

(19)



(11)

EP 1 644 105 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
31.01.2007 Bulletin 2007/05

(51) Int Cl.:
B01F 5/10 (2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **04767543.4**

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2004/001700

(22) Date de dépôt: **01.07.2004**

(87) Numéro de publication internationale:
WO 2005/011852 (10.02.2005 Gazette 2005/06)

(54) **SYSTEME CLOS A USAGE UNIQUE DE MELANGE, DE STOCKAGE ET D'HOMOGENEISATION
DE LIQUIDES EN CONDITIONS PROPRES OU STERILES**

GESCHLOSSENES SYSTEM ZUR EINMALIGEN VERWENDUNG ZUM MISCHEN, LAGERN UND
HOMOGENISIEREN VON FLÜSSIGKEITEN UNTER SAUBEREN UND STERILEN BEDINGUNGEN

SINGLE-USE CLOSED SYSTEM FOR MIXING, STORING AND HOMOGENISING LIQUIDS IN
CLEAN AND STERILE CONDITIONS

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**

(30) Priorité: **04.07.2003 FR 0308203**

(43) Date de publication de la demande:
12.04.2006 Bulletin 2006/15

(73) Titulaire: **STEDIM S.A.
13781 Aubagne Cedex (FR)**

(72) Inventeur: **NEUMANN, Christian
F-13011 Marseille (FR)**

(74) Mandataire: **Galup, Cédric Olivier Nicolas
Santarelli
146, rue Paradis
13294 Marseille Cedex 6 (FR)**

(56) Documents cités:
**GB-A- 308 254 US-A- 5 941 635
US-A- 6 113 793**

EP 1 644 105 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

[0001] La présente invention concerne un système clos à usage unique de mélange, de stockage et d'homogénéisation de liquides en conditions propres ou stériles applicable préférentiellement aux industries biopharmaceutiques, pharmaceutiques et médicales.

[0002] Dans les domaines médicaux, bio-pharmaceutiques, pharmaceutiques ou paramédicaux, mais aussi dans d'autres domaines comme le domaine alimentaire notamment, se pose le problème du mélange de gros volumes de fluides en conditions propres ou stériles.

[0003] Le mélange de liquides en conditions propres ou stériles est une opération commune qui doit souvent répondre aux critères suivants :

- le maintien d'une bio-charge initiale dans les constituants du mélange et dans le mélange lui-même au niveau le plus bas possible ;
- une teneur en endotoxines dans les constituants du mélange et dans le mélange la plus limitée possible (et souvent la combinaison des deux critères ci-dessus) ;
- dans des conditions plus critiques, en outre le maintien de la stérilité des constituants du mélange et du mélange résultant ;
- dans des conditions encore plus particulières, en plus des critères ci-dessus, la protection des opérateurs vis à vis de la toxicité potentielle des constituants du mélange et du mélange lui-même.

[0004] Actuellement, ce type d'opération de mélange s'effectue en général au moyen de cuves en acier inoxydable munies d'un agitateur plongeant dans lesdites cuves.

[0005] Par nature, en raison de leur coût, ces cuves doivent être réutilisables. Ceci induit un certain nombre de désavantages et de risques associés.

[0006] Les plus importants de ces risques sont les suivants :

- la nécessité de préparer au préalable la cuve, ce qui induit des opérations de nettoyage, de désinfection, de pré-stérilisation sur place (CIP ou Clean In Place) et de stérilisation sur place, par exemple utilisation de vapeur d'eau fluente (SIP ou Steam In Place);
- l'utilisation d'une cuve à fermeture étanche avec un mélangeur, typiquement un mélangeur à hélices, qui plonge dans la cuve, rend nécessaire l'usage d'un presse-étoupe autour de l'axe du mélangeur pour étanchéifier le système. Les opérations de pré-stérilisation et de stérilisation ont un coût important, et ces opérations doivent être revalidées régulièrement, compte tenu d'exigences constamment accrues des autorités réglementaires, sanitaires ou autres ;
- un risque de contamination bactérienne, soit au travers de l'ouverture de la cuve, soit au travers du pres-

se-étoupe, voire à cause d'une erreur de l'opérateur ;

- on peut enfin citer le risque classique de contamination croisée entre lots, risque inhérent à la réutilisation des équipements.

[0007] Il serait donc souhaitable de disposer d'un système de mélange de préférence de conception et construction simple, répondant à tout ou partie des critères exposés ci-dessus.

[0008] US-A-5 941 635 décrit un système comprenant une poche munie de plusieurs tubes plongeurs, dans laquelle le prélèvement du liquide à mélanger est réalisé au milieu de la poche, à l'aide d'un des tubes plongeurs, et le retour dudit liquide s'effectue par le fond de la poche, par l'intermédiaire d'un tube interne comprenant une tête de mélange, reliant le haut et le fond de la poche.

[0009] Outre sa complexité, ce système implique d'intervenir à l'intérieur de la poche pendant sa fabrication notamment pour insérer les tubes plongeurs et la tête de mélange. Il y a donc un risque important d'introduction de particules pyrogènes.

[0010] C'est pourquoi la présente invention a pour objet un système clos à usage unique de mélange, de stockage et d'homogénéisation de liquides comprenant un ensemble constitué par un conteneur rigide muni d'une pompe non invasive, ledit conteneur renfermant une poche à usage unique de forme généralement parallélépipédique, caractérisé en ce que la face inférieure de la poche comprend un orifice de sortie du liquide vers l'extérieur de la poche, la face supérieure comprend un orifice de retour du liquide par lequel ledit liquide retourne à l'intérieur de la poche, lesdits orifices sont reliés de manière inamovible par l'intermédiaire d'un conduit extérieur de mélange qui est inséré dans la pompe qui, en action, permet la circulation en circuit fermé du liquide prélevé dans le fond de ladite poche, la pompe étant ouverte de manière à pouvoir y insérer et en extraire le conduit de mélange.

[0011] Le conteneur peut bien évidemment être réutilisable. Par contre, la poche et son conduit sont à usage unique.

[0012] Le prélèvement du liquide est réalisé complètement au fond de la poche par l'orifice de sortie du liquide vers l'extérieur de la poche. Il chemine ensuite par le conduit extérieur de mélange, mu par la pompe. Le retour du liquide à l'intérieur de la poche s'effectue par le haut, et il débouche sur la surface supérieure du liquide présent dans la poche.

[0013] Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le conduit extérieur de mélange est fixé par chacune de ses extrémités à la surface de la poche, sans tube plongeur ou comprend un tube plongeur court, d'une longueur inférieure à 2 cm, notamment inférieure à 1 cm.

[0014] Dans d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, la pompe non invasive est une pompe péristaltique dotée d'un rotor qui compresse

le conduit extérieur de mélange grâce à deux ou trois patins et pousse ainsi le produit à chaque rotation vers le refoulement.

[0015] Pour mieux comprendre la coopération entre le conteneur et la poche, le mode de fonctionnement du système de mélange de liquides est exposé ci-après. L'ensemble peut fonctionner comme suit :

[0016] On installe une poche ci-dessus dans un conteneur, on insère le conduit dans la pompe, puis on met en action la pompe pour créer une circulation en circuit fermé du ou des liquides installés dans le conteneur pour procéder au mélange. Bien évidemment les dimensions du conduit (longueur, diamètre) et sa souplesse doivent être compatibles avec les critères de la pompe choisie.

[0017] L'installation des liquides à mélanger dans la poche peut être réalisée par connexion aseptique sous hotte à flux d'air laminaire aux sources de ces liquides notamment par dispositif à usage unique de connexion stérile de type par exemple KLEENPAK® Connector commercialisé par la société PALL Corporation et de préférence lorsque ladite poche est en place dans le conteneur.

