydable. En outre, une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est de préférence faite d'au moins un matériau choisi dans le groupe constitué par l'acier inoxydable (c'est-à-dire un alliage fer-chrome-nickel), un revêtement de résine et le verre. En particulier, un récipient de stockage ayant une paroi interne constituée d'acier inoxydable ou de revêtement de résine est caractérisé par une haute résistance physique et une grande durabilité chimique (résistance à la corrosion), et par conséquent il est approprié pour le stockage de sévoflurane dans des conditions de fermeture hermétique. Un récipient de stockage ayant une paroi interne faite d'acier inoxydable est particulièrement préférable car il a une structure simple et une très grande durabilité. Des exemples particulièrement préférés d'acier inoxydable incluent les produits de type acier inoxydable à base d'austénite, connus sous les dénominations SUS304, SUS316 et SUS316L.

[0069]

Le sévoflurane est sous la forme d'un liquide volatil. Par exemple, sa tension de vapeur est d'environ 0,026 MPa à 25 °C, d'environ 0,041 MPa à 35°C et d'environ 0,061 MPa à 45°C. Lorsqu'on introduit du sévoflurane liquide dans un récipient de stockage rempli avec un gaz inerte (de l'azote par exemple), il est courant d'introduire le liquide dans le récipient et de fermer hermétiquement le récipient, à la suite de quoi une partie du liquide s'évapore progressivement en une phase gazeuse dans le récipient de stockage. En conséquence, l'intérieur du récipient de stockage est dans la plupart des cas légèrement pressurisé si la température ne varie pas. Si la température ambiante s'abaisse sensiblement après le remplissage, l'intérieur du récipient de stockage peut passer à un état de pression négative (inférieure à 1 atmosphère). Il est par conséquent préférable qu'un récipient de stockage de sévoflurane ait une structure résistante à la variation (augmentation ou diminution) de pression interne. Plus précisément, si un récipient de stockage est rempli avec du sévoflurane dans de telles conditions, la pression interne variera d'environ 0,08 MPa à 0,13 MPa. À savoir, un « récipient capable de supporter une pression interne (pression absolue) de 0,17 MPa » serait suffisamment capable de résister à une telle variation de pression, ce qui est préférable. Il n'y a pas de limite supérieure à la résistance à la pression du récipient. Toutefois, l'utilisation d'un « récipient capable

de supporter une pression absolue de 0,3 MPa ou plus » compliquerait la conception et la maintenance. En outre, étant donné que la pression interne d'un récipient de stockage de sévoflurane habituellement n'excède pas 0,3 MPa, dans la plupart des cas il n'est pas nécessaire d'utiliser un récipient de stockage capable de supporter une pression absolue de 0,3 MPa ou plus.

[0070]

Selon la présente invention, l'« étape d'utilisation de sévoflurane » est spécifiquement une étape, par exemple, d'exécution d'une évaluation de qualité du sévoflurane introduit dans un récipient de stockage, de collecte de sévoflurane à partir du récipient de stockage, et de distribution de celui-ci en tant que médicament dans des ampoules en verre ou similaire. Dans cette « étape d'utilisation », on insère de l'extérieur d'un récipient de stockage un tube plongeur pour la collecte de sévoflurane dans la phase liquide de sévoflurane dans le récipient de stockage, et on introduit un gaz inerte (de l'azote par exemple) dans la phase gazeuse du récipient de stockage via un orifice différent, pour la pressurisation, ce qui augmente légèrement la pression à l'intérieur du récipient de stockage. En procédant ainsi, il est possible de recueillir du sévoflurane liquide par le tube plongeur.

[0071]

Dans l'« étape d'utilisation » ci-dessus, il est usuel, mais non nécessaire, de renvoyer un récipient de stockage au fournisseur de sévoflurane après que le récipient de stockage a été pratiquement vidé par suite de l'« utilisation » d'une grande partie du sévoflurane liquide introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent.

[0072]

Le volume interne d'un récipient de stockage de sévoflurane n'est pas particulièrement limité. Le récipient de stockage de sévoflurane peut avoir une taille appropriée pour le transport d'une quantité raisonnable de sévoflurane. Par exemple, on peut utiliser un récipient de stockage ayant un grand volume interne de 100 dm^3 à 10 000 dm^3. Un tel récipient peut avoir un volume interne plus grand ou un volume interne plus petit. Selon la présente invention, un « récipient de stockage de sévoflurane » ayant un volume interne de 300 dm^3 à 1 000 dm^3 est particulièrement préférable.

[0073]

[En ce qui concerne le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal »]

Selon la présente invention, le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », utilisé en tant qu'un agent de lavage peut être un « liquide monocouche contenant 50 % en masse ou plus de 50 % en masse d'eau ». Plus

précisément, il s'agit de préférence soit d'un « liquide formant une seule couche d'un mélange d'eau et d'un liquide différent de l'eau », soit d'un « liquide consistant essentiellement en eau ». Un « liquide consistant essentiellement en eau » est particulièrement préférable.

[0074]

Le « liquide différent de l'eau » utilisé ici est un liquide capable de former un liquide monocouche lorsqu'il est mélangé avec de l'eau (par exemple, l'alcool ou l'acétone). En outre, un liquide ayant une faible affinité pour l'eau mais formant un liquide monocouche lorsqu'il est mélangé en une très petite quantité avec de l'eau peut être utilisé en tant que le « liquide différent de l'eau » dans la présente invention, tant que la composition liquide permet à ce liquide de former un liquide monocouche lorsqu'il et mélangé avec de l'eau.

[0075]

Des exemples du « liquide différent de l'eau » incluent, mais sans être particulièrement limités à ceux-ci, des solvants hydrophiles connus, tels que le méthanol, l'éthanol, le 2-propanol, l'acétone, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, l'éthylèneglycol, la triméthylamine, et la triéthylamine. Si un mélange liquide comprenant « de l'eau et un liquide différent de l'eau » est utilisé, la masse de l'eau peut être de 50 % en masse ou plus, de préférence de 80 % en masse ou plus, et de 90 % en masse ou plus de la masse totale du mélange liquide. On notera que lorsqu'une substance autre que le sévoflurane est mélangée en tant qu'un « liquide différent de l'eau » avec de l'eau de sorte que le mélange est utilisé en tant que solvant de lavage, il est nécessaire d'effectuer l'étape C décrite ci-dessous jusqu'à ce que le « liquide différent de l'eau » ne soit plus détectable. Cela peut causer une charge, car la teneur en le « liquide différent de l'eau » doit être établie comme un élément à tester.

[0076]

En prenant en considération ce qui précède, les auteurs de la présente invention ont découvert que ledit un « liquide consistant essentiellement en eau » pouvait être de préférence utilisé en tant qu'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ». Il est par conséquent particulièrement préférable d'utiliser un « liquide consistant essentiellement en eau » en tant qu'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » dans la 1re étape de la présente invention.

[0077]

Le type d'eau utilisé ici n'est pas particulièrement limité du point de vue technique. Il est possible d'utiliser convenablement l'eau normale du robinet, de

l'eau traitée par échange d'ions, de l'eau distillée, de l'eau traitée par osmose inverse (eau OI), ou similaire. On notera que puisque le sévoflurane est une substance qui est susceptible d'être utilisée en tant que médicament, il est préférable d'utiliser de l'eau contenant le moins d'impuretés. Il est particulièrement préférable d'utiliser de l'eau traitée par échange d'ions ou de l'eau distillée. Dans un mode de réalisation particulièrement préférable, on utilise de l'eau traitée par échange d'ions, ayant une conductivité électrique égale ou inférieure à une valeur préétablie de 1 μS/cm, qui est obtenue en faisant passer l'eau sur une résine échangeuse d'ions.

[0078]

[En ce qui concerne l'étape A]

L'étape A dans la 1re étape est une étape de création d'un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans un récipient de stockage de sévoflurane. Le récipient de stockage qui est un objet à laver est décrit en détail ci-dessus. Une fois effectuée l'étape A, des molécules de sévoflurane sont en permanence mises en contact avec la paroi interne du récipient de stockage, ce qui permet d'obtenir avec certitude les effets de lavage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » dans l'étape suivante (étape B). Si cette étape A n'est pas effectuée et si la paroi interne du récipient est séchée, il devient difficile d'attendre des effets suffisants de lavage, même si l'on effectue le lavage en utilisant un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » dans l'étape suivante (étape B). À savoir, l'étape A joue un rôle important dans la présente invention.

[0079]

Le moyen de création de l'« état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans un récipient de stockage de sévoflurane » dans l'étape A n'est pas particulièrement limité. Ce moyen est expliqué dans les « 1er mode de réalisation » à « 3e mode de réalisation » ci-dessous.

[0080]

(1) 1er mode de réalisation

Dans l'étape A, le « 1er mode de réalisation » correspond à une technique de collecte de presque la totalité du sévoflurane liquide dans une « étape d'utilisation » de sévoflurane introduit dans un récipient de stockage pour un lot précédent et ensuite de fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant de la vapeur de sévoflurane rester en une phase gazeuse dans le récipient de stockage. Plus précisément, lorsque presque la totalité du sévoflurane liquide est utilisée (recueillie) dans l'« étape d'utilisation » du sévoflurane, une grande quantité de vapeur de

sévoflurane reste encore en une phase gazeuse dans le récipient. Par exemple, étant donné que la tension de vapeur du sévoflurane est d'environ 0,026 MPa à 25 °C sous la pression atmosphérique, lorsque presque la totalité du sévoflurane présent en une phase liquide dans un récipient de 500 dm^3 est recueillie, environ 1 kg de sévoflurane devrait rester en une phase gazeuse dans le récipient, à condition que la perte de sévoflurane dans la phase gazeuse soit négligeable.

[0081]

Les auteurs de la présente invention ont découvert que la quantité de « vapeur de sévoflurane en une phase gazeuse » dans l'étape A ne correspondait pas nécessairement à la tension de vapeur saturée. Plus précisément, le sévoflurane peut être présent sous 0,0026 MPa (10 % de tension de vapeur saturée à 25 °C) ou plus, de préférence 0,010 MPa (40 % de tension de vapeur saturée à 25 °C) ou plus, et de façon plus particulièrement préférée sous 0,020 MPa (80 % de tension de vapeur saturée à 25 °C) ou plus dans la phase gazeuse à 25 °C.

[0082]

Habituellement, il est possible de recueillir efficacement du sévoflurane d'un récipient de stockage rempli avec du sévoflurane en insérant un tube plongeur dans une phase liquide de sévoflurane, en pressurisant légèrement l'intérieur du récipient via un orifice différent pour la pressurisation, et en obtenant du sévoflurane liquide par le tube plongeur tout en maintenant la pressurisation. Lorsque du sévoflurane est obtenu de cette façon, même si pratiquement tout le sévoflurane liquide est recueilli, il reste de la vapeur de sévoflurane pratiquement saturée dans le récipient. Cela est dû au fait que le poids spécifique de la vapeur de sévoflurane est beaucoup plus élevé que celui de l'air ou de l'azote et par conséquent de la vapeur de sévoflurane reste en principe dans la partie inférieure (le fond) du récipient de stockage. En conséquence, il est possible de maintenir « du sévoflurane en une quantité correspondant essentiellement à la vapeur de sévoflurane saturée » intact dans le récipient de stockage en fermant immédiatement (en l'espace, par exemple, de 5 minutes et de préférence 1 minute) le tube plongeur après l'étape d'utilisation du sévoflurane, sans ouvrir la partie inférieure du récipient ni introduire de gaz inerte dans le récipient (ou il est également possible de fermer hermétiquement le récipient de stockage immédiatement après avoir retiré le tube plongeur). En effectuant cette opération, il est possible de maintenir avec certitude l'« état dans lequel la quantité de vapeur de sévoflurane correspond à 0,0026 MPa (10 % de tension de vapeur de sévoflurane) à 25 °C est présente » précité.

[0083]

(2) 2^e mode de réalisation

Une autre technique pour l'étape A (le 2e mode de réalisation) est une technique d'utilisation (collecte) d'une partie du sévoflurane dans l'étape d'utilisation de sévoflurane introduit dans un récipient de stockage pour un lot précédent (en d'autres termes, le maintien d'une partie du sévoflurane sous la forme liquide dans le récipient de stockage) et la fermeture hermétique du récipient de stockage. Cette technique permet à du « sévoflurane liquide » de rester dans le récipient de stockage, ce qui conduit à l'établissement d'un équilibre vapeur-liquide. En conséquence, le récipient de stockage peut être rempli avec de la vapeur de sévoflurane saturée.

