

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.09.89.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 22.03.91 Bulletin 91/12.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *RHONE-POULENC SANTE Société
anonyme — FR.*

⑦② Inventeur(s) : *Allouard Pierre, Barbaza Patrice,
Bertholini Christian et Cesne Daniel.*

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire :

⑤④ Procédé pour la stérilisation en continu et dispositif pour sa mise en œuvre.

⑤⑦ Procédé pour la stérilisation en continu d'un substrat li-
quide, à un débit pouvant aller de 1 à 50 litres/heure, par
passage, sous pression, pendant un temps et à une tempé-
rature déterminés dans un ou plusieurs réchauffeurs en sé-
rie de telle manière que la durée moyenne de stérilisation
soit constante suivi du refroidissement, ainsi qu'un disposi-
tif pour sa mise en œuvre.

FR 2 652 005 - A1



La présente invention concerne un procédé pour la stérilisation en continu de liquides destinés en particulier à l'alimentation des fermenteurs de laboratoire dans l'industrie pharmaceutique et un dispositif pour sa mise en oeuvre.

5 On sait en effet que pour effectuer la culture d'un microorganisme par fermentation, il est nécessaire de stériliser au préalable non seulement le fermenteur dans lequel s'effectue la réaction mais également le substrat nécessaire au développement du microorganisme qui sécrètera le produit désiré.

10 La stérilisation s'effectue généralement par chauffage à une température comprise entre 100 et 150°C. Les substrats servant de milieux de culture sont la plupart du temps des mélanges complexes qui peuvent, par élévation de température pendant un laps de temps assez long, conduire à des réactions incontrôlées connues dans le métier
15 sous le nom de réactions de Maillard, ou bien conduire à des réactions provoquant la dégradation de la qualité nutritionnelle des milieux de fermentation. De plus, le temps nécessaire pour amener la masse réactionnelle à la température de stérilisation est long et la consommation d'énergie est importante.

20 La stérilisation en continu a pour but de remédier à ces inconvénients. Elle consiste à faire passer sous pression le produit à stériliser dans un réchauffeur chauffé par de la vapeur sous pression pendant le temps minimum pour détruire les germes, puis à le refroidir avant de l'envoyer dans le fermenteur. La brièveté du temps de séjour
25 diminue les réactions de Maillard et les réactions de dégradation. Des réactions de caramélisation peuvent cependant survenir. En effet, pour que l'eau qui constitue le milieu de solubilisation du substrat à stériliser ne soit pas vaporisée au-dessus de 100°C, il est nécessaire de maintenir le substrat sous une pression telle que l'on se
30 maintienne toujours dans la partie liquide du diagramme liquide-vapeur, faute de quoi, l'eau se trouve instantanément vaporisée entraînant une caramélisation concomitante de la matière organique et un bouchage des tuyauteries. Des appareils permettant une stérilisation en continu et évitant ces inconvénients sont connus,

mais ils sont généralement calculés pour un type de fabrication ou d'utilisation déterminé et on ne peut faire varier les différents paramètres que dans des domaines restreints. Ainsi, dans la pratique, on ne trouve pas de stérilisateurs dont les débits sont inférieurs à
5 10 litres par heure et qui puissent fonctionner à des débits variant dans une gamme de 1 à 50, car il devient difficile de faire varier indépendamment débit, température, temps de chauffage et pression du substrat.

Cependant de telles conditions sont souhaitées au niveau
10 du laboratoire, car il est utile de pouvoir disposer d'appareils de stérilisation qui offrent des conditions d'emploi pouvant s'adapter à des situations expérimentales variées, afin de pouvoir soit reproduire à petite échelle, pour en analyser finement les divers paramètres, les conditions de stérilisation que l'on rencontre à l'échelle
15 industrielle, soit au contraire extrapoler à l'échelle industrielle les modes opératoires mis au point au niveau du laboratoire.

La présente invention permet d'atteindre ce résultat en combinant divers moyens qui jusqu'à ce jour n'avaient jamais été réunis et qui contribuent ensemble à la souplesse du dispositif.

20 La présente invention concerne un procédé pour la stérilisation en continu d'une solution aqueuse d'un substrat dont le débit peut varier de façon continue de 1 à 50 litres/heure et de préférence de 1,5 à 25 consistant à faire passer la solution aqueuse du substrat sous pression pendant un temps et à une température
25 déterminés dans un ou plusieurs réchauffeurs en série, chauffés avec de la vapeur d'eau, de telle manière que la durée moyenne de stérilisation soit sensiblement constante puis à refroidir le milieu stérile obtenu et à le déverser dans un réacteur stérile après passage à travers un détendeur.