[0018] Dans la présente demande et dans ce qui suit, le terme «conteneur» désigne par exemple un récipient en acier inoxydable, de forme généralement parallélépipédique, de préférence en acier inoxydable de grade 304L ou 316L de forme parallélépipédique dont la capacité est particulièrement adaptée à celle de la poche installée dans celui-ci, et particulièrement un récipient du type par exemple décrit dans EP-A- 1 012 073. Le conteneur est avantageusement doté d'une carcasse métallique, notamment en acier particulièrement inoxydable.

[0019] La pompe peut être installée au dessus ou de préférence en dessous de l'emplacement prévu pour la poche.

[0020] Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le fond du conteneur est muni d'une fente allongée permettant l'insertion et le passage du conduit de mélange.

[0021] Un dispositif notamment déplaçable parallèlement au fond du conteneur tel un tiroir aplati est avantageusement prévu pour refermer partiellement la fente, ce qui permet de laisser passage au conduit de mélange tout en minimisant la surface libre de la fente, et ainsi soutenir efficacement le fond de la poche.

[0022] Dans d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le conteneur ci-dessus comprend une ou deux portes latérales pour permettre l'installation de la poche.

[0023] Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le conteneur ci-dessus est muni d'une paroi de fond déplaçable horizontalement, de préférence amovible à la manière d'un tiroir, munie d'une ou plusieurs, notamment de deux fentes allongées.

[0024] Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, les chants battants des portes comprennent un profilé vertical en U, les ouvertures se faisant face, dans lesquels on glisse une plaque

profilée et ajustée pour maintenir tenir les battants de portes en position fermée. La partie centrale de cette plaque est de préférence coplanaire avec la surface interne des deux portes.

5 **[0025]** Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le chant battant d'une porte latérale comprend un portillon muni de fermetures coopérant avec des systèmes prévus sur l'autre porte latérale pour maintenir les battants de portes en position
10 fermée. La partie centrale de ce portillon est de préférence coplanaire avec la surface interne des deux portes du conteneur.

[0026] Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, les chant battants
15 de deux portes latérales comprennent un profilé en U les ouvertures se tournant le dos, dans lesquels on glisse une plaque profilée et ajustée comprenant deux retours en U les ouvertures se faisant face, pour tenir les battants de portes en position fermée. La partie centrale de cette
20 plaque est de préférence coplanaire avec les deux portes et forme avantageusement un canal dans lequel on peut installer le conduit de mélange pour le protéger, de préférence à l'aide d'un battant de portillon.

[0027] Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, la protection du
25 conduit de mélange est intégrée à une porte du conteneur et comprend de préférence un battant de portillon.

[0028] Un couvercle notamment comme celui décrit dans EP-A- 1 012 073 peut avantageusement être prévu
30 au-dessus de la poche.

[0029] Dans la présente demande et dans ce qui suit, le terme «poche» désigne par exemple un contenant en matériau plastique souple de forme généralement parallélépipédique, de préférence transparent afin de pouvoir
35 observer visuellement la turbidité du contenu et particulièrement une de celles décrites dans EP-A- 1 012 227.

[0030] Sa capacité pourra aller par exemple de 25 à 3000 litres, de préférence de 50 à 1500 litres et particulièrement de 50 à 500 litres.

[0031] Elle pourra être réalisée par exemple en film
40 plastique souple à base de polyéthylène (PE), d'éthylène, d'acétate de vinyle (EVA), de polypropylène (PP) ou avantageusement d'une combinaison de ces matériaux, de préférence en film souple multicouches multi-matériaux co-extrudés ou laminés et particulièrement en film
45 unique laminé multicouches comme décrit dans EP-A- 1 012 227.

[0032] Elle pourra comporter par exemple de 1 à 8, notamment de 1 à 4 tubes soudés ou collés sur des chemins
50 prévues sur le haut de la poche, un des tubes étant le conduit ci-dessus et 1 ou plusieurs, notamment 1 ou 2 bondes de fond, une des bondes communicant avec le conduit ci-dessus.

[0033] La pompe utilisable est de type non invasive.
55 Une pompe non invasive est une pompe agissant sur la circulation d'un fluide sans que la pompe soit en contact avec le fluide. La pompe utilisable est de préférence une pompe à plusieurs têtes de pompe et particulièrement

de type péristaltique. On peut citer par exemple celles commercialisées par la société WATSON MARLOW de série 700.

[0034] Le conduit pourra être réalisé par exemple en élastomère thermoplastique, de préférence en MARPRENE® et particulièrement en silicone catalysé au platine. Son diamètre interne pourra avantageusement être compris entre 6 et 40 mm, de préférence compris entre 9 et 31 mm, tout particulièrement compris entre 12,70 et 19,10 mm.

[0035] Il pourra avantageusement comporter en amont et/ou en aval de la pompe des dérivations servant par exemple à ajouter des composés de préférence liquides ultérieurement au remplissage initial ou au contraire à soutirer une partie du mélange, par exemple pour échantillonnage ou encore à la vidange.

[0036] Les systèmes de mélange de liquide de la présente invention possèdent de remarquables qualités :

- le nombre de connexions en condition d'asepsie est limité au maximum, ce qui réduit le risque de contamination des produits par toucher par les mains de l'opérateur ;
- le système étant clos, il est à l'abri de l'air ambiant, ce qui de ce fait réduit les risques de contamination bactérienne et limite les risques d'oxydation ;
- toujours compte tenu du caractère clos du système, l'opérateur n'est pas exposé à la toxicité éventuelle d'un des composants du mélange ou du mélange lui-même.

[0037] Le système selon l'invention permet le mélange de liquides en circuit fermé.

[0038] A usage unique, le système de l'invention élimine tout risque de contamination croisée entre différents lots.

[0039] Ces qualités justifient l'utilisation des systèmes ci-dessus décrits dans de nombreuses applications en leur apportant les avantages exposés ci-dessus.

[0040] Par exemple dans le domaine des biotechnologies, les systèmes de l'invention permettent la préparation de milieux de culture cellulaire à transférer dans un bio-réacteur, par dissolution d'un mélange de poudres dans de l'eau pour préparations injectables. On peut citer aussi l'addition à des milieux de culture de sérum de veau foetal, par exemple pour réaliser un milieu à 10% de sérum de veau foetal et obtention d'un mélange homogénéisé.

[0041] On peut tout autant citer l'ajustement du pH ou de la conductivité d'un milieu de culture au moyen de solutions acides, basiques ou salines et homogénéisation du mélange.

[0042] On peut également citer la préparation de solutions tampons destinées à des colonnes de chromatographie ou à des systèmes de filtration tangentielle, dans des opérations de séparation et ou de purification de composés, et leur homogénéisation.

[0043] Dans tous ces cas les mélanges, grâce aux sys-

tèmes selon l'invention, s'effectuent dans des conditions stériles, quelle que soit l'étape du procédé biotechnologique, selon les exigences ou recommandations des autorités réglementaires.

[0044] Dans le domaine pharmaceutique, une application classique est par exemple, en pharmacie traditionnelle, la formulation pharmaceutique en vrac de solutions de produits injectables, notamment cytotoxiques comme des anticancéreux, et leur stockage en vrac avant répartition pharmaceutique dans leur conditionnement unitaire final, par exemple en ampoules injectables. Une telle opération peut s'effectuer grâce au système selon l'invention en une seule étape, ou être dédoublée en deux étapes, tout d'abord de préparation d'une solution concentrée, puis de dilution.

[0045] En effet, le caractère toxique de ces solutions implique qu'un tel mélange se fasse dans un système clos, voire dans un environnement confiné.

[0046] Dans le domaine médical, une application est par exemple, en nutrition parentérale, la préparation de lots mères de mélanges nutritifs à répartir ultérieurement dans de multiples poches d'administration, à partir de solutés ou suspensions de base comme des solutions d'acides aminés, des solutions glucosées, et/ou des émulsions lipidiques.