[0084]

Plus précisément, dans le mode de réalisation ci-dessus, il est possible d'utiliser une technique d'ajustement de la position d'un tube plongeur à insérer dans le sévoflurane liquide, dans l'étape d'utilisation de sévoflurane , de manière à ne pas utiliser (recueillir) une partie de la phase liquide de sévoflurane, une technique d'injection d'un volume préétabli de sévoflurane dans le récipient, d'une façon voulue, en confirmant l'utilisation de sévoflurane liquide dans l'étape d'utilisation de sévoflurane, ou similaire.

[0085]

Dans le « 2e mode de réalisation », tant que le récipient de stockage de sévoflurane est maintenu à une température équivalente à (ou inférieure à) la température dans l'« étape d'utilisation de sévoflurane (étape de collecte) », la phase liquide de sévoflurane est présente de façon constante dans le récipient (c'est-à-dire que l'équilibre vapeur-liquide est établi). Il est par conséquent possible de maintenir un état dans lequel la paroi interne du récipient est en contact avec de la « vapeur saturée » de sévoflurane.

[0086]

(3) 3e mode de réalisation

Comme autre technique pour l'étape A (le 3e mode de réalisation), on peut également utiliser une technique de purge de toute la vapeur de sévoflurane restant dans le récipient de stockage pour une raison quelconque après l'étape d'utilisation pour un lot précédent et ensuite d'apport supplémentaire de sévoflurane depuis l'extérieur du récipient. Toutefois, il n'est pas avantageux dans la pratique de purger le sévoflurane et ensuite d'amener additionnellement du sévoflurane depuis l'extérieur. Comme énoncé plus haut, une grande quantité de sévoflurane est requise pour permettre à un volume préétabli de vapeur de sévoflurane d'être présente en une phase gazeuse dans un récipient de stockage de grande capacité. Cela peut conduire à un

gaspillage de sévoflurane. Pour cette raison, la technique pour le « 3e mode de réalisation » n'est pas la meilleure technique dans la présente invention.

[0087]

L'homme de métier peut convenablement déterminer s'il convient d'effectuer le « 1er mode de réalisation » ou le « 2e mode de réalisation ». Dans le cas du « 2e mode de réalisation », bien qu'il soit nécessaire de permettre à un excès de sévoflurane d'être présent dans le récipient de stockage, il est possible de permettre à de la vapeur de sévoflurane saturée d'être présente de façon constante dans le récipient. Par ailleurs, dans le cas du « 1er mode de réalisation », puisque pratiquement la totalité du sévoflurane liquide est recueillie, la tension de vapeur de sévoflurane dans le récipient est habituellement inférieure à (ou légèrement inférieure à) la tension de vapeur saturée.

[0088]

Toutefois, comme énoncé plus haut, les auteurs de la présente invention ont découvert qu'il était certainement possible de permettre à la paroi interne du récipient de stockage d'avoir une affinité pour le sévoflurane même dans le cas du « 1er mode de réalisation ». Eu égard à la prévention maximale du gaspillage de sévoflurane, le « 1er mode de réalisation » est considéré plus préférable.

[0089]

Lorsque l'étape A est conduite par l'une quelconque des techniques pour les 1er à 3e modes de réalisation, il est préférable de créer un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente en une phase gazeuse dans le récipient dans l'étape A et de maintenir l'état pendant au moins 60 minutes afin de permettre à la paroi interne du récipient d'avoir une affinité pour la vapeur de sévoflurane. Il est en outre préférable de maintenir l'état pendant 24 heures (un jour). Comme il apparaît d'après l'explication ci-dessus, lorsque l'« étape d'utilisation de sévoflurane » est achevée et le récipient est hermétiquement fermé, l'« étape A » est habituellement achevée dans la présente invention. Le récipient de stockage de sévoflurane utilisé est dans cet état renvoyé (expédié) à un fournisseur. Par conséquent, en général, après l'étape d'utilisation de sévoflurane, une exigence de « création d'un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente en une phase gazeuse dans un récipient de stockage de sévoflurane et ensuite de maintien de l'état pendant 1 heure (de préférence 24 heures) » est satisfaite sans effectuer une opération spéciale, tant que le récipient est hermétiquement fermé après l'étape d'utilisation de sévoflurane.

[0090]

[En ce qui concerne l'étape B]

Dans l'étape B, après l'achèvement de l'étape A, un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » est mis en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane alors que de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage et ensuite le liquide est évacué à l'extérieur du conduit d'évacuation du récipient de stockage. Par suite de l'étape B, le sévoflurane dans le récipient de stockage est éliminé du récipient de stockage par lavage avec l'utilisation du liquide. Dans le cas où le sévoflurane contient des « polyéther 1 et polyéther 2 », ces analogues peuvent être évacués avec certitude du récipient de stockage, conjointement avec du sévoflurane. Ceci est, de façon inattendue, avantageux.

[0091]

Dans la présente invention, il est préférable d'effectuer l'étape A de manière à créer un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente en avance dans le récipient de stockage et ensuite d'effectuer l'étape B tout en maintenant un tel état (c'est-à-dire, alors que la paroi interne est en contact avec la vapeur de sévoflurane). En procédant ainsi, il est possible de parvenir à un important rendement de lavage dans l'étape B de la présente invention. Habituellement, une opération spéciale pour effectuer l'étape B n'est pas nécessaire. Il est seulement nécessaire de prévoir un petit orifice (orifice d'entrée) pour l'introduction d'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » après l'étape A dans le récipient de stockage, de prévoir un moyen de dépressurisation différent, et de commencer immédiatement l'introduction du liquide. En conséquence, il devient possible de remplacer l'« état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est en contact avec la paroi interne », réalisé dans l'étape A, par l'« état dans lequel un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal est en contact avec la paroi interne » dans l'étape B d'une façon continue.

[0092]

Lorsqu'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » est mis en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane alors que de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage dans l'étape B de la présente invention, cela signifie que de la vapeur de sévoflurane reste dans le récipient de stockage au début de la mise en contact du liquide avec la paroi interne du récipient de stockage. Il est également préférable que de la vapeur de sévoflurane soit présente dans le récipient ensuite, alors que se poursuit le lavage avec le liquide. En particulier, dans le cas du « 2^{e} mode de réalisation » décrit ci-dessous, la quantité de liquide utilisée peut être réduite, ce qui a pour résultat une diminution de la quantité de sévoflurane évacuée à l'extérieur du système. En conséquence, de la vapeur de

sévoflurane à tendance à rester dans le récipient alors que le liquide est mis en contact avec la paroi interne, ce qui est préférable.

[0093]

Si du sévoflurane liquide reste dans le récipient de stockage lorsqu'est achevée l'étape A précitée (c'est-à-dire, dans le cas de l'étape A dans le 2e mode de réalisation décrit plus haut), du sévoflurane liquide peut être évacué par l'orifice d'évacuation de liquide (conduit d'évacuation) à la partie inférieure du récipient de stockage avant le début de l'étape B. En particulier, lorsque la quantité de sévoflurane liquide restant est importante, l'étape B est commencée après que le sévoflurane liquide est évacué, ce qui est préférable car un gaspillage de sévoflurane peut être évité.

[0094]

Il est habituellement difficile d'« introduire un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » dans l'étape B tout en maintenant le récipient de stockage complètement hermétiquement fermé (en raison d'une augmentation de la pression interne). Il est par conséquent préférable d'appliquer un moyen de dépressurisation sur le récipient de stockage.

[0095]

Comme énoncé plus haut, selon la présente invention, le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » doit être un « liquide monocouche contenant 50 % en masse ou plus d'eau » et de préférence un « liquide consistant essentiellement en eau ». Comme énoncé plus haut, la principale particularité de la présente invention est qu'un récipient de stockage de sévoflurane peut être lavé efficacement même avec l'utilisation d'un « liquide consistant essentiellement en eau ». Cette particularité permet d'éviter la complexité de la gestion/régulation d'un « solvant différent de l'eau » résiduel dans le récipient.

[0096]

L'expression « liquide consistant essentiellement en de l'eau » se rapporte à un liquide composé d'une substance comprenant, par exemple, des molécules d'eau qui représentent 99,9 % en masse de la substance. Comme énoncé plus haut, il est particulièrement préférable d'utiliser de l'eau traitée par échange d'ions ou de l'eau distillée. Avec l'utilisation d'une telle eau, l'exigence que « le liquide soit composé d'une substance comprenant des molécules d'eau qui représentent 99,9 % en masse de la substance » est suffisamment satisfaite.

[0097]

La température du « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » utilisé dans l'étape B n'est pas particulièrement limitée. Il est particulièrement préférable d'utiliser un liquide dans une plage de température de 60 °C à 90 °C pour de l'eau chaude ou très chaude. Si la température est trop basse, des effets de lavage suffisants ne peuvent pas se manifester, ce qui peut conduire à une augmentation de la quantité du liquide nécessaire pour le lavage. Par contre, si la température excède 90 °C, il devient difficile de manipuler le liquide à une température excessivement élevée.

[0098]

Dans l'étape B, il est souhaitable de mettre le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en contact avec l'intégralité de la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane afin d'éliminer par un lavage suffisant les espèces chimiques restant sur la paroi interne du récipient. Une technique à cette fin n'est pas limitée ; toutefois, des techniques représentatives sont décrites dans le 1er mode de réalisation et le 2^{e} mode de réalisation ci-dessous.

[0099]

(1) 1er mode de réalisation

L'étape B du « 1er mode de réalisation » correspond à une technique de remplissage complet d'un récipient de stockage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », si on le préfère, d'agitation du liquide pendant une durée préétablie, et d'évacuation du liquide par le conduit d'évacuation. Cette technique ne requiert pas une opération compliquée et permet à un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » d'entrer avec certitude en contact avec l'intégralité de la paroi interne du récipient de stockage. À savoir, dans ce mode de réalisation, un lavage suffisant peut être effectué par une opération commode. La technique de remplissage intégral d'un récipient de stockage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », d'agitation du liquide pendant une durée préétablie, et d'évacuation du liquide est répétée de préférence au moins 3 fois et de façon plus particulièrement préférée au moins 5 fois.

[0100]

Cette technique requiert le remplissage intégral du récipient de stockage avec le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ». En ce cas, un orifice d'évacuation est habituellement prévu à la partie supérieure du récipient de stockage.

[0101]

Le « 1er mode de réalisation » a pour avantage que le lavage peut être effectué par une opération commode. Par contre, il a pour inconvénient que la quantité du « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » doit être ajustée au volume interne du récipient de stockage afin d'effectuer l'étape B en une fois. En particulier, pour laver, par exemple, un récipient de stockage de grande capacité ayant un volume de 500 dm^3, il faut une grande quantité du « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », ce qui pourrait être économiquement désavantageux.

[0102]

(2) 2e mode de réalisation

L'étape B du « 2e mode de réalisation » correspond à une technique d'injection directe d'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » sur l'intégralité de la paroi interne d'un récipient de stockage par un moyen d'injection de liquide. Des exemples de moyens d'injection de liquide incluent des moyens traditionnels tels qu'une buse de pulvérisation ou une douche. Bien que cette technique requière une certaine opération, c'est une excellente technique car un lavage suffisant peut être effectué, bien que la quantité d'eau utilisée soit sensiblement moindre que celle utilisée dans le 1er mode de réalisation. En outre, comme énoncé plus haut, puisqu'il est possible de réduire la quantité d'eau utilisée dans ce mode de réalisation, de la vapeur de sévoflurane a tendance à rester en une phase gazeuse pendant une longue durée. Même si des « polyéther 1 et polyéther 2 » sont présents, ces substances peuvent être éliminées par un puissant lavage, ce qui est avantageux.

[0103]

Dans le « 2e mode de réalisation », il est particulièrement préférable d'effectuer une opération d'injection du liquide par la buse de pulvérisation pour permettre aux gouttelettes du liquide injecté par la buse de venir frapper directement la paroi interne du récipient tout en changeant progressivement l'angle de la buse, jusqu'à ce que les gouttelettes aient frappé l'intégralité de la paroi interne du récipient.

[0104]

Lorsque de l'« eau » est utilisée en tant que solvant, elle a tendance à former une masse à fortes liaisons hydrogène intermoléculaires. Lorsque la buse injecte le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » à un endroit particulier seul (par exemple, la partie supérieure à l'intérieur du récipient de stockage), les gouttelettes de liquide qui tombent à l'intérieur du récipient forment une ligne à cet endroit particulier et n'arrivent pas à entrer en contact avec l'intégralité de la paroi interne du récipient. Cet échec pourrait être évité en permettant à la buse d'injecter le liquide de manière que les gouttelettes de liquide viennent frapper directement

l'intégralité de la paroi interne du récipient. En conséquence, il est possible de mettre le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en contact avec l'intégralité de la paroi interne du récipient de stockage.