30 Le dispositif représenté sur la figure 1 se compose essentiellement de 4 éléments qui concourent au résultat recherché :

- 1 - Une pompe volumétrique P permettant de délivrer 1 à 50 litres à l'heure et de préférence de 1,5 à 25 de substrat à stériliser,
- 2 - Une batterie de réchauffeurs C, chauffés à une température

comprise entre 120 et 150°C par de la vapeur et pouvant être mis en service isolément ou tous ensemble, ces réchauffeurs étant destinés à stériliser le substrat pendant un temps plus ou moins long,

3 - Un refroidisseur F permettant de refroidir rapidement le substrat stérilisé avant de l'envoyer au fermenteur,

4 - Un déverseur à membrane servant à la régulation de la pression à l'intérieur des canalisations véhiculant le substrat, ce déverseur permettant de réguler la pression entre 1 et 7 bars.

Ainsi l'appareil selon l'invention permet de faire varier indépendamment les 4 paramètres suivants : débit, température, durée de chauffage et pression grâce à chacun des moyens énumérés ci-dessus, judicieusement choisis. En effet, chaque moyen ne peut être choisi isolément sans tenir compte des autres, de sorte que l'invention ne constitue pas une juxtaposition mais bien une combinaison de moyens concourant au résultat recherché, à savoir une stérilisation satisfaisante quelles que soient les conditions imposées par l'expérience.

Seul un déverseur à membrane est capable d'assurer une pression constante dans une large gamme de débit tout en assurant des conditions parfaites de stérilité ; or il s'est avéré qu'un tel type de déverseur n'était pas compatible avec n'importe quelles pompes, notamment avec des pompes à piston car celles-ci génèrent des variations répétées de pression qui entraînent une rupture prématurée des membranes. Il existe bien des chaînes de régulation assurant une pression constante en fonction d'un débit donné mais pas lorsque le débit varie dans un rapport de 1 à 50 et que des conditions sévères de stérilité sont exigées.

De même, lorsqu'on diminue le débit, la vitesse d'écoulement devient trop faible pour que le substrat traverse sans détérioration un réchauffeur unique imposant un temps de stérilisation trop long. La présente invention, en créant un dispositif à réchauffeurs multiples permet de faire varier le temps de séjour du substrat dans les réchauffeurs en fonction du débit et ainsi ne pas soumettre le substrat à une stérilisation pendant un temps plus long

que nécessaire.

Selon une variante d'exécution, on calcule et on monte le nombre de réchauffeurs nécessaires à la stérilisation du substrat en fonction du débit souhaité de celui-ci pour une manipulation
5 déterminée.

Selon une autre variante d'exécution, le substrat traverse l'ensemble de tous les réchauffeurs C dont seulement une partie de ceux-ci (par exemple un seul réchauffeur) peut être chauffée par la vapeur, les autres se comportant comme de simples tuyaux ; ce cas se
10 présente lorsque le débit de substrat à stériliser est faible au départ. A mesure que l'on augmente le débit de la pompe P, on peut à volonté mettre en service deux ou trois réchauffeurs ou la totalité de ceux-ci, en agissant sur les vannes de vapeur du circuit de chauffage de façon que le temps moyen de séjour du substrat à travers l'ensemble
15 des réchauffeurs soit constant.

L'appareil représenté sur la figure 1 comprend 5 réchauffeurs C. Il est bien évident que le nombre de ceux-ci et la longueur des circuits de chacun d'eux peut varier en fonction de la température et de la durée de stérilisation souhaitée. De même le
20 refroidissement F peut être unique, comme il est représenté sur la figure 1, ou bien comporter plusieurs éléments en fonction de ses caractéristiques de refroidissement, du volume de substrat à traiter et de la température de sortie souhaitée pour ce substrat.

Le dispositif théorique dont la figure 1 représente le
25 principe peut bien entendu dans la pratique comporter des perfectionnements destinés à améliorer son emploi ou les conditions de sécurité sans pour autant sortir du cadre de la présente invention. C'est ainsi en particulier que l'appareil selon l'invention peut être complété par divers dispositifs de contrôle de température, de
30 pression, de débit permettant d'agir sur le débit de la pompe, le nombre de réchauffeurs en service, le débit de vapeur, le refroidissement et la pression à l'intérieur du circuit. Par exemple le déverseur P peut être actionné à la main ou bien peut être asservi à la pompe P de manière à éviter un risque de vaporisation de l'eau du

substrat et la caramélisation de celui-ci.