[0047] Toutes ces qualités justifient l'utilisation des systèmes de mélange ci-dessus décrits, dans un procédé de mélange de composés.

[0048] Les systèmes clos à usage unique selon l'invention sont destinés au mélange de liquides.

[0049] C'est pourquoi la présente demande a aussi pour objet un procédé de mélange de composés, caractérisé en ce que l'on installe dans un conteneur rigide muni d'une pompe non invasive une poche ci-dessus a usage unique dont la face inférieure et la face supérieure sont reliées de manière inamovible par l'intermédiaire d'un conduit de mélange, on insère le conduit dans la pompe, et on met en action la pompe pour créer une circulation en circuit fermé du ou des liquides installés dans le conteneur pour procéder au mélange.

[0050] Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre du procédé ci-dessus décrit la pompe confère au mélange un débit de circulation de 6 à 1500 litres par minute, préférence de 10 à 1000 litres par minute, tout particulièrement de 10 à 750 litres par minute.

[0051] Dans d'autres conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le système de forme généralement parallélépipédique est agencé pour créer des turbulences lors de la recirculation par le conduit, ce qui facilite le mélange du contenu.

[0052] Les conditions préférentielles de mise en oeuvre des systèmes clos à usage unique ci-dessus décrites s'appliquent également aux autres objets de l'invention visée ci-dessus, notamment aux procédés de préparation de mélanges.

[0053] L'invention sera mieux comprise si l'on se réfère aux dessins annexés sur lesquels

- la figure 1 représente un schéma d'ensemble d'une poche à usage unique installée dans son dispositif de stockage, de transport et de mélange.
- la figure 2 représente un schéma d'ensemble d'une poche à usage unique installée dans son dispositif de stockage, de transport et de mélange.
- la figure 3 représente une poche de stockage et de mélange vue en perspective ainsi qu'une pompe servant au mélange.
- la figure 4 est une vue en perspective d'un dispositif de stockage et de transport de poches servant à la mise en oeuvre du procédé de mélange selon l'invention.
- la figure 5 est une vue en perspective d'un dispositif de stockage et de transport de poches servant à la mise en oeuvre du procédé de mélange selon l'invention.
- la figure 6 représente un détail de fermeture de porte avant d'un dispositif de transport et de mélange selon l'invention.
- la figure 7 représente un détail de fermeture de porte avant d'un dispositif de stockage, de transport et de mélange selon l'invention.
- la figure 8 représente un détail de porte avant d'un dispositif de stockage, de transport et de mélange selon l'invention.
- la figure 9 représente un détail de porte avant d'un dispositif de stockage, de transport et de mélange selon l'invention.
- les figures 10 et 11 représentent vu de dessus un détail de la paroi de fond d'un dispositif de stockage, de transport et de mélange selon l'invention.
- la figure 12 représente une variante de réalisation du dispositif illustré à la figure 11.
- la figure 13 représente vu de dessus un détail de la paroi de fond d'un dispositif de stockage, de transport et de mélange selon l'invention.

[0054] Sur la figure 1, on observe un conteneur 1 renfermant une poche 2 à usage unique de forme généralement parallélépipédique. La face inférieure de la poche 2 comprend un orifice de sortie du liquide vers l'extérieur de la poche, et la face supérieure comprend un orifice de retour du liquide par lequel ledit liquide débouche dans l'intérieur de la poche 2. Les deux orifices de la poche 2 sont reliés de manière inamovible par l'intermédiaire d'un conduit 3 de mélange.

[0055] Ce conduit inamovible 3 de mélange est fonctionnellement inséré dans une pompe 4 située au-dessus de la poche, et qui, par sa rotation, permet la circulation du liquide, par exemple du fond de la poche vers son sommet, selon les flèches représentées.

[0056] Une ouverture latérale du conteneur 1 est possible grâce à deux portes 5, 6 permettant l'ouverture latérale du conteneur 1. Il est ainsi facile d'insérer la poche 2 avec son conduit inamovible 3 dans le conteneur 1, et d'insérer le conduit 3 de mélange en position opérationnelle dans la pompe 4.

[0057] La figure 2 est une variante de la figure 1, dans laquelle la pompe est installée en dessous de la poche au lieu d'être installée au dessus de la poche comme sur la figure 1. Sur ce schéma, les portes 5, 6 du conteneur ont été représentées en position semi ouverte. On peut observer également le fond 7 du conteneur 1, fond 7 qui est destiné à supporter la poche 2. Le fond 7 est muni d'une fente allongée 8 permettant l'insertion et le passage du conduit inamovible 3 de mélange.

[0058] Sur la figure 3, on observe une poche 2 pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention. Cette poche 2 à usage unique, de type par exemple décrit dans EP-A- 1 012 227 comprend notamment une paroi de fond 10 qui comprend un orifice de sortie du liquide vers l'extérieur de la poche, et une paroi sommitale 11 qui comprend un orifice de retour du liquide dans la poche. Un conduit inamovible 3 de mélange relie en communication de fluide l'orifice de sortie et l'orifice de retour ménagé sur la paroi sommitale 11. Ce conduit est d'une longueur suffisante pour être inséré dans une pompe 4 forçant un liquide renfermé dans la poche 2 à circuler en étant soutiré par le fond 10 de la poche 2 pour être reversé dans la poche en revenant par sa paroi sommitale 11.

[0059] Le conduit extérieur de mélange 3 est fixé par chacune de ses extrémités directement à la surface de la poche, sans tube plongeur.

[0060] La poche 2 représentée ici comprend en outre en plus de la porte d'accès à l'intérieur de la poche 12 sur laquelle est installé le conduit inamovible 3 de mélange, trois autres portes d'accès à l'intérieur de la poche, 13, 14, 15 pouvant servir notamment à l'addition de divers liquides pour réaliser un mélange. Dans la loupe du haut est représentée une variante dans laquelle une dérivation 16 a été installée sur le conduit inamovible 3 de mélange. De même, la loupe du bas illustre une variante dans laquelle une dérivation 17 a été installée à la partie basse du conduit 3 de mélange.

[0061] Sur la figure 4 qui représente un conteneur 1 selon l'invention (sans la pompe) on peut mieux distinguer une fente allongée 8 permettant le passage d'un conduit inamovible 3 de mélange. Un tiroir 20, permet de refermer la fente partiellement, pour ne laisser passage qu'au conduit 3 de mélange et ainsi bien soutenir le fond de la poche.

[0062] Sur la figure 5 on a représenté un conteneur 1 selon l'invention muni d'une paroi de fond 10 amovible à la manière d'un tiroir munie de deux fentes allongées 8.

[0063] Sur la figure 6 on a représenté un détail de fermeture de portes 5,6 d'un conteneur 1 selon l'invention. Le chant dormant des portes 5,6 est classique mais les chant battants comprennent un profilé en U, les ouvertures se faisant face, dans lesquels on glisse une plaque profilée et ajustée 21 pour tenir les battants de portes 5,6 en position fermée. La partie centrale 22 de cette plaque est coplanaire avec les deux portes 5,6.

[0064] Sur la figure 7 on a représenté un détail d'un autre type de fermeture de portes 5,6 d'un conteneur 1 selon l'invention. Le chant dormant de la porte latérale 5

est classique et le chant battant comprend un portillon 23 muni de fermetures coopérant avec des systèmes prévus sur l'autre porte 6 pour tenir les battants de portes 5,6 du conteneur en position fermée. La partie centrale 22 de ce portillon 23 est coplanaire avec les deux portes 5,6 du conteneur.

[0065] Sur la figure 8 on peut observer un détail de fermeture de portes 5,6 d'un conteneur 1 selon l'invention. Le chant dormant des portes 5,6 du conteneur est classique mais les chant battants comprennent un profilé en U les ouvertures se tournant le dos, dans lesquels on glisse une plaque profilée et ajustée 24 pour tenir les battants de portes 5,6 en position fermée. La partie centrale 22 de cette plaque est coplanaire avec les deux portes 5,6 et forme un canal dans lequel on peut installer le conduit 3 de mélange pour le protéger, avec l'aide d'un battant de portillon.