[0105]

Le procédé d'injection de liquide de lavage n'est pas particulièrement limité. Il est possible d'utiliser une gamme étendue de procédés manuels ou automatiques. Cependant, comme énoncé plus haut, il est courant d'utiliser comme récipient de stockage de sévoflurane un récipient fait d'un matériau non transparent, tel que l'acier inoxydable. En ce cas, il est habituellement difficile d'« injecter de l'eau en direction de l'intégralité de la surface interne du récipient tout en observant visuellement l'intérieur du récipient ».

[0106]

En considération de ce qui précède, il est particulièrement préférable de conduire l'étape B dans le « 2^{e} mode de réalisation » en utilisant une « buse de pulvérisation pouvant tourner horizontalement », comme représentée sur la figure 1. La figure 1-1 est une vue en élévation en coupe transversale du récipient de stockage de sévoflurane vu de la direction horizontale. La figure 1-2 est une vue en plan en coupe transversale du même, vu de la face supérieure du récipient de stockage.

[0107]

Une « buse de pulvérisation pouvant tourner horizontalement <a> » est placée au voisinage du centre de l'intérieur du récipient de stockage (par exemple, à la position centrale vue soit de la direction horizontale, soit de la direction verticale). La buse <a> est reliée à une cuve externe, duquel le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » est amené à la buse <a>. La buse <a> fonctionne pour injecter l'eau amenée dans la direction « obliquement vers le haut vers la droite en un angle de 90° par rapport à la buse <a> » et en même temps dans la direction « obliquement vers le bas vers la gauche en un angle de 90° par rapport à la buse <a> ». Par suite de l'injection d'eau dans la direction « obliquement vers le haut vers la droite en un angle de 90° par rapport à la buse <a> », le flux d'eau forme une « région plane 1 ». Par suite de l'injection d'eau dans la direction « obliquement vers le bas vers la gauche en un angle de 90° par rapport à la buse <a> », le flux d'eau forme une « région plane 2 ». La « région plane 1 » et la « région plane 2 » sont jointes par la buse <a> et elles se situent sur un plan (plan unique) perpendiculaire à une droite qui relie l'observateur et la buse <a> sur la figure 1.

[0108]

Sur la figure 1, <b> désigne un orifice d'évacuation (ou conduit d'évacuation) pour l'évacuation du liquide, qui fonctionne également pour la dépressurisation dans le « 2e mode de réalisation ». Par conséquent, l'orifice d'évacuation <b> devrait être ouvert pendant l'injection du liquide.

[0109]

Sur la figure 1-1, <c> et <d> désignent respectivement l'extrémité supérieure et l'extrémité inférieure d'une courbe qui est formée lorsque la « région plane 1 » rencontre la paroi interne du récipient. L'extrémité inférieure <c> recouvre le point central supérieur du récipient de stockage. De même, <e> et <f> désignent respectivement l'extrémité supérieure et l'extrémité inférieure d'une courbe qui est formée lorsque la « région plane 2 » rencontre la paroi interne du récipient. L'extrémité supérieure <e> recouvre le point central du fond du récipient de stockage.

[0110]

La figure 1-1 montre que le liquide de lavage injecté par la buse <a> passe par la « région plane 1 » et la « région plane 2 » et vient frapper directement la courbe s'étendant de <c> à <d> et la courbe s'étendant de <e> à <f>.

[0111]

Ensuite, on fait tourner la buse <a> de 360° dans la direction horizontale à une vitesse de rotation constante, tout en maintenant l'état, montré sur la Figure 1-1, dans lequel de l'eau est injectée simultanément dans la direction « obliquement vers le haut vers la droite en un angle de 90° par rapport à la buse <a> » et dans la direction « obliquement vers le bas vers la gauche en un angle de 90° par rapport à la buse <a> ». Il en résulte qu'une courbe qui correspond à la courbe s'étendant de <c> à <d> et une courbe qui correspond à la courbe s'étendant de <e> à <f> sont formées en continu dans la direction le long de la paroi interne dans le récipient de stockage en une vue de 360 degrés. Plus précisément, il en résulte que le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » pulvérisé vient frapper directement l'intégralité de la paroi interne du récipient. En conséquence, l'intérieur du récipient peut être suffisamment lavé en utilisant le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en une quantité qui est sensiblement moindre que celle utilisée dans le « 1er mode de réalisation ».

[0112]

Il est préférable que la pression d'eau injectée par la buse <a> excède toujours la pression ordinaire, car il est nécessaire de permettre au « liquide » de venir avec certitude frapper directement l'intégralité de la paroi interne du récipient. Pour un récipient de stockage de grande capacité ayant un volume de 500 dm^3, la pression

est de préférence de 0,2 à 1 MPa (pression absolue). La vitesse de rotation horizontale de la buse <a> n'est pas particulièrement limitée ; toutefois, dans un mode de réalisation préférable la rotation est effectuée en un cycle de 0,1 seconde à 10 secondes. On notera que la vitesse de rotation de la buse <a> n'est pas nécessairement déterminante. Tant que le « liquide » est pulvérisé sur l'intégralité de la paroi interne du récipient, la vitesse de rotation n'est pas particulièrement limitée (la rotation de la buse <a> engendre une force motrice de « pression d'injection de liquide »).

[0113]

La buse <a> ayant la fonction ci-dessus d'injection de liquide n'est pas particulièrement limitée. Toutefois, il est préférable d'utiliser une buse disponible dans le commerce, telle que « CERJET (marque déposée) (H. Ikeuchi & Co., Ltd.) ». La figure 2 représente schématiquement une telle buse <a>. Comme représenté sur la figure 2, une fente est formée sur des faces de la buse qui se font vis-à-vis. L'eau amenée est injectée par chaque fente. De l'eau est injectée pour former une « région plane 1 » par une fente, tandis que de l'eau est injectée pour former une « région plane 2 » par l'autre fente (la buse <a> tourne horizontalement pour engendrer une force motrice de « pression d'injection de liquide » dans l'exemple illustré sur la figure 2). L'eau est amenée depuis un réservoir externe. La position, la longueur et la largeur de chaque fente sont déterminées de telle sorte que le liquide est injecté dans les directions désirées. Lorsqu'on utilise la buse <a> ayant la structure représentée sur la figure 2, la largeur des fentes est de préférence de 0,4 mm à 1 mm (et de façon particulièrement préférée de 0,5 à 0,7 mm).

[0114]

En outre, immédiatement après la préparation de la buse de pulvérisation, on utilise un matériau transparent, tel qu'un matériau acrylique, autour d'une bride, de manière à pouvoir contrôler l'intérieur du récipient de l'extérieur, ou on place une caméra de surveillance à l'intérieur du récipient. Ceci parce qu'il est préférable de confirmer que le liquide peut venir frapper l'intégralité de la paroi interne du récipient par la technique figurant dans le « 2^{e} mode de réalisation ». Ainsi, il est possible d'ajuster finement la façon d'injecter le liquide ou la façon de faire tourner la buse de la manière la plus appropriée. Une fois déterminées les conditions optimales de fonctionnement, les conditions de fonctionnement sont validées et reproduites dans les opérations suivantes, ce qui permet d'effectuer un lavage efficace sans contrôler fréquemment l'intérieur du récipient.

[0115]

Lorsqu'on applique le « 2e mode de réalisation », on peut effectuer un procédé pour l'« injection du liquide par un moyen d'injection de liquide » en continu. De même, il est également possible d'utiliser un procédé comprenant la répétition d'une opération d'injection du liquide pendant une durée préétablie (par exemple, 15 secondes), l'attente pendant une durée préétablie (par exemple, 30 secondes), et le redémarrage de l'injection à un moment où la presque totalité du liquide présent sur la paroi interne a été évacuée par le conduit d'évacuation. Pour économiser le liquide de lavage, ce dernier procédé est préférable. Lorsque ce dernier procédé est effectué pour « l'injection du liquide par un moyen d'injection de liquide », le liquide étant divisé, par exemple, en 10 charges, il est possible de laver suffisamment un récipient de 500 dm^3 en utilisant de préférence 30 dm^3 à 500 dm^3 et de façon particulièrement préférée 50 dm^3 à 200 dm^3 d'eau au total.

[0116]

En outre, lorsqu'on effectue l'étape B en utilisant le « liquide consistant essentiellement en eau » dans le « 2e mode de réalisation », la quantité nécessaire du liquide est habituellement de 30 dm^3 à 500 dm^3 et de préférence de 50 dm^3 à 200 dm^3 pour un récipient de 500 dm^3. Comme énoncé plus haut, il est possible d'obtenir d'excellents effets de lavage avec une moindre quantité de liquide de lavage en injectant plusieurs fois le liquide divisé en petites quantités au lieu d'injecter la quantité totale du liquide en une seule fois. Par conséquent, la « quantité d'eau » elle-même n'est pas un facteur déterminant qui constitue la présente invention. Plus précisément, la façon de déterminer la quantité de « liquide consistant essentiellement en eau » et le nombre de fois du lavage dépend du matériau ou de la forme du récipient de stockage, ce qui signifie qu'il existe différentes conditions optimales. L'homme de métier peut optimiser les conditions ci-dessus sur la base de ses connaissances techniques. Il est nécessaire de valider et de respecter les conditions optimisées pour mettre en œuvre la présente invention.

[0117]

Une option pour la validation décrite plus haut est de verser avec précaution un volume préétabli de méthanol (on notera que le sévoflurane et son (polyéther) peut être aisément dissous dans le méthanol) dans un récipient de stockage après avoir effectué l'étape B dans le « 2e mode de réalisation » d'une façon préétablie, de manière à mettre le méthanol en contact avec l'intégralité de la paroi interne du récipient de stockage, de recueillir le liquide de lavage méthanolique par un conduit d'évacuation prévu dans la partie inférieure du récipient de stockage une fois écoulée la durée préétablie, et d'analyser le liquide par chromatographie en phase gazeuse. Plus

précisément, pour un volume interne du récipient de stockage de 100, le volume de méthanol à verser est de préférence de 0,1 à 0,5 (et de façon particulièrement préférée de 0,2 à 0,4). Après l'introduction du méthanol, le liquide de lavage méthanolique (habituellement en une quantité qui représente environ 50 % de la quantité de méthanol introduite) est recueilli en une proportion aussi grande que possible par le conduit d'évacuation après que ce soit écoulée 1 heure, par exemple. Le liquide de lavage méthanolique recueilli peut être analysé par chromatographie en phase gazeuse. Les auteurs de la présente invention ont confirmé qu'après validation des conditions optimales, tant que l'étape B était effectuée dans le strict respect des conditions, le sévoflurane et ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) étaient indétectables à un niveau de la limite de détection (1 ppm) dans les étapes suivantes, comme résultat de la collecte et de l'analyse du liquide de lavage méthanolique.

[0118]

Dans la plupart des cas, il est possible d'« évacuer le liquide de lavage » par un orifice d'évacuation (conduit d'évacuation) de liquide, prévu à la partie inférieure du récipient de stockage indépendamment du fait que l'étape B est effectuée dans le « 1er mode de réalisation » ou le « 2^{e} mode de réalisation ». Dans le cas du « 1er mode de réalisation », il est nécessaire de fermer complètement le conduit d'évacuation tout en injectant le « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal ». En ce cas, la dépressurisation est effectuée par un orifice prévu à la partie supérieure du récipient de stockage. Par contre, dans le cas du « 2^{e} mode de réalisation », le conduit d'évacuation (correspondant à <b> sur la figure 1-1 dans le 2^{e} mode de réalisation) peut être ouvert pendant l'injection du liquide de lavage. En ce cas, le liquide de lavage qui a été mis en contact avec la paroi interne du récipient de stockage est directement évacué par le conduit d'évacuation, qui sert également de moyen de dépressurisation. En outre, afin d'éviter autant que possible une émission de vapeur de sévoflurane, de manière à permettre à de la vapeur de sévoflurane d'être présente pendant une longue durée dans le récipient de stockage, une option consiste à prévoir un orifice de dépressurisation à la partie supérieure du récipient de stockage et ouvrir l'orifice de dépressurisation tout en fermant le conduit d'évacuation pendant l'injection du liquide de lavage. L'homme de métier peut choisir cette option en fonction des besoins.