EXEMPLE

1 - Description de l'appareil

Un appareil-type selon la présente invention et
5 correspondant au schéma de principe de la figure 1 comprend une pompe
volumétrique P, des échangeurs C, un refroidisseur F et un déverseur D
ayant les caractéristiques suivantes :

- Pompe volumétrique P :

Groupe PCM Moineau (nom de marque) type 0,08 I 10 en acier
10 inoxydable comportant un rotor et un arbre en acier inoxydable chromé
et un stator en perbunan.

Débit : 1 à 25 litres/heure sous une pression maximum de
10 bars.

Entraînement de la pompe par un motovariateur hydraulique
15 VAR-SPE avec asservissement à signal 4-20 mA pouvant être commandé
automatiquement à distance.

- Echangeurs C :

Les échangeurs sont constitués par des serpentins de
longueurs variables (1,18 m, 2,36 m, 3,60 m, 4,72 m) en tube d'acier
20 inoxydable 316 L (norme française Z2 CND 17.12) de 8 mm de diamètre
extérieur et de 6 mm de diamètre intérieur.

Selon l'exemple, l'appareil est formé de 3 échangeurs (ou
bobines) montés en série, d'une longueur de 3,6 mètres chacun,
chauffés à la vapeur (2 à 5 bars) permettant de monter jusqu'à une
25 température de 145°C.

- Refroidisseur F :

Il est constitué d'un serpentin, analogue aux échangeurs
précédemment décrits, en tube d'acier inoxydable 316 L de diamètre 8-6
mm et de longueur 3,6 mètres.

30 - Déverseur D :

Vanne EATF (Etudes et Appareils de Traitement des Fluides)
type BP-8 en acier inoxydable à membrane de téflon pouvant débiter

entre 0 et 25 litres/heure sous une pression réglable entre 0 et 10 bars (pression en amont) et acceptant une pression aval comprise entre 0 et 0,7 bar et fonctionnant à des températures allant jusqu'à 150°C.

2 - Description du fonctionnement de l'appareil

5 Le circuit "produit" de l'appareil est stérilisé par passage de vapeur vive pendant 30 minutes à 140°C. La vapeur passe également par le circuit de chauffage. La vapeur et les condensats sont éliminés en sortie du circuit "produit" vers la purge par passage à travers un filtre INOX stérilisant (type PORAL non représenté sur la figure 1). A la fin de la stérilisation de l'appareil, la vapeur du circuit "produit" est condensée par alimentation en eau de la bobine de refroidissement. L'eau stérile obtenue est éliminée par la purge à travers le filtre stérilisant. De l'eau est envoyée ensuite dans le circuit "produit" par la pompe et la vapeur est coupée sur ce circuit.

10

15 Le déverseur, la pompe et la vapeur de chauffage sont réglés pour obtenir la pression, le débit et la température voulus. Après stabilisation, l'eau est remplacée par le liquide à stériliser. La purge est alors fermée et le fermenteur peut être alimenté.

3 - Résultats obtenus avec l'appareil

20 Dans le tableau ci-après sont rassemblés les résultats obtenus dans 4 essais sur des substrats différents et dans diverses conditions d'emploi.

Fluide à stériliser	Longueur de chauffe (en mètres)	Longueur de refroidissement (en mètres)	Débit l/h	Durée de chauffage (en sec.)	Pression du fluide (en bars)	Pression de vapeur (en bars)	Température de stérilisation (°C)
Saccharose à 875 g/l	7,2	3	7	100	3,6	4	145
Mélasse de betterave diluée au 1/2	10,8	3	11	100	4	4,3	145
Corn-Steep à 200 g/l	10,8	3	11	100	4	4,3	145
Milieu de culture complet à 6 % de matières sèches	10,8	3	12	90	3,6	3,2	140
Glucose à 500 g/l	1,18	3	2	60	6	5,3	140

REVENDICATIONS

1 - Procédé pour la stérilisation en continu d'une solution aqueuse d'un substrat à un débit pouvant aller de 1 à 50 litres/heure caractérisé en ce que l'on fait passer la solution aqueuse du substrat sous pression pendant un temps et à une température déterminés dans un ou plusieurs réchauffeurs en série, chauffés avec de la vapeur d'eau, de telle manière que la durée moyenne de stérilisation soit constante puis refroidit le milieu stérile ainsi obtenu et le déverse dans un réacteur stérile après passage à travers un détendeur.