[0066] Sur la figure 9, la protection du conduit 3 de mélange est intégrée à la porte 6 du conteneur et comprend aussi un battant de portillon.

[0067] Les figures 10 et 11 illustrent comment refermer la paroi de fond du conteneur sur le conduit 3 de mélange après installation d'une poche.

[0068] La figure 12 illustre en vue de dessus une variante de la figure 10, munie de battants de porte 5,6 particuliers montrés en position fermée à la figure 13.

[0069] La figure 13 illustre en vue de dessus notamment l'obturation de la fente 8 de fond du conteneur, après passage et installation du conduit inamovible 3 (non représenté), au moyen d'un système de fermeture à guillotine 27 rotative, ainsi que l'obturation de la face avant du conteneur, après passage du conduit inamovible 3, au moyen d'un profilé en U 24 glissé entre les battants de portes, selon le mode de réalisation de la figure 8. Le conduit inamovible 3 traverse le plan de cette figure en deux endroits, à savoir la plaque de fond 7 (conduit non représenté) et l'espace central du profilé de fermeture 24 (conduit 3 représenté).

Revendications

1. Un système clos à usage unique de mélange, de stockage et d'homogénéisation de liquides comprenant un ensemble constitué par un conteneur (1) rigide muni d'une pompe (4) non invasive, ledit conteneur (1) renfermant une poche (2) à usage unique de forme généralement parallélépipédique, **caractérisé en ce que** la face inférieure de la poche comprend un orifice de sortie du liquide vers l'extérieur de la poche, la face supérieure comprend un orifice de retour du liquide par lequel ledit liquide retourne à l'intérieur de la poche, lesdits orifices sont reliés de manière inamovible par l'intermédiaire d'un conduit (3) extérieur de mélange qui est inséré dans la pompe (4) qui, en action, permet la circulation en circuit fermé du liquide prélevé dans le fond de ladite poche (2), la pompe (4) étant ouverte de manière à

pouvoir y insérer et en extraire le conduit (3) de mélange.,

2. Un système selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le fond (7) du conteneur (1) est muni d'une fente allongée (8) permettant l'insertion et le passage du conduit (3) de mélange
3. Un système selon les revendications 1 ou 2, **caractérisé en ce qu'il** comprend un dispositif (20,27) déplaçable parallèlement au fond du conteneur pour refermer partiellement la fente (8).
4. Un système selon l'une des revendications 1 à 3, **caractérisé en ce qu'il** que le conteneur (1) comprend une ou deux portes latérales (5,6) pour permettre l'installation de la poche (2).
5. Un système selon l'une des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** le conteneur (1) est muni d'une paroi de fond (7) déplaçable horizontalement, munie d'une ou plusieurs fentes allongées.
6. Un système selon l'une des revendications 4 et 5, **caractérisé en ce que** les chants battants des portes latérales (5,6) comprennent un profilé vertical en U, les ouvertures se faisant face, dans lesquels on glisse une plaque (21) profilée et ajustée pour maintenir les battants des portes latérales (5,6) en position fermée.
7. Un système selon la revendication 6, **caractérisé en ce que** la partie centrale de la plaque (24) profilée et ajustée est de préférence coplanaire avec la surface interne des deux portes latérales (5,6).
8. Un système selon l'une des revendications 4 à 7, **caractérisé en ce que** le chant battant d'une porte latérale (5,6) comprend un portillon (23) muni de fermetures coopérant avec des systèmes prévus sur l'autre porte latérale (5,6) pour maintenir lesdits battants en position fermée.
9. Un système selon la revendication 8, **caractérisé en ce que** la partie centrale (22) de ce portillon (23) est coplanaire avec la surface interne des deux portes latérales (5,6) du conteneur (1).
10. Un système selon l'une des revendications 4 à 9, **caractérisé en ce que** les chant battants de deux portes latérales (5,6) comprennent un profilé en U les ouvertures se tournant le dos, dans lesquels on glisse une plaque profilée et ajustée (24) comprenant deux retours en U les ouvertures se faisant face, pour tenir les battants de portes latérales (5,6) en position fermée.
11. Un système selon la revendication 10, **caractérisé**

en ce que la partie centrale (22) de la plaque profilée et ajustée (24) est coplanaire avec les deux portes latérales (5,6) et forme un canal dans lequel on peut installer le conduit (3) de mélange pour le protéger.

12. Un système selon l'une des revendications 4 à 11, **caractérisé en ce qu'**une protection du conduit (3) de mélange est intégrée à une porte (6) du conteneur et comprend un battant de portillon (25).
13. Un procédé de mélange de composés, **caractérisé en ce que** l'on installe un système clos à usage unique, tel que décrit à l'une quelconque des revendications 1 à 12, constitué par un conteneur (1) rigide muni d'une pompe (4) non invasive, une poche (2) à usage unique dont la face inférieure et la face supérieure sont reliées de manière inamovible par l'intermédiaire d'un conduit (3) de mélange on insère le conduit (3) dans la pompe (4) non invasive, et on met en action ladite pompe pour créer une circulation en circuit fermé du ou des liquides installés dans le conteneur (1) pour procéder au mélange.
14. Un procédé selon la revendication 13, **caractérisé en ce que** la pompe (4) confère au mélange un débit de circulation de 6 à 1500 litres par minute.

Claims

1. A closed single-use system for mixing, storing and homogenizing liquids, comprising an assembly constituted by a rigid container (1) fitted with a non-invasive pump (4), said container (1) enclosing a generally parallelepipedic single-use bag (2), **characterized in that** the lower face of the bag includes an orifice for the liquid to discharge to the outside of the bag, the upper face includes an orifice for the liquid to return through which said liquid returns to the inside of the bag, said orifices are connected in fixed manner by means of an external mixing duct (3) which is inserted into the pump (4) which, during operation, allows the closed-circuit circulation of the liquid taken from the bottom of said bag (2), the pump (4) being open so that the mixing duct (3) can be inserted into it and extracted from it.
2. A system according to claim 1, **characterized in that** the bottom (7) of the container (1) is fitted with an elongated slit (8) allowing the insertion and the passage of the mixing duct (3).
3. A system according to claim 1 or 2, **characterized in that** it includes a device (20, 27) which can be shifted parallel to the bottom of the container in order to partially close the slit (8).
4. A system according to one of claims 1 to 3, **charac-**

terized in that the container (1) includes one or two side doors (5, 6) in order to allow the installation of the bag (2).

- 5 5. A system according to one of claims 1 to 4, **characterized in that** the container (1) is fitted with a bottom wall (7) which can be shifted horizontally, fitted with one or more elongated slits.
- 10 6. A system according to one of claims 4 and 5, **characterized in that** the flaps of the side doors (5, 6) comprise a vertical U-section, the openings facing each other, into which a profiled plate (21) is slid and adjusted in order to keep the flaps of the side doors (5, 6) held in the closed position.
- 15 7. A system according to claim 6, **characterized in that** the central part of the profiled and adjusted plate (24) is preferably coplanar with the internal surface of the two side doors (5, 6).
- 20 8. A system according to one of claims 4 to 7, **characterized in that** the flap of a side door (5, 6) includes a gate (23) fitted with fastenings cooperating with systems provided on the other side door (5, 6) in order to keep said flaps in the closed position.
- 25 9. A system according to claim 8, **characterized in that** the central part (22) of this gate (23) is coplanar with the internal surface of the two side doors (5, 6) of the container (1).
- 30 10. A system according to one of claims 4 to 9, **characterized in that** the flaps of two side doors (5, 6) comprise a U-section, the openings being turned away from each other, into which a profiled plate is slid and adjusted (24) comprising two U-bends, the openings facing each other, in order to keep the flaps of the side doors (5, 6) in the closed position.
- 35 11. A system according to claim 10, **characterized in that** the central part (22) of the profiled and adjusted plate (24) is coplanar with the two side doors (5, 6) and forms a channel in which the mixing duct (3) can be installed in order to protect it.
- 40 12. A system according to one of claims 4 to 11, **characterized in that** a protection of the mixing duct (3) is integrated in a door (6) of the container and includes a gate flap (25).
- 45 13. A method for mixing compounds, **characterized in that** a closed single-use system, as described in any one of claims 1 to 12 is installed, comprising a rigid container (1) fitted with a non-invasive pump (4), a single-use bag (2) is installed, the lower face and the upper face of which are connected in fixed manner by means of a mixing duct (3), the duct (3) is inserted
- 50
- 55

into the non-invasive pump (4), and said pump is actuated in order to produce a closed-circuit circulation of the liquid or liquids introduced into the container (1) in order to carry out the mixing.