[0119]

L'étape B est une étape de lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane à l'aide d'un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en tant que solvant de lavage. Toutefois, il est également possible d'effectuer un « lavage avec

un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en combinaison avec un « lavage avec du sévoflurane purifié servant de liquide de lavage (rinçage avec du sévoflurane) » selon les besoins, dans le cadre de la présente invention. Comme énoncé plus haut, il n'y a pas de problème à utiliser un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » (et de façon particulièrement préférée un « liquide consistant essentiellement en eau ») pour le lavage du récipient de stockage lui-même dans l'étape B. L'une des découvertes importantes de la présente invention est que les « polyéther 1 et polyéther 2 » ne seraient pas concentrés dans le récipient de stockage même après exécution du lavage plusieurs fois (pour plusieurs lots). Par conséquent, il n'est habituellement pas nécessaire de combiner un « rinçage avec du sévoflurane » et un lavage avec du sévoflurane.

[0120]

Dans un cas où un « rinçage avec du sévoflurane » est effectué dans l'étape B, l'ordre du « rinçage avec du sévoflurane » dans l'étape B n'est pas particulièrement limité. Cependant, lorsqu'un « rinçage avec du sévoflurane » est effectué après un lavage avec un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », une petite quantité de sévoflurane liquide reste dans un récipient de stockage après le lavage. À cet égard, il est préférable d'effectuer l'étape de remplissage (la 2^{e} étape) dès que possible après le « rinçage avec du sévoflurane » (par exemple, en l'espace d'un mois à la température ambiante).

[0121]

L'étape B et l'étape suivante C (d'introduction d'un gaz de séchage) peuvent être effectuées plusieurs fois en alternance. Si les deux étapes étaient effectuées plusieurs fois en alternance, il en résulterait une complexité des étapes. Les auteurs de la présente invention ont découvert que dans la plupart des cas il n'était pas nécessaire d'effectuer plusieurs fois les deux étapes, car des effets suffisants peuvent être obtenus en effectuant les étapes B et C une seule fois en alternance.

[0122]

[En ce qui concerne l'étape C]

L'étape C est une étape d'introduction d'un gaz de séchage dans le récipient de stockage après l'étape B et d'évacuation à l'extérieur du récipient de stockage du liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage. En effectuant l'étape C, il est possible d'évacuer facilement à l'extérieur du récipient une partie du « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal », utilisé dans l'étape B, qui adhère à (reste sur) la paroi interne du récipient, conjointement avec le gaz de séchage. Cette opération permet à une partie du

« liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage » de s'évaporer de manière à être évacuée à l'extérieur du récipient. Une partie du liquide reste liquide et est directement évacuée à l'extérieur du récipient. En outre, même si une petite quantité de vapeur de sévoflurane reste en une phase gazeuse dans le récipient après l'étape B (on notera que dans de nombreux cas la vapeur de sévoflurane a été pratiquement totalement évacuée à l'extérieur du récipient après l'étape B), la vapeur de sévoflurane est évacuée à l'extérieur du récipient, conjointement avec le gaz de séchage circulant dans l'étape C.

[0123]

À savoir, il est possible de renouveler un récipient de stockage de sévoflurane approprié au remplissage avec du sévoflurane pour le lot suivant dans l'étape C.

[0124]

Comme énoncé plus haut, il est possible d'effectuer de façon répétée les étapes B et C plusieurs fois en alternance. Cependant, dans la plupart des cas, les étapes B et C peuvent être effectuées une seule fois. En outre, il doit évidemment être entendu que si l'étape B est effectuée après l'étape C, l'étape C doit être effectuée de nouveau après l'étape B, pour évacuer à l'extérieur du récipient les composants liquides restant sur la paroi interne du récipient.

[0125]

Comme énoncé plus haut, lorsque du sévoflurane est expédié en tant que produit, dans de nombreux cas on ajoute au sévoflurane une petite quantité d'eau en tant que stabilisant. Il faut noter que la quantité d'« eau ajoutée en tant que stabilisant » doit être strictement ajustée pour le sévoflurane qui est synthétisé et purifié pour le lot suivant. Il est par conséquent très important d'évacuer complétement à l'extérieur du récipient de stockage l'« eau utilisée pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane » dans l'étape C, eu égard à l'assurance de qualité du sévoflurane en tant que médicament.

[0126]

Le type d'un gaz de séchage utilisé dans l'étape C n'est pas particulièrement limité. Toutefois, l'air sec est utilisé de préférence. Il est également possible d'utiliser de l'azote sec ou de l'argon sec, qui a tendance à être chimiquement inactif. Toutefois, il est suffisant d'utiliser de l'air sec peu coûteux dans la présente invention, car le sévoflurane et les analogues de sévoflurane, qui sont présents sous la forme liquide sur la paroi interne, sont complètement évacués à l'extérieur du récipient de stockage dans l'étape B, ce qui est particulièrement préférable.

[0127]

La façon d'obtenir de l'air sec n'est pas particulièrement limitée. Cependant, par exemple, il est commode et préférable de pressuriser de l'air en utilisant du compresseur, de manière à convertir l'humidité en liquide, recueillir la phase gazeuse résiduelle, et faire passer la phase gazeuse dans un « déshumidificateur contenant, en tant que composant actif, un agent de séchage tel qu'une zéolithe ou l'aluminium oxydé », pour une déshumidification plus poussée. La sécheresse d'un gaz de séchage n'est pas particulièrement limitée. Toutefois, si la sécheresse d'un gaz de séchage est supérieure, l'étape C peut être achevée en un temps plus court. En général, le point de rosée d'un gaz de séchage est de préférence –30 °C ou au-dessous et de façon plus particulièrement préférée –40 °C ou au-dessous.

[0128]

Il est possible d'introduire le gaz de séchage à la température ambiante. Cependant, il est préférable d'introduire un gaz de séchage chauffé, pour gagner du temps. Par exemple, le gaz de séchage est introduit à une température de préférence de 30 °C à 150 °C et de façon plus particulièrement préférée de 40 °C à 100 °C.

[0129]

La façon d'introduire un gaz de séchage dans l'étape C n'est pas particulièrement limitée. Cependant, étant donné que le poids spécifique de la vapeur de sévoflurane est supérieur à 1, il est préférable d'introduire un gaz de séchage par la partie supérieure d'un récipient de stockage et d'évacuer le gaz de séchage par la partie inférieure de celui-ci dans l'étape C. Par exemple, dans un cas où un liquide de lavage a été introduit par un orifice d'entrée à la partie supérieure d'un récipient de stockage dans l'étape B, l'orifice d'entrée peut être utilisé comme un orifice d'entrée pour un gaz de séchage dans l'étape C. Il est également possible d'utiliser un orifice d'évacuation (conduit d'évacuation) de liquide, utilisé dans l'étape B comme un orifice d'évacuation de gaz de séchage dans l'étape C.

[0130]

Le débit d'un gaz de séchage dans l'étape C n'est pas particulièrement limité. Cependant, le débit est de préférence de 100 dm^3/minute à 200 dm^3/minute et de façon plus particulièrement préférée de 150 dm^3/minute à 200 dm^3/minute dans un récipient de 500 dm^3.

[0131]

Le temps d'introduction peut varier en fonction des conditions. Cependant, le temps d'introduction est normalement de 60 à 300 minutes lorsqu'un « liquide consistant essentiellement en eau » est utilisé dans l'étape B et de l'air chaud à une température de 30 °C à 150 °C est introduit dans l'étape C.

[0132]

Comme dans le cas de l'étape B, les conditions optimales pour l'étape C varieront en fonction du matériau ou de la forme du récipient. Il est souhaitable pour l'homme de métier d'optimiser et de valider les conditions, sur la base de ses connaissances techniques. Une fois établies les conditions optimales, il est possible d'effectuer sans difficultés l'étape C en conformité avec les conditions établies.

[0133]

L'étape C peut comprendre la détermination du point de rosée d'un gaz de séchage évacué du récipient de stockage après les étapes ci-dessus et de confirmer que le point de rosée est à ou inférieur à une température préétablie (par exemple, –20 °C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de –30 °C ou au-dessous ou –30°C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de –40 °C ou au-dessous). En ce cas, il est possible de déterminer directement le point de rosée d'un gaz de séchage évacué du récipient de stockage lors de l'introduction du gaz de séchage. Il est en outre préférable d'interrompre temporairement l'introduction continue d'un gaz de séchage, de fermer hermétiquement le récipient, d'injecter un gaz comprimé sec dans le récipient, de maintenir le récipient pressurisé pendant une durée préétablie, et de purger le gaz de séchage, en déterminant ainsi le point de rosée du gaz de séchage purgé. Dans ce dernier cas, il est possible de confirmer avec certitude qu'aucune humidité n'est présente en profondeur à l'intérieur de la paroi interne. Même après validation des conditions pour l'étape C, il est préférable de déterminer le point de rosée après l'achèvement de l'étape C pour toutes les charges. Cela est dû au fait que l'étape C est une étape immédiatement avant la « 2^{e} étape » de remplissage d'un récipient avec du sévoflurane pour un nouveau lot.

[0134]

La figure 3 montre un mode de réalisation préférable de l'étape C.

[0135]

[Mode de réalisation particulièrement préférable de la 1re étape]

Il est possible d'effectuer la 1re étape de la présente invention d'une façon particulièrement préférable par un procédé incluant une combinaison d'étapes a à c décrites ci-dessous. Plus précisément, un tel procédé est un procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent, le procédé comprenant les étapes consistant à :

créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage par fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane rester en une phase gazeuse dans le récipient de stockage après utilisation du sévoflurane dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent (étape a) ;

pulvériser directement un liquide consistant essentiellement en eau sur la paroi interne du récipient de stockage en utilisant une buse de pulvérisation de manière à mettre le liquide en contact avec la paroi interne en un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape a et ensuite évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide (étape b) ; et

introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage conjointement avec le gaz de séchage après l'étape b et confirmer que le point de rosée du gaz de séchage évacué du récipient de stockage est à ou inférieur à une température préétablie (étape c).

[0136]

Il résulte des étapes a à c que le sévoflurane et ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) deviennent pratiquement indétectables dans le récipient de stockage.

[0137]

En outre, dans ce mode de réalisation, il est particulièrement préférable qu'une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage soit faite d'acier inoxydable et que la température du « liquide consistant essentiellement en eau » soit dans la plage de 60 °C à 90 °C.

[0138]

Selon la présente invention, l'« état dans lequel du sévoflurane et ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) sont pratiquement indétectables dans le récipient de stockage » a la signification suivante. Lorsqu'un récipient de stockage de sévoflurane lavé par le procédé de lavage de la présente invention est rempli avec du sévoflurane pour un nouveau lot (la 2^e étape) de manière à préparer un produit pharmaceutique, du polyéther 1 et du polyéther 2 provenant du récipient de stockage ne sont pratiquement pas contenus dans le produit. En outre, les teneurs en polyéther 1 et polyéther 2 n'augmentent pratiquement pas après l'utilisation répétée du récipient de stockage de sévoflurane pour une pluralité de lots. En conséquence, les spécifications du produit sévoflurane peuvent être satisfaites de façon constante.

[0139]

Plus précisément, l'état ci-dessus signifie que si l'on attribue aux concentrations de polyéther 1 et polyéther 2 dans le sévoflurane immédiatement avant le remplissage d'un récipient de stockage avec le sévoflurane pour un nouveau lot les valeurs $\alpha 1$ (ppm) et $\alpha 2$ (ppm) et si l'on attribue aux concentrations de polyéther 1 et polyéther 2 dans le sévoflurane immédiatement après le remplissage du récipient de stockage avec le sévoflurane les valeurs $\beta 1$ (ppm) et $\beta 2$ (ppm), les deux valeurs ($\beta 1$-$\alpha 1$) et ($\beta 2$-$\alpha 2$) sont inférieures à 1 ppm. Habituellement, les deux valeurs $\alpha 1$ (ppm) et $\alpha 2$ (ppm) deviennent fréquemment « inférieures à 1 ppm » au cours de la production de sévoflurane. En ce cas, les deux valeurs $\beta 1$ (ppm) et $\beta 2$ (ppm) deviennent « inférieures à 1 ppm ».

