

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

①

N° 80 21481

⑤④ Procédé et dispositif pour le mélange de solutions hypernutritives.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.³). B 01 F 3/08; A 61 M 5/14; G 05 D 11/02.

②② Date de dépôt..... 8 octobre 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA, 1^{er} novembre 1979, n° 090,234.*

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 19 du 8-5-1981.

⑦① Déposant : Société dite : BAXTER TRAVENOL LABORATORIES, INC., résidant aux EUA.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : SA Fédit-Loriot, cabinet Guerbilsky,
38, av. Hoche, 75008 Paris.

Procédé et dispositif pour le mélange de solutions hyper-
nutritives.

L'invention concerne un procédé et un dispositif pour le mélange, la stérilisation et le transfert de solutions.
5 Plus précisément, l'invention vise un procédé et un dispositif utilisables pour le mélange de solutions hypernutritives.

Une thérapeutique d'hypernutrition consiste en un apport intraveineux, par exemple d'un mélange protéines-hydrates de carbone, à un patient. Cette thérapeutique est
10 utilisée essentiellement pour satisfaire les besoins en protéines et calories d'un patient qu'il n'est pas possible d'alimenter par voie orale. Les protéines peuvent se présenter sous forme d'acides aminés libres ou d'un hydrolysate de protéines et les hydrates de carbone se présentent généralement
15 sous forme de dextrose. Outre les protéines et hydrates de carbone, on peut également fournir au patient, grâce à cette thérapie, des vitamines (solubles dans l'eau et solubles dans les graisses) ainsi que des électrolytes.

Tous ces ingrédients, séparément ou en combinaison,
20 sont extrêmement sujets à la prolifération de microorganismes nuisibles et il est souhaitable qu'ils soient administrés au patient dans des conditions stériles. De ce fait, comme ces solutions de protéines et hydrates de carbone ne peuvent pas être mélangées d'avance par le fabricant, mais
25 doivent l'être au moment de leur utilisation, leur mélange doit être effectué dans des conditions stériles pour éviter la prolifération de microorganismes.

Un procédé et dispositif connus pour le mélange de solutions hypernutritives utilise un système de transfert de
30 solutions qui comprend un récipient récepteur en matière plastique et un dispositif de transfert en Y. Un récipient en matière plastique particulièrement approprié est celui fabriqué par la Société dite Travenol Laboratories Inc., de Deerfield, Illinois et vendu sous la dénomination commerciale de "VIAFLEX". Un dispositif connu de transfert en Y comprend deux tubes séparés ayant chacun l'une de leurs extrémités
35 fixée à un connecteur commun dans lequel s'écoulent les solutions avant de pénétrer dans le récipient en matière

plastique. L'autre extrémité de l'un des tubes du dispositif est fixée au récipient contenant les protéines et celle de l'autre tube est fixée au récipient contenant les hydrates de carbone. On contrôle le volume de chaque solution délivrée au récipient au moyen d'un clamp monté sur chaque tube. Les solutions s'écoulent dans le récipient en matière plastique par simple gravité. Toutefois, il peut être avantageux de les transférer par application de vide au récipient en matière plastique, vide créé dans une chambre à vide dans laquelle on place le récipient, telle que la chambre fabriquée par la Société dite Travenol Laboratories Inc. sous la dénomination commerciale de "VIAVAC".

Jusqu'ici, pour assurer la stérilité pendant le mélange des solutions d'hypernutrition, celui-ci devrait être effectué sous une hotte à flux laminaire. Les hottes à flux laminaires sont utilisées pour réduire les risques de contamination par l'air de telles solutions. Ces appareils fonctionnent par prélèvement d'air ambiant, et filtrage à travers un premier filtre pour en éliminer les agents de contamination les plus gros tels que poussières et débris. L'air est ensuite comprimé et canalisé de façon laminaire dans un filtre à bactéries placé dans la hotte. L'air purifié s'écoule sur toute la surface de travail de la hotte en lignes parallèles et à vitesse uniforme. Ce type de filtre est conçu de façon à éliminer toutes les bactéries de l'air qui traverse le filtre. Le fait de mélanger les composants sous un flux laminaire contribue à empêcher la contamination par l'air, mais ce procédé est relativement encombrant et onéreux et il n'évite pas les autres sources de contamination telles qu'une contamination par contact. Lorsqu'on utilise une hotte, l'opérateur peut, par inadvertance, effectuer son travail à l'extrémité ou à l'extérieur de la hotte au lieu de s'installer suffisamment à l'intérieur pour bénéficier d'un air purifié. Il faut du temps et beaucoup de soin pour maintenir un accès direct ouvert entre le filtre et la zone de mélange. Les flacons de solution et autres objets non stériles ne peuvent pas être disposés à l'arrière de la zone de travail de la hotte près du filtre car ces objets

pourraient contaminer tout ce qui se trouve en aval et interrompre le trajet laminaire d'air purifié. En outre, quand on utilise une hotte à flux laminaire, il est nécessaire de nettoyer systématiquement la surface de travail de la hotte avant chaque mélange.