14. A method according to claim 13, **characterized in that** the pump (4) causes the mixture to circulate with a flow rate of 6 to 1500 litres per minute

Patentansprüche

1. Geschlossenes System für Einmalgebrauch zum Mischen, Lagern und Homogenisieren von Flüssigkeiten, mit einer Einheit bestehend aus einem mit einer nicht invasiven Pumpe (4) versehenen starren Behälter (1), welcher einen Einwegbeutel (2) von im Allgemeinen quaderförmiger Gestalt umschließt, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Unterseite des Beutels eine Ausflussöffnung für die Flüssigkeit nach außerhalb des Beutels aufweist, die Oberseite eine Rücklauföffnung für die Flüssigkeit aufweist, über welche die Flüssigkeit in das Innere des Beutels zurückströmt, wobei die Öffnungen über eine äußere Mischleitung (3) fix miteinander verbunden sind, welche in der Pumpe (4) eingesetzt ist, die in Betrieb die Zirkulation der vom Boden des Beutels (2) entnommenen Flüssigkeit im geschlossenen Kreislauf gestattet, wobei die Pumpe (4) geöffnet ist, um die Mischleitung (3) darin einsetzen und daraus entfernen zu können.
2. System nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Boden (7) des Behälters (1) mit einem Längsschlitz (8) versehen ist, der die Einführung und den Durchtritt der Mischleitung (3) gestattet.
3. System nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** es eine Einrichtung (20, 27) aufweist, die zum teilweisen Verschließen des Schlitzes (8) parallel zum Boden des Behälters verschiebbar ist.
4. System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter (1) eine oder zwei seitliche Tür(en) (5, 6) zur Ermöglichung der Installation des Beutels (2) aufweist.
5. System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter (1) mit einer horizontal verschiebbaren Bodenwand (7) versehen ist, die mit einem oder mehreren Längsschlitz(en) versehen ist.
6. System nach einem der Ansprüche 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Flügelseiten der Türen (5, 6) ein U-förmiges vertikales Profil mit einander zugewandten Öffnungen aufweisen, in die ei-

ne profilierte und angepasste Platte (21) schiebbar ist, um die Flügel der seitlichen Türen (5, 6) in geschlossener Position zu halten.

7. System nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Mittelteil der profilierten und angepassten Platte (24) vorzugsweise koplanar mit der Innenfläche der beiden seitlichen Türen (5, 6) verläuft.
8. System nach einem der Ansprüche 4 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Flügelseite einer seitlichen Tür (5, 6) ein Gatter (23) aufweist, das mit Verschlüssen versehen ist, die mit auf der anderen seitlichen Tür (5, 6) vorgesehenen Einrichtungen zusammenwirken, um die Flügel in geschlossener Position zu halten.
9. System nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Mittelteil (22) des Gatters (23) koplanar mit der Innenfläche der beiden seitlichen Türen (5, 6) des Behälters (1) verläuft.
10. System nach einem der Ansprüche 4 bis 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Flügelseiten der beiden seitlichen Türen (5, 6) ein U-förmiges Profil mit einander den Rücken zukehrenden Öffnungen aufweisen, in die eine profilierte und angepasste Platte (24) schiebbar ist, die zwei U-förmige Rückläufe mit einander zugewandten Öffnungen aufweist, um die Flügel der seitlichen Türen (5, 6) in geschlossener Position zu halten.
11. System nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Mittelteil (22) der profilierten und angepassten Platte (24) koplanar mit den beiden seitlichen Türen (5, 6) verläuft und einen Kanal bildet, in dem die Mischleitung (3) zu ihrem Schutz installierbar ist.
12. System nach einem der Ansprüche 4 bis 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein Schutz für die Mischleitung (3) in einer Tür (6) des Behälters eingebaut ist und einen Gatterflügel (25) aufweist.
13. Verfahren zum Mischen von Zusammensetzungen, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein geschlossenes System für Einmalgebrauch nach einem der Ansprüche 1 bis 12 installiert wird, welches aus einem mit einer nicht-invasiven Pumpe (4) versehenen starren Behälter (1) und einem Einwegbeutel (2) besteht, dessen Unterseite und Oberseite über eine Mischleitung (3) fix miteinander verbunden werden, wobei die Leitung (3) in die nicht-invasive Pumpe (4) eingeführt und die Pumpe in Betrieb genommen wird, um eine Zirkulation der im Behälter (1) vorhandenen Flüssigkeit(en) im geschlossenen Kreislauf zu bewirken, um diese zu mischen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Pumpe (4) die Mischung mit einem Zirkulationsdurchsatz von 6 bis 1500 Litern/Minute bereitstellt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