Toutefois, une autre option pour confirmer commodément que les polyéther 1 et polyéther 2 sont éliminés consiste à laver l'intérieur d'un récipient de stockage avec un volume préétabli (par exemple, volume interne du récipient : volume de solvant organique = 100 : 0,1 à 0,5) d'un solvant organique capable de dissoudre le sévoflurane (par exemple, méthanol ou oxyde d'éthyle) et déterminer si du polyéther 1 et du polyéther 2 sont détectables dans le liquide de lavage à une limite de détection de 1 ppm pour la chromatographie en phase gazeuse (FID). L'expérience passée montre que si du polyéther 1 et du polyéther 2 sont indétectables de la façon ci-dessus, on peut considérer que l'opération de lavage s'est déroulée de façon satisfaisante (voir les exemples ci-dessous).

[0140]

Une autre option consiste à extraire le liquide de lavage recueilli dans chaque opération de lavage dans l'étape B ou b avec un volume préétabli d'oxyde d'éthyle, de manière à déterminer quantitativement le polyéther 1 et le polyéther 2 comme expliqué dans les exemples ci-dessous. En ce cas, il est possible de confirmer les « effets de lavage de chaque opération de lavage » (voir les exemples ci-dessous).

[0141]

[2] En ce qui concerne la 2^{e} étape

La 2^{e} étape est une étape de remplissage avec du sévoflurane neuf du récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel le sévoflurane et ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) deviennent pratiquement indétectables par suite de la 1re étape. Un produit pharmaceutique de sévoflurane introduit dans un récipient de stockage peut être produit par exécution de la 2^{e} étape, en plus de la 1re étape.

[0142]

Le sévoflurane est sous la forme d'un liquide ayant un point d'ébullition de 58,6 °C. Il peut être introduit dans un récipient comme dans le cas d'une substance

liquide courante. Il est préférable que le sévoflurane contienne de l'eau à une concentration de 206 ppm à 1 400 ppm, comme révélé dans la littérature de brevet 5, de sorte que la stabilité du sévoflurane peut être encore améliorée.

[0143]

Il est préférable d'effectuer la 2e étape, par exemple, en remplaçant préalablement l'air à l'intérieur d'un récipient de stockage par un gaz inerte (par exemple, de l'azote sec) sous la pression atmosphérique et en remplissant le récipient de stockage avec un volume préétabli de sévoflurane pour un nouveau lot. Cette opération permet d'évacuer par un orifice de dépressurisation le gaz inerte présent dans le récipient. Habituellement, après avoir été introduit dans le récipient, le sévoflurane forme progressivement de la vapeur en une phase gazeuse, ce qui engendre une légère pressurisation à l'intérieur du récipient, comme énoncé plus haut.

[0144]

Une autre option consiste à préalablement évacuer l'air d'un récipient de stockage et d'y introduire du sévoflurane, ce qui rentre également dans le cadre de la présente invention.

[0145]

Le produit pharmaceutique produit ainsi obtenu peut être soumis à une analyse par chromatographie en phase gazeuse, par prélèvement d'une petite quantité de sévoflurane introduit dans le récipient (c'est-à-dire « analyse de produit »). Il n'y a pratiquement pas d'impuretés dans le récipient de stockage de sévoflurane après la 1re étape (étapes A à C ou a à c). Après t'achèvement de la 2e étape, le sévoflurane introduit dans le récipient est analysé de nouveau, ce qui permet de confirmer que le lavage a été effectué pour chaque charge et de garantir l'assurance de qualité.

[0146]

En fait, après lavage du récipient à l'aide d'un « solvant consistant essentiellement en eau » selon la présente invention, les analogues du sévoflurane (polyéther 1 et polyéther 2) étaient significativement indétectables au cours de l'« analyse de produit », même après que le récipient avait été utilisé pour de nombreux lots. Cela démontre l'efficacité de la présente invention.

[0147]

[3] En ce qui concerne la 3e étape

La 3e étape est une étape de stockage continu du récipient de stockage de sévoflurane rempli avec du sévoflurane comme décrit dans la 2e étape. En effectuant la 1re étape, la 2e étape et la 3e étape dans cet ordre, du sévoflurane pour un nouveau lot peut être de préférence stocké.

[0148]

Étant donné que le sévoflurane contenu dans le récipient de stockage après les 1re et 2e étapes a une grande stabilité, la température de stockage n'est pas particulièrement limitée. Cependant, compte tenu de l'utilisation du sévoflurane en tant que médicament, il est préférable de stocker le sévoflurane à une basse température inférieure au point d'ébullition (58,6 °C). Le sévoflurane est stocké de préférence à une température de 0 °C à 35 °C et de façon plus particulièrement préférée à une température voisine de la température ambiante (par exemple, de 10 °C à 30 °C).

EXEMPLES

[0149]

La présente invention sera décrite plus en détail ci-dessous à l'aide des exemples qui suivent. Toutefois, la présente invention n'est pas limitée à ces exemples. Il faut noter que dans les exemples, exemples comparatifs et exemples de référence ci-après on a utilisé comme agent de lavage un « liquide consistant essentiellement en eau » (désigné simplement dans certains cas par « eau »). Plus précisément, le liquide est « de l'eau traitée par échange d'ions, ayant une conductivité électrique de 1 μS/cm ou moins ».

[0150]

[Exemple 1]

Dans l'exemple 1, on a traité du sévoflurane dans des conditions plus sévères que les conditions réelles de stockage de sévoflurane, de sorte que du « polyéther » était engendré de façon forcée. Plus précisément, selon la divulgation de la littérature de brevet 5, la teneur en eau était ajustée pour être inférieure à celle du sévoflurane obtenu en tant que produit final (6 ppm). En outre, le sévoflurane a été chauffé à 50 °C en présence d'aluminium oxydé (alumine) servant d'acide de Lewis (c'est-à-dire une substance qui, dans la littérature de brevet 5, est considérée catalyser la dégradation du sévoflurane). En conséquence, une partie du sévoflurane était dégradée en polyéther, entraînant la formation de « sévoflurane contenant du polyéther » dans le système. Il a été tenté de laver avec de l'eau le « sévoflurane contenant du polyéther » obtenu.

[0151]

(1-1) Séchage du sévoflurane (réduction de la teneur en eau)

Du sévoflurane (utilisé comme produit pharmaceutique) (100 cm^3) a été placé dans un erlenmeyer et refroidi jusqu'à 10 °C dans un réfrigérateur. On a ensuite

introduit de la zéolithe de synthèse dans l'erlenmeyer de manière que le rapport pondéral de la zéolithe de synthèse : sévoflurane soit égal à 1:4. On a ensuite laissé reposer l'erlenmeyer au réfrigérateur à 10 °C pendant 2 heures et 30 minutes pour le séchage du sévoflurane (réduction de la teneur en eau). On a ensuite déterminé la teneur en humidité du sévoflurane en utilisant un humidimètre Karl Fischer et on a trouvé qu'elle était égale à 6 ppm.

[0152]

(1-2) Dégradation du sévoflurane (essai intensif)

On a placé de l'alumine (50 mg) dans un flacon ambré de 50 cm^3 à col étroit. On y a ajouté du sévoflurane ayant une teneur en humidité de 6 ppm, préparé en (1-1) (20 cm^3, 29,9 g).

[0153]

On a ensuite fermé avec le bouchon le flacon ambré à col étroit et on a chauffé le flacon à 50 °C pendant 64 heures dans un bain thermostaté. Après le chauffage pendant 64 heures, on a refroidi le flacon dans un réfrigérateur (10 °C) pendant 1 heure.

[0154]

(1-3) Élimination de fluorure d'hydrogène

Étant donné que le sévoflurane obtenu par suite de l'essai intensif en (1-2) contenait du fluorure d'hydrogène (HF), on a effectué un lavage avec de l'eau (réextraction de HF dans la phase aqueuse) pour la facilité de la manipulation. Plus précisément, on a soumis le sévoflurane à un essai intensif et on a introduit de l'eau (15 cm^3) dans une ampoule à décantation en tétrafluoroéthylène, on a agité l'ampoule pendant 1 minute, et on l'a laissée reposer pendant 1 minute, puis on a séparé les liquides. La phase aqueuse a été ensuite recueillie et on a contrôlé le pH à l'aide d'un papier indicateur de pH.

[0155]

Les opérations ci-dessus ont été répétées 3 fois. Les résultats pour les premier, deuxième et troisième tests de pH de la phase aqueuse étaient pH = 1, pH = 4 et pH = 6, respectivement. Il a été jugé que le fluorure d'hydrogène avait été éliminé de la phase organique à la suite du troisième lavage.

[0156]

Par ailleurs, après le troisième lavage avec de l'eau, la composition de la phase organique, analysée par chromatographie en phase gazeuse, s'est révélée être comme suit : sévoflurane : environ 87 % ; polyéther 1 : 8,4 % (84 000 ppm) ; et

polyéther 2 : 4,0 % (40 000 ppm). En outre, on a détecté 190 ppm d'alcool hexafluoro-isopropylique (HFIP).

[0157]

En ce cas, bien que le mécanisme détaillé de la réaction de conversion du sévoflurane en « polyéther 1 » et « polyéther 2 » soit inconnu, la réaction devrait être une série de réactions faisant intervenir un acide de Lewis, comme divulgué dans la littérature de brevet 5 (voir colonne 4).

[0158]

La littérature de brevet 5 révèle que du HFIP (alcool hexafluoro-isopropylique) est également engendré dans la réaction dégradation. Par ailleurs, le HFIP est une substance soluble dans l'eau et est également une « substance amphipathique » à lipophilie. Il est par conséquent considéré qu'une grande partie du HFIP pourrait être libérée dans la phase aqueuse par répétition du lavage avec de l'eau (réextraction) à 3 reprises de la façon ci-dessus, ce qui ne permettrait qu'à une partie du HFIP de rester dans la phase organique et conduirait à la teneur ci-dessus en HFIP (« 190 ppm »).

[0159]

Par ailleurs, la concentration soit de polyéther 1, soit de polyéther 2 dans la phase organique était égale à plus de 100 fois celle de HFIP. Cela suggère que le polyéther 1 et le polyéther 2 sont l'un et l'autre caractérisés par une très grande lipophilie et une très faible affinité pour l'eau, comme décrit ici (ce qui fait qu'il est impossible de traiter le polyéther 1 et le polyéther 2 par réextraction avec de l'eau).

[0160]

(1-4 Lavage du récipient avec de l'eau)

(a) On a recueilli le « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 » préparé en (1-3) ci-dessus (5 cm^3, environ 10 g) et on l'a placé dans un autoclave en acier inoxydable (SUS304) (volume interne : 500 cm^3). Après avoir fermé hermétiquement l'autoclave, on l'a secoué pendant 10 minutes, de sorte que la paroi interne de l'autoclave était intégralement couverte avec le liquide. On a ensuite laissé reposer l'autoclave à la température ambiante pendant 24 heures (cette opération correspond à l'« étape A »). On notera que l'autoclave utilisé ici comporte un orifice d'entrée de liquide de lavage et un orifice de ventilation à son sommet et un orifice d'évacuation d'eau à son fond.

[0161]

(b) On a ouvert l'orifice d'évacuation d'eau de l'autoclave pour évacuer le liquide présent à l'intérieur de l'autoclave. On a ensuite laissé l'orifice ouvert pendant 1 minute pour l'évacuation du liquide.

[0162]

(c) On a fermé l'orifice d'évacuation d'eau et on a ensuite introduit 12,5 cm^3 d'eau chauffée à 80 °C. On a ensuite fermé hermétiquement le récipient de stockage. On a secoué l'autoclave pendant 10 minutes, de sorte que l'eau introduite a été mise en contact avec l'intégralité de la paroi interne de l'autoclave (« le premier lavage avec de l'eau »).

[0163]

Ensuite, on a ouvert l'orifice d'évacuation d'eau de l'autoclave afin d'évacuer le liquide présent à l'intérieur de l'autoclave. On a ensuite laissé ouvert l'orifice pendant 1 minute pour l'évacuation du liquide.

[0164]

Comme indiqué plus haut, la quantité totale de liquide évacué a été recueillie, refroidie avec de la glace, mélangée avec 0,5 cm^3 d'oxyde d'éthyle, et bien secouée. En conséquence, le composant lipophile a été extrait. On a ensuite analysé par chromatographie en phase gazeuse (FID) la solution d'oxyde d'éthyle (désignée par « la composition de liquide de lavage du premier lavage avec de l'eau »). Il en a résulté que les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 », sur la base de l'aire de pic totale incluant le pic d'oxyde d'éthyle étaient de 65 ppm et 76 ppm, respectivement (bien que le pic de sévoflurane ait été également détecté, il n'a pas été déterminé quantitativement, car la majeure partie du sévoflurane s'était évaporée pendant le lavage avec de l'eau à 80 °C).