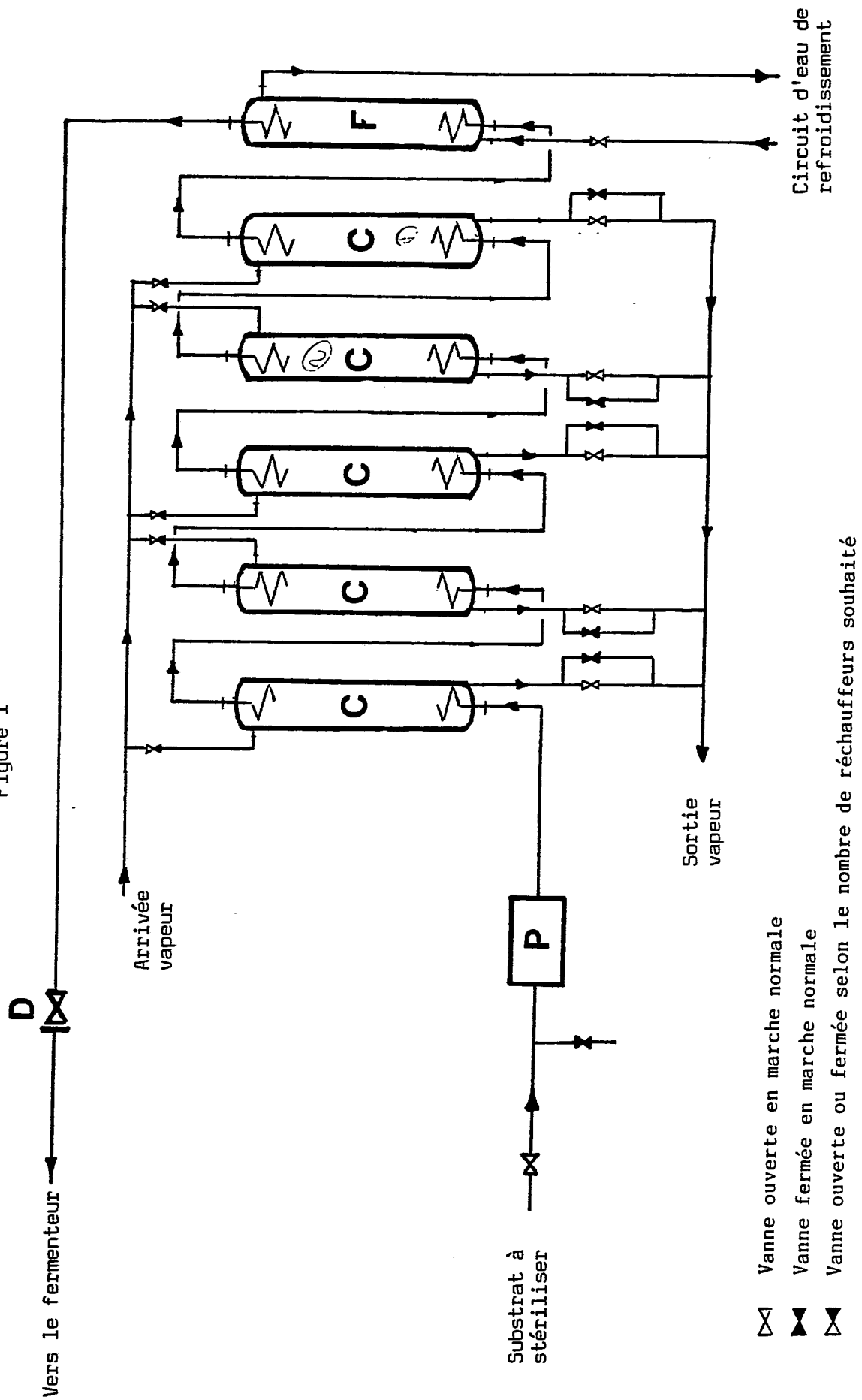
2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le débit de la solution aqueuse du filtrat varie de manière continue de 1 à 50 litres/heure.

3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le débit de la solution aqueuse du filtrat varie de manière continue de 1,5 à 25 litres/heure.

4 - Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il est constitué:

- d'une pompe volumétrique permettant de délivrer 1 à 50 litres/heure du substrat à stériliser,
- d'une batterie de réchauffeurs constitués de serpentins tubulaires de longueur déterminée chauffés à une température comprise entre 120 et 150°C pouvant être mis en service isolément ou simultanément et permettant de stériliser le substrat pendant un temps plus ou moins long,
- d'un refroidisseur constitué d'un serpentins de longueur déterminée permettant de refroidir rapidement le substrat stérilisé, et
- d'un déverseur à membrane servant à la régularisation de la pression à l'intérieur des canalisations.

Figure 1



**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 8912123
FA 431674

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	DE-A-2 455 276 (VEB JENAPHARM) ----	
A	DE-A-3 119 632 (A. BRÜCK) -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A 61 L
Date d'achèvement de la recherche 21-05-1990		Examineur COUSINS-VAN STEEN G. I. L.

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
	& : membre de la même famille, document correspondant	