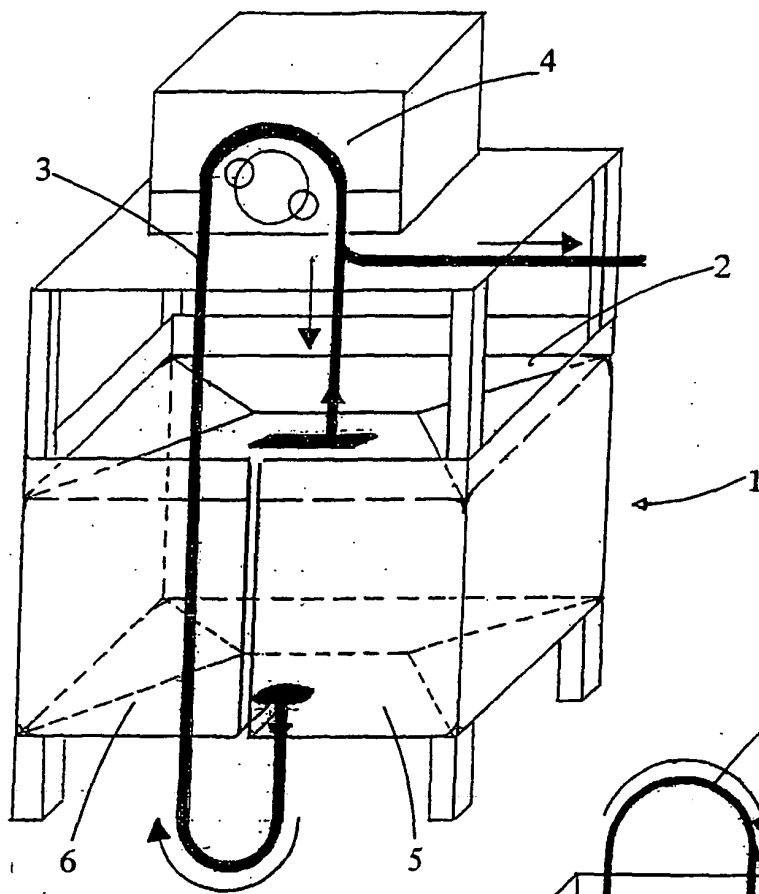


Fig. 1

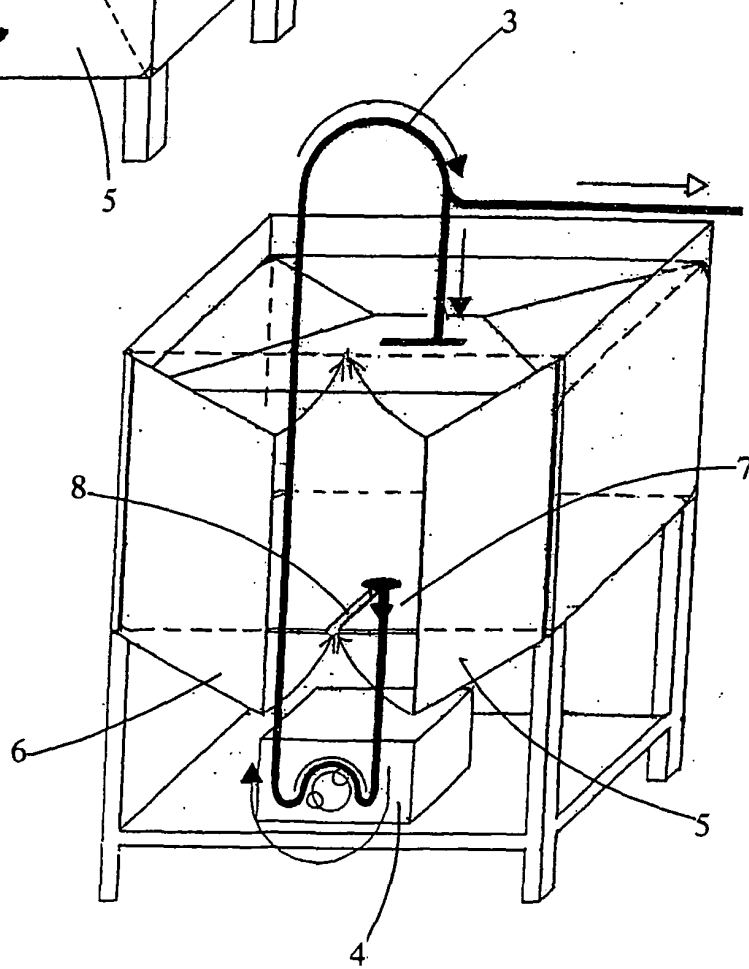


Fig. 2

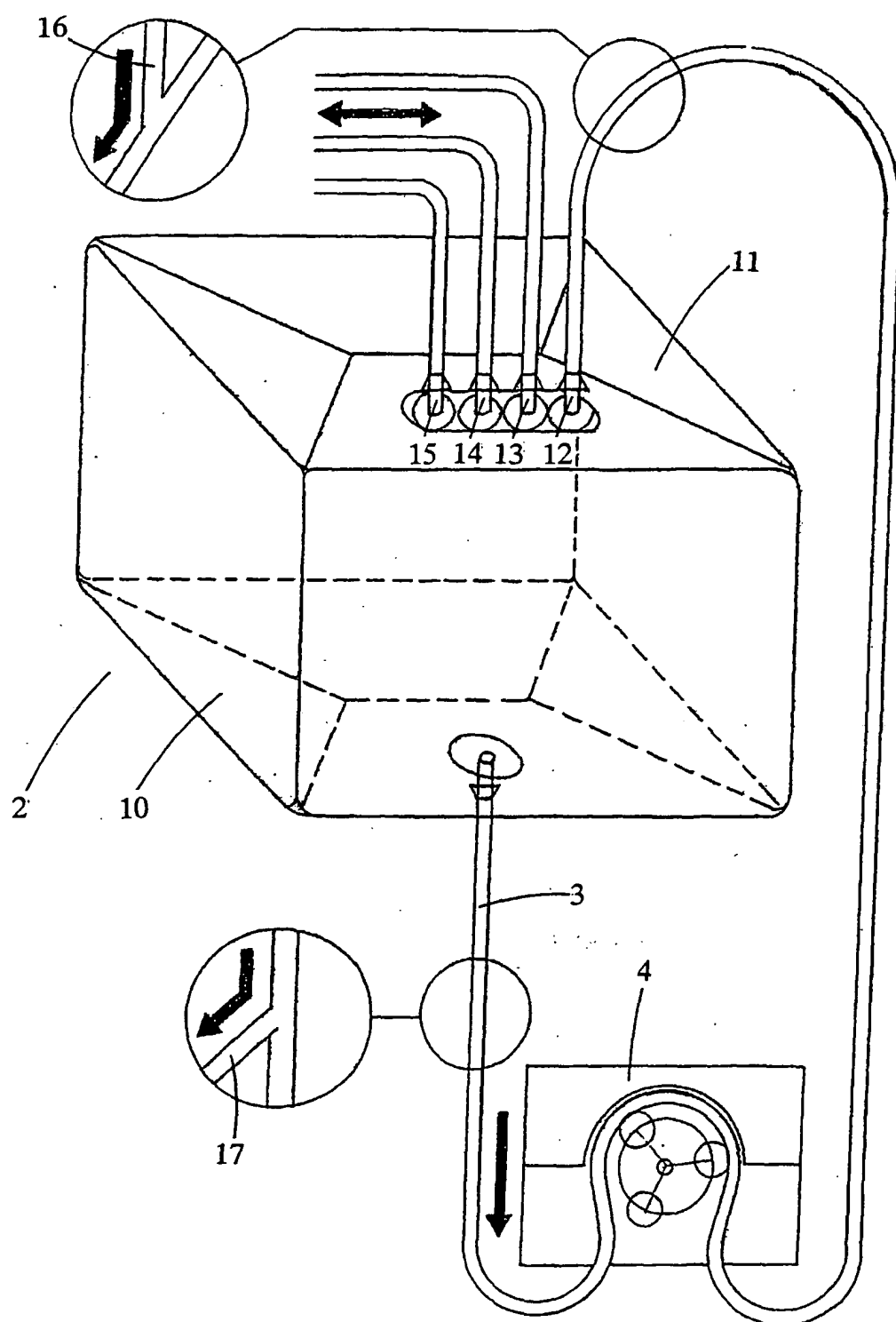


Fig. 3