[0165]

(d) On a ensuite soumis l'autoclave traité en (c) ci-dessus au « deuxième lavage avec de l'eau » en utilisant 12,5 cm^3 d'eau (à 80 °C) de la façon décrite en (c). Après extraction dans de l'oxyde d'éthyle, on a déterminé la composition par chromatographie en phase gazeuse (FID). En conséquence, « la composition du liquide de lavage du deuxième lavage avec de l'eau » s'est révélée comprendre du « polyéther 1 » à 8 ppm et du « polyéther 2 » à 13 ppm.

[0166]

(e) On a ensuite soumis l'autoclave traité en (d) ci-dessus au « deuxième lavage avec de l'eau » en utilisant 12,5 cm^3 d'eau (à 80 °C) de la façon décrite en (d). Après extraction dans de l'oxyde d'éthyle, on a déterminé la composition par chromatographie en phase gazeuse (FID). En conséquence, « la composition du

liquide de lavage du troisième lavage avec de l'eau » s'est révélée comprendre du « polyéther 1 » à 1 ppm et du « polyéther 2 » à 2 ppm.

[0167]

On a ensuite effectué de la façon décrite ci-dessus « le quatrième lavage avec de l'eau (à 80 °C) », « le cinquième lavage avec de l'eau (à 80 °C) » et « le sixième lavage avec de l'eau (à 80 °C) ». La composition du liquide de lavage a été déterminée après chaque lavage. Ni le « polyéther 1 », ni le « polyéther 2 » n'étaient détectables (moins de 1 ppm). À savoir, il s'est révélé qu'il était possible d'évacuer efficacement « le polyéther 1 et le polyéther 2 » conjointement avec l'eau s'écoulant à l'extérieur du système en effectuant de façon répétée un lavage avec de l'eau, tout en empêchant leur adhésion à la surface interne du récipient de stockage.

[0168]

(1-5 Lavage du récipient avec du méthanol)

Pour la confirmation, on a introduit 2,5 cm^3 de méthanol glacé dans l'autoclave après (1-4) ci-dessus, et on a effectué le lavage de la façon décrite plus haut. Le liquide de lavage méthanolique a été évacué par le conduit d'évacuation et on a soumis le méthanol à une analyse par chromatographie en phase gazeuse. En conséquence, aucun du « sévoflurane », du « polyéther 1 » et du « polyéther 2 » n'était détectable.

[0169]

À savoir, il a été confirmé qu'il était possible de laver le récipient de stockage de sévoflurane à un degré suffisant en effectuant un « lavage avec de l'eau » en (1-4) sans effectuer de « lavage avec du méthanol » en (1-5).

[0170]

Comme énoncé plus haut, du polyéther 1 et du polyéther 2 ont été engendrés de façon forcée par traitement de sévoflurane dans des conditions plus sévères que les conditions réelles, et le « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 » a été soumis à un lavage avec de l'eau dans l'exemple 1. Il en a résulté que, bien que « du polyéther 1 et du polyéther 2 » aient été détectés dans le « liquide de lavage du troisième lavage avec de l'eau », les concentrations de « polyéther 1 et polyéther 2 » diminuaient à mesure que le lavage était répété. Après « le quatrième lavage avec de l'eau », les « polyéther 1 et polyéther 2 » étaient indétectables. À savoir, les résultats suggèrent que même si les « polyéther 1 et polyéther 2 » qui ont une faible affinité pour l'eau sont engendrés, leur concentration peut être réduite jusqu'à un niveau qui est pharmaceutiquement sans danger par l'utilisation de « liquide consistant essentiellement en eau », ce qui n'était pas prévisible dans le passé.

[0171]

[Exemple 2]

(Étape A)

On a pressurisé en utilisant de l'azote sec un volume préétabli (500 dm^3) d'un produit sévoflurane introduit dans un récipient de stockage en acier inoxydable (SUS304) (volume interne : 500 dm^3) (c'est-à-dire un produit sévoflurane introduit dans le récipient pour un lot précédent) et on l'a recueilli par un tube plongeur. Lorsqu'il a été constaté qu'on ne pouvait plus recueillir de liquide, on a immédiatement fermé à la fois l'orifice d'arrivée d'azote gazeux et l'orifice d'entrée du tube plongeur.

Cela a conduit à un état dans lequel de la vapeur de sévoflurane était présente essentiellement sous sa tension de vapeur saturée dans le récipient de stockage. Cet état a été maintenu à la température ambiante pendant une semaine.

[0172]

(Étape B)

On a fixé une « buse de pulvérisation pouvant tourner horizontalement <a> » au « récipient de stockage dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane était présente » traité dans l'étape A, comme représenté sur la figure 1, puis on a injecté de l'eau. La largeur de la fente d'injection d'eau de la buse de pulvérisation <a> (voir Figure 2) était conçue pour être d'environ 0,6 mm. La pression de l'eau injectée par la buse de pulvérisation était fixée à 0,4 MPa (pression absolue) et le débit de l'eau était fixé à 13,6 dm^3/minute. La buse de pulvérisation <a> est capable de tourner horizontalement lorsque la pression d'eau est appliquée. Sa vitesse de rotation était donc de 30 à 40 tours/min (0,50 à 0,67 rotation/seconde) dans les conditions ci-dessus. La température de l'eau (c'est-à-dire la température de l'eau dans un réservoir d'eau raccordé à la buse de pulvérisation <a> en la position adjacente au récipient de stockage) était fixée à 80 °C.

[0173]

Le conduit d'évacuation <b> prévu à la partie inférieure du récipient de stockage était maintenu ouvert depuis le début de l'étape B, de sorte que l'injection d'eau et l'évacuation d'eau étaient effectuées à travers celui-ci. L'injection d'eau a été d'abord effectuée pendant 3 minutes et on a ensuite laissé reposer le récipient de stockage pendant 60 secondes. On a ensuite répété 10 fois l'opération de « lavage pendant 15 secondes et laisser reposer le récipient de stockage pendant 30 secondes ». Il a résulté de l'opération que l'injection d'eau était effectuée pendant 330 secondes au total. Le volume total d'eau injectée pendant 330 secondes était de 75 dm^3.

[0174]

(Étape C)

Après l'étape B, le récipient de stockage a été soumis à l'étape C dans le mode de réalisation montré sur la figure 2. Plus précisément, l'étape C a été effectuée d'une façon telle qu'un gaz de séchage a été introduit par la partie supérieure et évacué par le conduit d'évacuation prévu à la partie inférieure.

[0175]

Le gaz de séchage utilisé ici était de « l'air sec ayant un point de rosée de –40 °C ou au-dessous (–40 °C à –50 °C) ». Le gaz de séchage était chauffé avec un dispositif de chauffage, de manière à régler la température du gaz de séchage (immédiatement avant son introduction dans le récipient de stockage) à une température de 60 °C à 80 °C. Le débit du gaz de séchage à introduire était réglé à 170 dm^3/minute. Le gaz de séchage était en continu introduit dans le/évacué du récipient de stockage pendant 2 heures et 40 minutes.

[0176]

Après l'écoulement de 2 heures et 40 minutes, on a interrompu l'introduction du gaz de séchage et on a fermé à la fois l'orifice d'entrée et le conduit d'évacuation. On a ensuite introduit de l'air sec pour augmenter la pression à l'intérieur du récipient de stockage à 0,07 MPa. Lorsque le gaz pressurisé à l'intérieur du récipient de stockage a été évacué (purgé), on a mesuré le point de rosée du gaz et il s'est révélé être de –30 °C, ce qui confirme que l'eau utilisée comme liquide de lavage avait été entièrement retirée.

[0177]

(Rechargement et analyse)

Après avoir effectué la mesure du point de rosée, on a rempli le récipient de stockage avec du sévoflurane pour un nouveau lot. Après remplissage, on a recueilli le sévoflurane du récipient de stockage, puis on l'a analysé. On a constaté que le sévoflurane satisfaisait à tous les standards d'analyse.

[0178]

[Exemple 3]

On a répété les opérations de l'essai dans l'exemple 2, mis à part qu'on a répété l'opération décrite dans « rechargement et analyse » en utilisant les mêmes dispositifs (le récipient de stockage de sévoflurane de 500 dm^3 (SUS304), la buse de pulvérisation rotative, etc.).

[0179]

Après avoir effectué les opérations correspondant aux étapes A à C, on a refroidi le récipient jusqu'à la température ambiante. On a ensuite ouvert le couvercle du récipient et on a appliqué directement 1,5 dm^3 de méthanol (température ambiante) sur l'intégralité de la paroi interne du récipient, au lieu d'effectuer « le rechargement et l'analyse » décrits dans l'exemple 2. On a ensuite recueilli et analysé le liquide de lavage qui était évacué par le conduit d'évacuation.

[0180]

Il en a résulté que les concentrations de « polyéther 1 et polyéther 2 » étaient inférieures à la limite de détection (1 ppm). À savoir, lorsqu'un lavage supplémentaire avec du méthanol était effectué après les opérations correspondant aux étapes A à C pour confirmation, « le polyéther 1 et le polyéther 2 » étaient indétectables. L'efficacité du lavage dans les étapes A à C était donc démontrée avec certitude.

[0181]

[Exemple 4]

Après avoir effectué les opérations de lavages (étapes A à C) dans l'exemple 2, on a rempli le récipient de stockage de sévoflurane avec du sévoflurane (500 dm^3) pour un nouveau lot. Ensuite, une fois achevée une étape d'utilisation (collecte) du sévoflurane, on a soumis le récipient de stockage aux étapes A à C par le moyen utilisé dans l'exemple 2. On a répété la série de ces opérations en utilisant le même récipient pour 20 lots.

[0182]

Au cours de la répétition des opérations ci-dessus, lorsque le récipient de stockage était rempli avec du sévoflurane pour un nouveau lot une fois effectuée l'étape de lavage, « le polyéther 1 et le polyéther 2 » n'étaient jamais détectables en tant qu'analogues, à la suite de l'analyse du produit après remplissage. On a constaté que tous les standards de qualité du sévoflurane étaient satisfaits. À savoir, il a été démontré que l'assurance de qualité du sévoflurane pouvait être atteinte avec certitude par le procédé de lavage de la présente invention.

[0183]

[Exemple de référence 1]

On a rempli avec de l'azote sec un autoclave de 1 dm^3 (SUS304) utilisé comme un récipient de stockage de sévoflurane. On y a introduit du sévoflurane liquide (à savoir, un produit sévoflurane contenant 400 ppm d'eau) (30 g). L'autoclave a été fermé hermétiquement et stocké à la température ambiante pendant

1 mois. On a ensuite mesuré la teneur en humidité en utilisant un humidimètre Karl Fischer. La teneur en humidité s'est révélée être de 360 ppm. Le sévoflurane liquide a été stocké pendant encore un mois dans l'autoclave de la même façon. On a ensuite mesuré de nouveau la teneur en humidité. La teneur en humidité s'est avérée être de 350 ppm.

[0184]

Comme décrit plus haut, lorsqu'une petite quantité de sévoflurane est stockée avec une grande quantité d'un gaz de séchage dans un récipient de stockage de grande capacité, la teneur en humidité dans la phase liquide peut diminuer en fonction du temps, bien que la raison ne soit pas claire. En fait, la teneur en eau habituellement ne diminue pas sensiblement comme dans le cas de « l'exemple 1 ». Toutefois, si une petite quantité de sévoflurane reste au fond d'un récipient de stockage une fois achevée l'étape d'utilisation (collecte) du sévoflurane, ce sévoflurane pourrait se comporter différemment du « sévoflurane » usuel introduit dans un récipient de stockage. Compte tenu de cela, les données obtenues ci-dessus suggèrent qu'il est vivement requis d'effectuer soigneusement le lavage du récipient de stockage pour parvenir avec certitude à l'assurance de qualité du sévoflurane.

[0185]

[Exemple de référence 2]

On a préparé du « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 » conformément aux procédures et quantités indiquées en (1-1) à (1-3) de l'« exemple 1 ». On a ensuite effectué un « rinçage avec du sévoflurane » au lieu de (1-4).

[0186]

Plus précisément, on a effectué les procédures de (a) et (b) en (1-4) de l'« exemple 1 » comme dans l'exemple 1. On a ensuite effectué 3 fois le lavage en utilisant 12,5 cm^3 d'un « produit sévoflurane » (température ambiante) au lieu d'utiliser 12,5 cm^3 d'eau en (c) en (1-4) de l'« exemple 1 ». Le liquide de lavage sévoflurane résultant a été évacué par le conduit d'évacuation et on a soumis le liquide de lavage sévoflurane à une analyse par chromatographie en phase gazeuse. Il en a résulté que les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 » dans le sévoflurane évacué par le conduit d'évacuation étaient de 4 ppm et 5 ppm, respectivement, pour la première mesure. La concentration de « polyéther 2 » dans le sévoflurane évacué pour la deuxième mesure était de 1 ppm, tandis que le « polyéther 1 » était indétectable. Ni le « polyéther 1 », ni le « polyéther 2 » n'étaient détectables dans le sévoflurane évacué pour la troisième mesure.