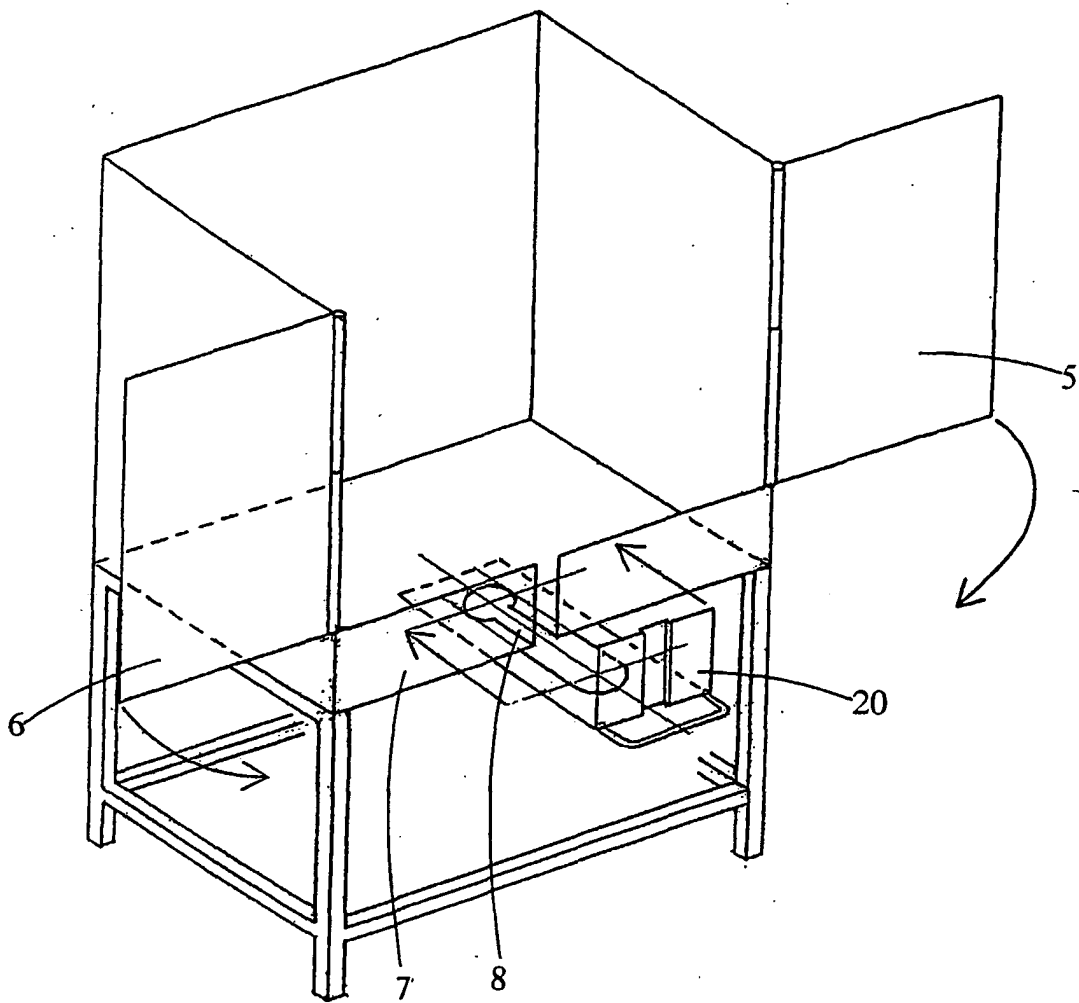


Fig. 4

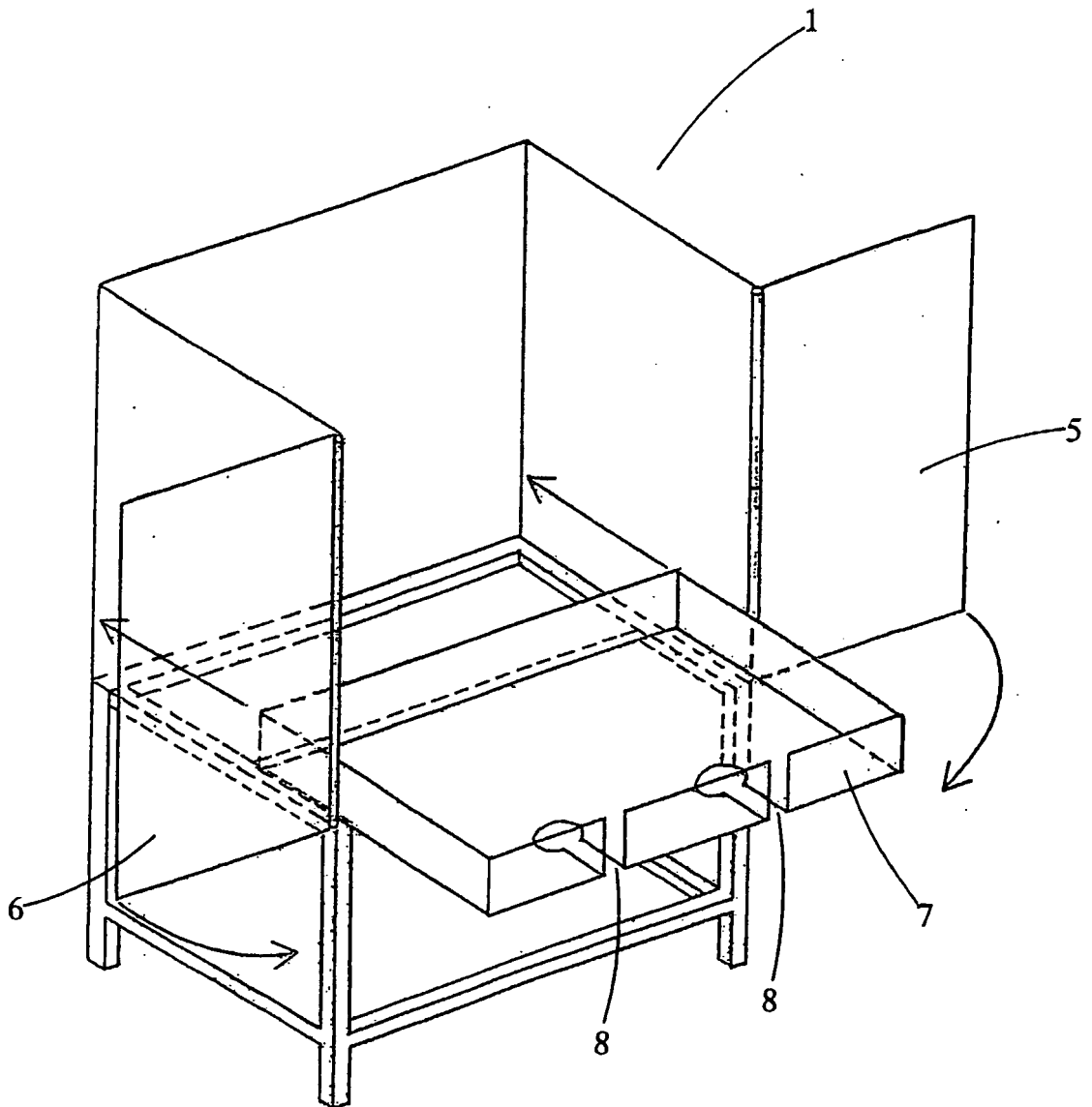
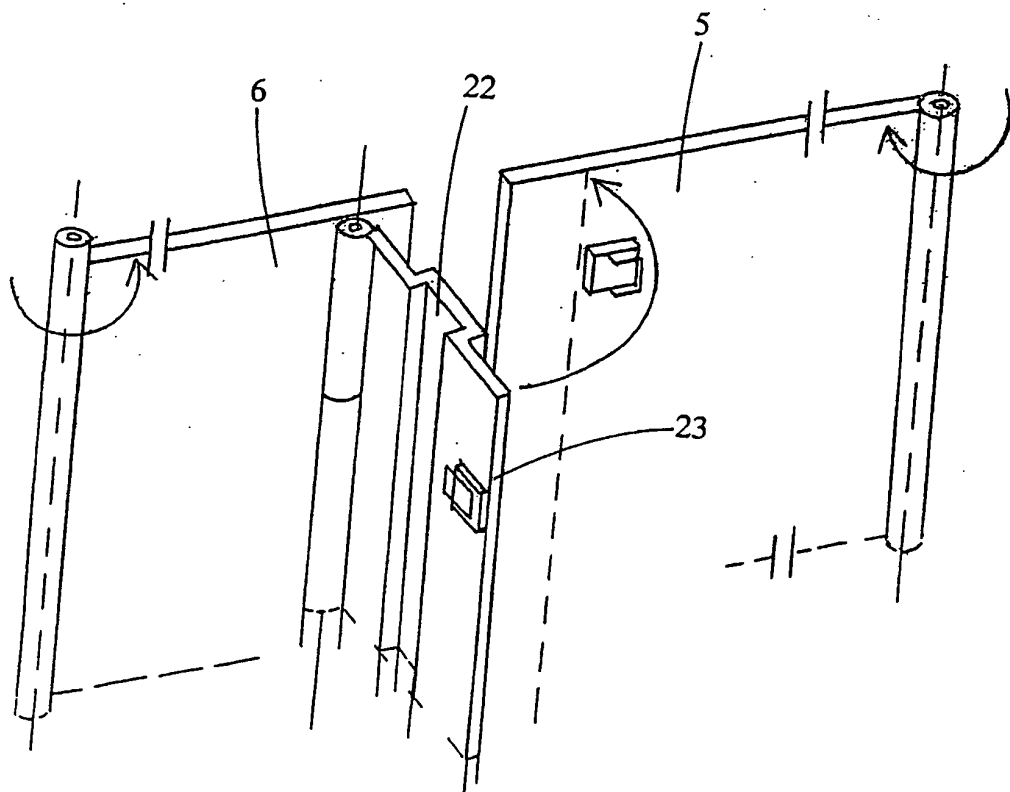
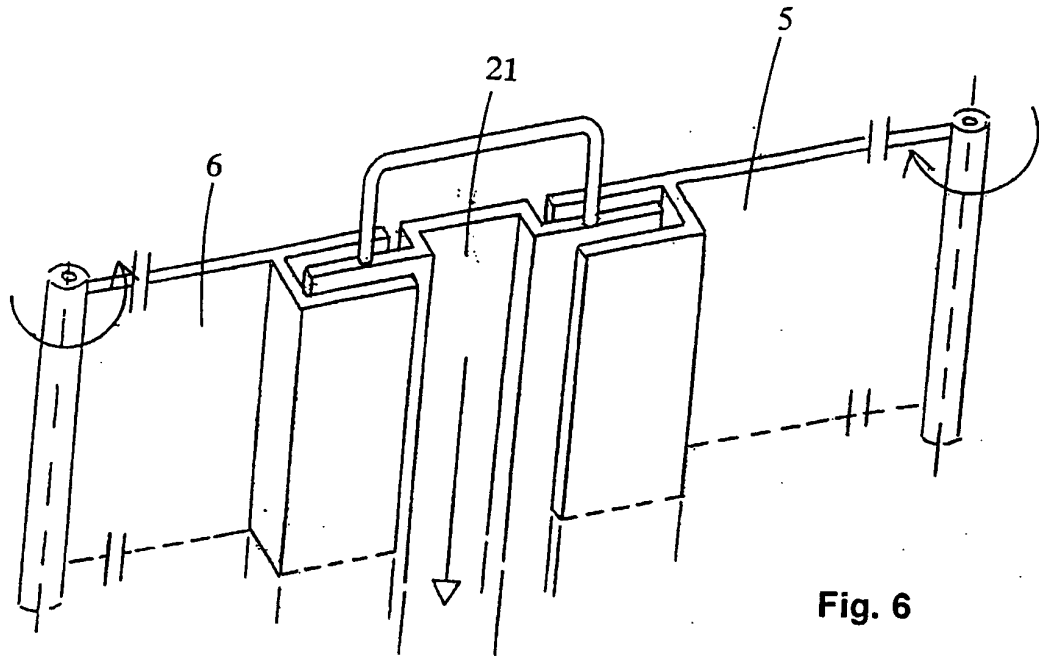