[0187]

Comme énoncé plus haut, il a été confirmé qu'il était possible d'éliminer suffisamment par lavage « le polyéther 1 et le polyéther 2 » en utilisant comme liquide de lavage du coûteux sévoflurane, en raison de la lipophilie du sévoflurane.

[0188]

[Exemple de référence 3]

On a procédé comme dans l'exemple 1, mis à part que les procédures de (a) et (b) en (1-4) ont été modifiées comme décrit ci-dessous.

[0189]

Plus précisément, on a introduit du « sévoflurane contenant du polyéther » dans un autoclave de 500 cm^3 et on l'a bien mis en contact avec la paroi interne de l'autoclave. On a ensuite ouvert immédiatement l'orifice d'évacuation de l'autoclave afin d'évacuer le liquide contenu dans celui-ci sans effectuer la procédure consistant à « laisser reposer l'autoclave pendant 24 heures » (a) en (1-4) (étape A). On a ensuite laissé ouvert le couvercle de l'autoclave et on l'a abandonné à la température ambiante pendant 3 jours. En conséquence, le sévoflurane dans l'échantillon s'est évaporé, et par conséquent, la paroi interne du récipient a été séchée.

[0190]

On a ensuite effectué le premier lavage avec de l'eau de la façon décrite plus haut, suivi d'un refroidissement avec de la glace et d'une extraction avec de l'oxyde d'éthyle. Il en a résulté que les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 » étaient de 7 ppm et 12 ppm, respectivement. À la suite du deuxième lavage avec de l'eau, les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 » étaient de 5 ppm et 9 ppm, respectivement. Il a résulté du troisième lavage avec de l'eau que les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 » étaient de 3 ppm et 7 ppm, respectivement.

[0191]

Lorsque l'intérieur du récipient de stockage était séché sans exécution de l'étape A comme décrit plus haut, il devenait parfois difficile d'éliminer le polyéther même en effectuant un lavage avec de l'eau.

[0192]

[Exemple comparatif 1]

On a préparé du « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 » conformément aux procédures et quantités indiquées en (1-1) à (1-3) de l'« Exemple 1 ». On a ensuite mis du « sévoflurane contenant du polyéther 1 et du polyéther 2 » bien en contact avec la paroi interne du récipient dans l'opération

correspondant à (1-4) de l'« Exemple 1 ». On a ensuite effectué un « lavage du récipient avec de l'acétone » au lieu d'un « lavage avec de l'eau ».

[0193]

Plus précisément, on a effectué comme dans l'exemple 1 les procédures de (a) et (b) en (1-4) de l'« Exemple 1 ». On a ensuite effectué 3 fois le lavage en utilisant 12,5 cm^3 d'acétone (température ambiante) au lieu d'utiliser 12,5 cm^3 d'eau en (c) en (1-4) de l'« Exemple 1 ». Le liquide de lavage acétone résultant a été évacué par le conduit d'évacuation et on a soumis le liquide de lavage acétone à une analyse par chromatographie en phase gazeuse. Il en a résulté que les concentrations de « polyéther 1 » et « polyéther 2 » dans l'acétone évacuée par le conduit d'évacuation étaient de 3 ppm et 2 ppm, respectivement, pour la deuxième mesure. Ni le « polyéther 1 » ni le « polyéther 2 » n'étaient détectables dans l'acétone évacuée pour la troisième mesure.

[0194]

On a ensuite laissé circuler de l'air sec à une température de 60 °C à 80 °C dans le récipient de stockage pendant 60 minutes. Ensuite, on a introduit de nouveau 3 cm^3 d'un produit sévoflurane dans le récipient de stockage et on les a bien mis en contact avec la surface interne du récipient de stockage. On a soumis le sévoflurane à une analyse par chromatographie en phase gazeuse.

[0195]

Il en a résulté que le pic d'une petite quantité d'acétone était détecté, tandis que « le polyéther 1 et le polyéther 2 » étaient indétectables.

[0196]

En utilisant de l'acétone en tant que liquide de lavage comme décrit plus haut, il serait particulièrement difficile d'éliminer l'acétone, bien que l'élimination des « polyéther 1 et polyéther 2 » soit possible. Cela montre qu'un lavage avec de l'acétone pourrait ne pas être toujours un moyen de lavage efficace.

APPLICABILITÉ INDUSTRIELLE

[0197]

Selon la présente invention, il est possible de laver efficacement un « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé, avec un liquide peu coûteux contenant de l'eau en tant que composant principal. Plus précisément, le lavage peut être effectué à un degré tel que pratiquement aucun du sévoflurane et de ses analogues (polyéther 1 et polyéther 2) ne sont détectables à l'intérieur d'un récipient de stockage.

De plus, selon la présente invention, il est possible d'effectuer séparément l'étape de lavage du récipient de stockage et l'étape subséquente de remplissage du récipient de stockage avec du sévoflurane, ce qui permet d'accroître le degré de liberté de chaque étape.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane, dans lequel le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent,

le procédé comprenant les étapes consistant à :

étape A : créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage par fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane demeurer dans la phase gazeuse dans le récipient de stockage après utilisation du sévoflurane dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent et ensuite;

étape B : mettre un liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau, représentant 99.9% en masse de la substance, en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l'état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape A et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide ; et

étape C : introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage, après l'étape B).

2. Procédé de lavage selon la revendication 1, dans lequel le liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau est un liquide consistant en de l'eau.

3. Procédé de lavage selon l'une des revendications 1 et 2, dans lequel, afin de mettre un liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane dans l'étape B, on injecte directement le liquide sur la paroi interne du récipient de stockage en utilisant un moyen d'injection de liquide.

4. Procédé de lavage selon la revendication 3, dans lequel la température du liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau, représentant 99.9% en masse de la substance,varie de 60 °C à 90 °C lors de l'injection.

5. Procédé de lavage selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est réalisée en au moins un matériau choisi dans le groupe constitué par l'acier inoxydable, un revêtement de résine et le verre.

6. Procédé de lavage selon la revendication 5, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est en acier inoxydable.

7. Procédé de lavage selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le gaz de séchage dans l'étape C est de l'air sec à une température de 30 °C à 150 °C.

8. Procédé de lavage selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel l'étape C inclut la confirmation que le gaz de séchage évacué du récipient de stockage a un point de rosée à, ou inférieur à -20°C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de -30°C ou au-dessous ou -30°C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de -40°C ou au-dessous.

9. Procédé pour le lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane selon la revendication 1, dans lequel

le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent,

le procédé comprenant les étapes consistant à :

étape a : créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage par fermeture hermétique du récipient de stockage tout en laissant au moins une partie de la vapeur de sévoflurane rester en une phase gazeuse dans le récipient de stockage après utilisation du sévoflurane dans l'étape d'utilisation du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent;

étape b : pulvériser directement un liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau représentant 99.9% en masse de la substance sur la paroi interne du récipient de stockage en utilisant une buse de pulvérisation de manière à mettre le liquide en contact avec la paroi interne en un état dans lequel de la vapeur

de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage après l'étape a et ensuite évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide; et

étape c : introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage après l'étape b et confirmer que le point de rosée du gaz de séchage évacué du récipient de stockage est à ou inférieur à -20°C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de -30°C ou au-dessous ou -30°C lorsqu'on utilise un gaz de séchage ayant un point de rosée de -40°C ou au-dessous (),

par suite de l'exécution des étapes a à c, le sévoflurane et ses composés analogues, polyéther 1 et polyéther 2, représentés par les formules suivantes étant pratiquement indétectables dans le récipient de stockage :

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 1 >

$(CF_3)_2CHO\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CH(CF_3)_2$ < Polyéther 2 >

10. Procédé de lavage selon la revendication 9, dans lequel une partie ou la totalité de la paroi interne du récipient de stockage est faite d'acier inoxydable, et la température du liquide composé d'une substance comprenant des molécules d'eau varie de 60 °C à 90 °C.

11. Procédé de lavage selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel l'étape B ou l'étape b inclut une étape de lavage du récipient de stockage à l'aide de sévoflurane purifié.

12. Procédé pour la production d'un produit pharmaceutique, qui est du sévoflurane introduit dans un récipient de stockage, le procédé comprenant le remplissage d'un récipient de stockage lavé par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 avec du sévoflurane pour un nouveau lot.

13. Procédé de lavage selon la revendication 12, dans lequel la composition liquide de sévoflurane introduite dans un récipient de stockage pour un nouveau lot est analysée par chromatographie en phase gazeuse.

14. Procédé pour le stockage de sévoflurane, comprenant les 1re à 3e étapes suivantes :

la 1re étape du lavage d'un récipient de stockage de sévoflurane par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ;

la 2e étape de remplissage du récipient de stockage avec du sévoflurane pour un nouveau lot après lavage ; et

la 3e étape de stockage du récipient de stockage de sévoflurane après remplissage.

Fig. 1

Fig. 1-1

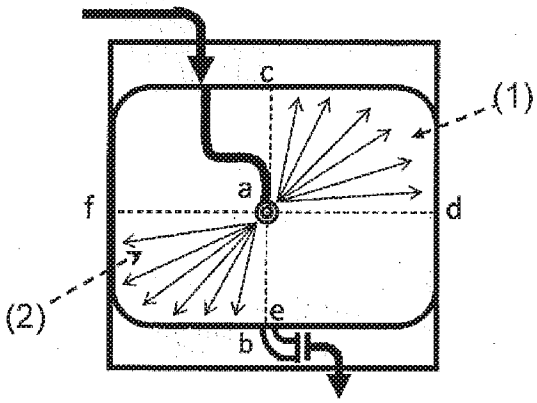


Fig. 1-2

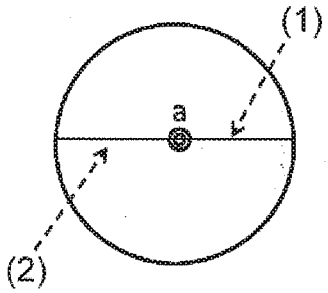


Fig. 2

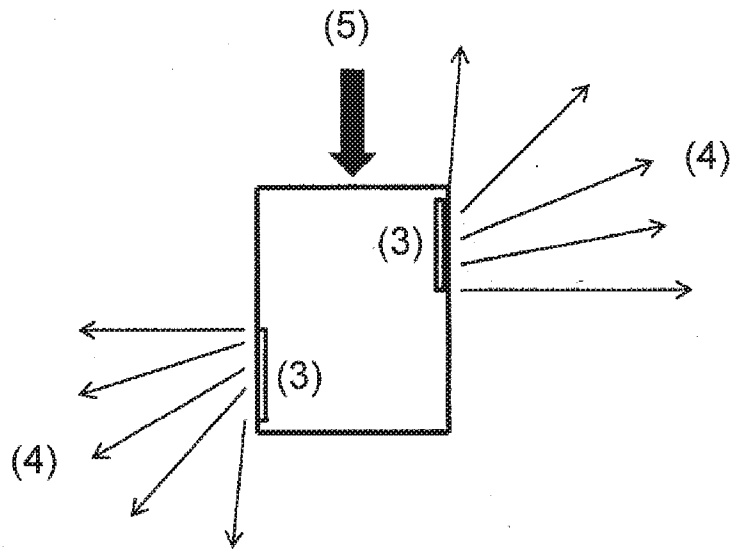
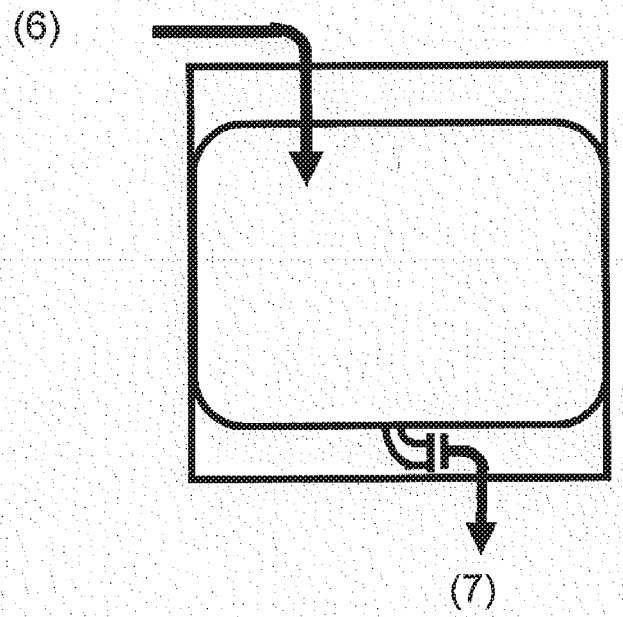


Fig. 3



BE2016/5954

ABRÉGÉ DESCRIPTIF

PROCÉDÉ POUR LE LAVAGE DE RÉCIPIENT DE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE ET PROCÉDÉ POUR LE STOCKAGE DE SÉVOFLURANE

Un objectif de la présente invention est de fournir un procédé pour le lavage efficace d'un « récipient de stockage de sévoflurane » utilisé, sans utilisation de coûteux sévoflurane en tant que liquide de lavage. Cet objectif est atteint par utilisation du procédé de lavage comprenant les étapes consistant à : créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage (étape A) ; mettre un « liquide contenant de l'eau en tant que composant principal » en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l'état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide après l'étape A (étape B) ; et introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage après l'étape B (étape C).