Fig. 5



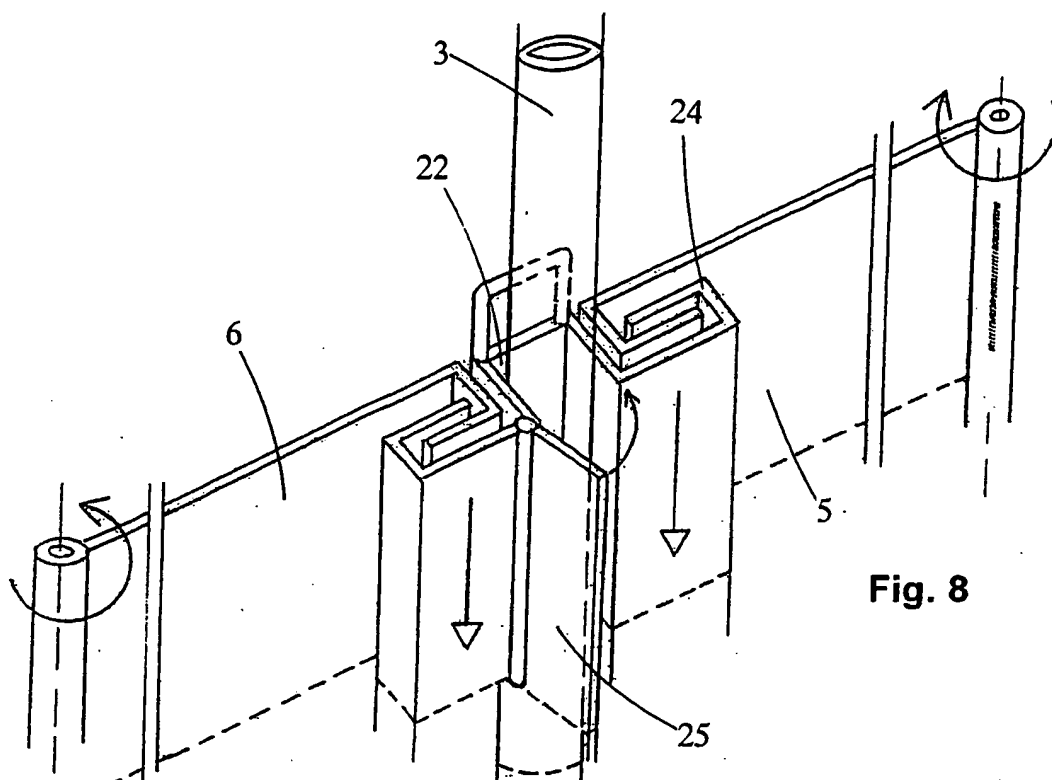


Fig. 8

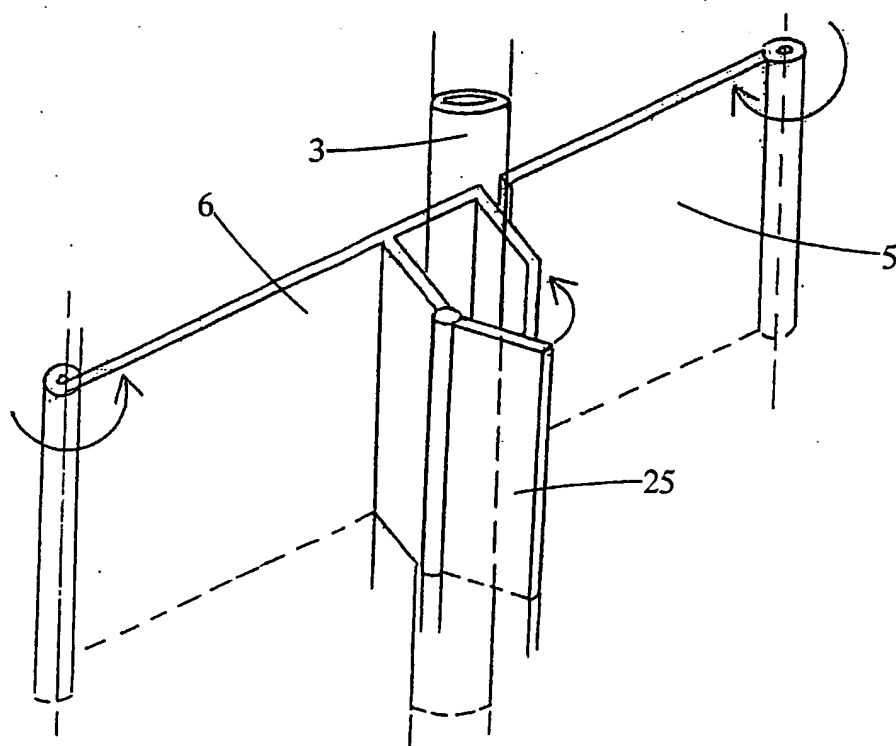


Fig. 9