Numero de la demande nationale

BO 11409
BE 201605954

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
X	US 2009/275785 A1 (JONES BARRY [US] ET AL) 5 novembre 2009 (2009-11-05) * abrégé * * alinéa [0008] * * alinéa [0015] - alinéa [0017] * * alinéa [0020] - alinéa [0023] * * alinéa [0042] - alinéa [0053] * * revendications * -----	1-17	INV. B08B9/08 B08B9/093 C07C41/00
X,D	US 4 250 334 A (COON CLIFFORD L [US] ET AL) 10 février 1981 (1981-02-10)	16	
A	* abrégé * * colonne 1, ligne 43 - colonne 2, ligne 3 * * colonne 2, ligne 60 - colonne 3, ligne 7 * -----	1,11,14,15,17	
X	WO 02/22195 A2 (BAXTER INT [US]) 21 mars 2002 (2002-03-21)	16	
A	* abrégé * * page 1, ligne 5 - page 3, ligne 2 * * page 6, ligne 25 - ligne 29 * * revendications * & JP 5 801024 B2 28 octobre 2015 (2015-10-28) -----	1,7,8,11,12,14,17	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC) B08B C07C A61J A61L
A	FR 2 704 782 A1 (MONTANIER SA [FR]) 10 novembre 1994 (1994-11-10) * abrégé * * page 1, ligne 1 - ligne 11 * * page 6, ligne 1 - page 7, ligne 15 * * revendications * * figures * -----	1,5,9-11	

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
18 août 2017	van der Zee, Willem

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C48)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.

BO 11409
BE 201605954

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

18-08-2017

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009275785 A1	05-11-2009	US 2009275785 A1	05-11-2009
		US 2010280283 A1	04-11-2010
		US 2013081935 A1	04-04-2013
US 4250334 A	10-02-1981	BE 886750 A1	16-04-1981
		CA 1191873 A	13-08-1985
		DE 3067596 D1	24-05-1984
		EP 0042412 A1	30-12-1981
		IT 1193575 B	08-07-1988
		JP H0134209 B2	18-07-1989
		JP S56501806 A	10-12-1981
		US 4250334 A	10-02-1981
		WO 8101846 A1	09-07-1981
WO 0222195 A2	21-03-2002	AR 031873 A1	08-10-2003
		AR 100298 A2	28-09-2016
		AT 297779 T	15-07-2005
		AU 9083301 A	26-03-2002
		AU 2001290833 B2	02-02-2006
		BR 0113917 A	22-07-2003
		CA 2420035 A1	21-03-2002
		CN 1452501 A	29-10-2003
		DE 60111546 D1	21-07-2005
		DE 60111546 T2	11-05-2006
		EP 1317301 A2	11-06-2003
		ES 2244656 T3	16-12-2005
		JP 5746002 B2	08-07-2015
		JP 5801024 B2	28-10-2015
		JP 2004508146 A	18-03-2004
		JP 2012030119 A	16-02-2012
		KR 20030030001 A	16-04-2003
		KR 20080070080 A	29-07-2008
		MX PA03002340 A	06-06-2003
		PT 1317301 E	31-08-2005
		TW 523409 B	11-03-2003
		US 2002068767 A1	06-06-2002
		US 2011284418 A1	24-11-2011
		WO 0222195 A2	21-03-2002
		ZA 200301153 B	23-01-2004
FR 2704782 A1	10-11-1994	AUCUN	

EPO FORM P0459

OPINION ÉCRITE

Dossier N°	Date du dépot *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*	Demande n°
BO11409	21.12.2016	02.11.2016	BE201605954

Classification internationale des brevets (CIB)
INV. B08B9/08 B08B9/093 C07C41/00

Déposant
CENTRAL GLASS COMPANY, LIMITED

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☒ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Examinateur
van der Zee, Willem

Demande n°

OPINION ÉCRITE

BE201605954

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.

2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :

   a. Nature de l'élément:

   ☐ un listage de la ou des séquences

   ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences

   b. Type de support:

   ☐ sur papier

   ☐ sous forme électronique

   c. Moment du dépôt ou de la remise:

   ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée

   ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique

   ☐ remis ultérieurement

3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.

4. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-15, 17
	Non :	Revendications	16
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-17
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-17
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande, ont été constatées :

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

voir feuille séparée

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Il est fait référence aux documents suivants:

D1: US 2009/275785 A1 (JONES BARRY [US] ET AL) 5 novembre 2009 (2009-11-05)

D2: US 4 250 334 A (COON CLIFFORD L [US] ET AL) 10 février 1981 (1981-02-10)

D3: WO 02/22195 A2 (BAXTER INT [US]) 21 mars 2002 (2002-03-21); & JP 5 801024 B2 28 octobre 2015 (2015-10-28)

D4: FR 2 704 782 A1 (MONTANIER SA [FR]) 10 novembre 1994 (1994-11-10)

2 Les remarques suivantes sont faites en se référant au point VIII de cette opinion écrite et en prenant en compte que des termes insuffisamment clairs ne peuvent pas être utilisés pour délimiter l'invention de façon non ambiguë par rapport à l'état de la technique du point de vue de la nouveauté et de l'activité inventive. Ces caractéristiques peuvent cependant rester mais ne peuvent pas être utilisées pour se distinguer de l'état de la technique.

2.1 Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication **1**, décrit (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document et les expressions en italique se réfèrent au manque de clarté mentionné au point VIII) un procédé pour le lavage (voir alinéa 0050) d'un récipient de stockage de sévoflurane (voir les alinéas 0015 et 0042), dans lequel le récipient de stockage est un récipient de stockage de sévoflurane, qui est utilisé de façon répétée pour une série de lots, le récipient de stockage ayant été soumis à une étape d'utilisation d'au moins une partie du sévoflurane introduit dans le récipient de stockage pour un lot précédent, le procédé comprenant les étapes consistant à:

créer un état dans lequel au moins de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de stockage *(étape A)*;

mettre un liquide contenant de l'eau en tant que composant principal en contact avec la paroi interne du récipient de stockage de sévoflurane en l'état dans lequel de la vapeur de sévoflurane est présente dans le récipient de

stockage après l'étape A (voir les alinéas 0050-0051) et évacuer le liquide à l'extérieur du récipient de stockage alors que le liquide reste liquide *(étape B)* (voir alinéa 0050) et

sécher le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, après l'étape B *(étape C)* (voir alinéa 0050).

L'objet de la revendication **1** diffère donc de ce procédé connu en ce que le procédé comprend introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage de manière à évacuer à l'extérieur du récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, conjointement avec le gaz de séchage, après l'étape B *(étape C)*.

L'objet de la revendication **1** est donc nouveau.

Cependant, un problème qui est résolu par les caractéristiques supplémentaires de la revendication **1** ne peut pas être identifié dans les documents de la demande.

Donc, l'objet de la revendication **1** est privé d'activité inventive.

En outre, les caractéristiques supplémentaires de la revendication **1** ne peuvent pas être considérées comme impliquant une activité inventive pour les raisons suivantes: il est bien connu de la personne du métier que pour évacuer à l'extérieur d'un récipient de stockage le liquide restant sur la paroi interne du récipient de stockage, introduire un gaz de séchage dans le récipient de stockage après une étape de lavage, n'est qu'une manière conventionnelle d'opération.

2.2 Le document D1 décrit (les références entre parenthèses s'appliquent à ce document et l'expression en italique se réfère au manque de clarté mentionné au point VIII) un produit pharmaceutique de sévoflurane introduit dans un récipient de stockage (voir les alinéas 0008 et 0015), *qui est produit par le procédé selon la revendication 14 ou 15.*

L'objet de la revendication **16** n'est donc pas conforme au critère de nouveauté.

2.3 Il convient de signaler que le sujet de la revendication **16** est également connu des documents D2 et D3, voir les passages cités dans le Rapport de Recherche.

3 Les revendications dépendantes **2-15** et **17** ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définissent un objet qui satisfasse aux exigences de brevetabilité en ce qui concerne l'activité inventive, et ce pour les raisons suivantes:

3.1 Les caractéristiques supplémentaires des revendications dépendantes **2-8**, **11-14** et **17** sont connues en soi du document D1 (cf. les alinéas 0042 et 0049 pour les revendications **2** et **3**; alinéa 0053 pour les revendications **4-6**; les alinéas 0016 et 0017 pour les revendications **7** et **8**; alinéa 0046 pour la revendication **11**; les alinéas 0016 et 0053 pour la revendication **12**; alinéa 0046 pour la revendication **13**; les alinéas 0015 et 0042 pour la revendication **14**; les alinéas 0008 et 0015 pour la revendication **17**).

3.2 Les caractéristiques supplémentaires des revendications dépendantes **9**, **10** et **15** paraissent être évidentes pour la personne du métier. Voir par exemple les documents D4 (cf. page 6, ligne 20 - page 7, ligne 3 pour les revendications **9** et **10**) et D2 (cf. colonne 2, ligne 60 - colonne 3, ligne 7 pour la revendication **15**). Il serait évident pour la personne du métier d'appliquer ces caractéristiques dans un procédé suivant le document D1 et d'ainsi obtenir un procédé selon l'une quelconque des revendications **9**, **10** ou **15**.

4 Les revendications **1-17** sont susceptibles d'application industrielle.

Ad point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande

1 La description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document D1 et ne cite pas ce document.

2 Les dessins ne doivent pas contenir de texte, qui n'est pas indispensable à la compréhension des dessins.

Ad point VIII

Certaines observations relatives à la demande

1 Les revendications **1** et **11** ont été rédigées en tant que revendications indépendantes distinctes. Les revendications susmentionnées donc ne sont pas concises. Il convient de signaler que la revendication **11** inclut toutes les caractéristiques de la revendication 1. Dans cette Opinion Écrite, la revendication **11** a été interprétée comme dépendent de la revendication 1.

2 Les expressions entre parenthèses "étape A", "étape B" et "étape C" dans la revendication **1**, et "étape a", "étape b", "étape c" et "polyéther 1 et polyéther 2" dans la revendication **11** ne sont pas des signes de références et sont ainsi considérées de donner lieu à un manque de clarté.

3 Les termes "pratiquement" dans les revendications **2** et **11**, et "essentiellement" dans les revendications **4**, **11** et **12**, donnent lieu à un manque de clarté parce qu'il n'est pas claire quelles sont les limitations des caractéristiques concernées.

4 Il convient de signaler que des variantes cf. les expressions "ou" dans les revendications **7**, **8**, **10**, **12** et **13**, et "choisi dans le groupe" dans la revendication **7**, sont à considérer comme de nature similaire et peuvent aisément se substituer les unes aux autres.

5 Le terme "préétablie" dans la revendication **10** est vague et équivoque, et laisse un doute quant à la signification des caractéristiques auxquelles il se réfère. L'objet de ladite revendication n'est donc pas clairement défini.

6 En ce qui concerne l'expression "qui est produit par le procédé selon la revendication 14 ou 15" dans la revendication **16**, il convient de signaler que des revendications de produit dans lequel le produit est défini par son procédé de fabrication ne sont admissibles que si le produit en tant que tel satisfait aux conditions de brevetabilité, à savoir entre autres, s'il est nouveau et implique une activité inventive. Un produit ne devient pas nouveau par le seul fait qu'il est obtenu par un nouveau procédé.