Il ressort de ce qui précède que les procédés et appareils connus sont mal commodes car ils nécessitent l'emploi d'une hotte à flux laminaire et plusieurs opérations pour, à la fois, transférer et stériliser le mélange de solutions parentérales.

Ces problèmes sont résolus dans une certaine mesure par le procédé et dispositif décrits dans la demande de brevet américain No. 090.235 aux noms de Bellamy et Quick.

Toutefois, même lorsqu'on utilise ce dernier appareil, de nouveaux problèmes se posent, qui ont rapport au filtre de cet appareil. La viscosité de certaines de ces solutions parentérales peut provoquer l'encrassement du filtre et, par conséquent, un ralentissement du transfert dans le filtre et l'appareil. En outre, les viscosités des solutions peuvent être -et sont généralement- différentes, ce qui risque de produire un mélange inégal ou insatisfaisant des substances. Il faut donc en outre prendre le temps et le soin de vérifier que le mélange souhaité des solutions à combiner est bien obtenu. Le procédé et le dispositif de la présente invention évitent ces divers inconvénients.

L'invention vise un procédé et un dispositif pour le mélange d'au moins deux solutions, le transfert du mélange obtenu dans un récipient tel que le récipient en matière plastique décrit ci-dessus, et la stérilisation du mélange pendant l'opération de transfert.

Le procédé et le dispositif selon l'invention évitent l'emploi d'une hotte à flux laminaire et ils permettent un contrôle automatique de la composition du mélange transféré.

L'invention a pour objet un procédé et un dispositif pour le mélange d'au moins deux solutions selon une proportion prédéterminée, et le transfert du mélange dans un récipient récepteur dans des conditions stériles. Le dispositif comprend le récipient récepteur, une chambre de mélange en

communication fluidique avec une source de chacune des solutions et des moyens pour commander automatiquement la quantité de chaque solution dans le mélange. Le dispositif comprend en outre des moyens pour stériliser le mélange provenant de la chambre de mélange et pour transférer le mélange stérilisé au récipient récepteur. L'un de ces moyens est constitué par un ensemble stérile, qui comprend un filtre en communication fluidique avec un orifice de sortie de la chambre, le récipient récepteur et la tubulure qui les relie.

La chambre de mélange a trois fonctions. En premier lieu, comme son nom l'indique, elle sert au mélange de solutions provenant de récipients de solutions. De préférence un déflecteur ou autre organe mélangeur est monté dans la chambre pour augmenter la turbulence des solutions et effectuer leur mélange intime. En deuxième lieu, la chambre de mélange et ses tubulures comprennent des moyens qui permettent de commander automatiquement la proportion des différentes solutions, de façon que le mélange final fourni à l'appareil de stérilisation contienne la quantité voulue de chaque solution. L'un de ces moyens est constitué par plusieurs orifices d'accès à la chambre, qui peuvent être raccordés chacun à une tubulure par laquelle l'une des solutions peut être fournie à la chambre. Un autre moyen est constitué par les dimensions particulières de cette dernière tubulure. Le choix du diamètre et d'une longueur de tubulure appropriée permet de prédéterminer le débit de la solution fournie par cette tubulure en fonction de la viscosité de la solution, de sorte qu'on peut pré-établir la quantité de chaque solution fournie à la chambre à un moment donné. Enfin un autre moyen encore est l'emploi d'orifices d'accès d'un diamètre prédéterminé, ce qui permet de prédéterminer la quantité d'une solution particulière dans le mélange, par le choix d'un orifice d'une section appropriée. En troisième lieu, la chambre de mélange constitue un moyen qui permet de diminuer la viscosité du mélange à transférer pour un transfert plus rapide. En général, la viscosité du mélange est inférieure à la viscosité de la solution la plus visqueuse, ce qui accélère le transfert.

Le procédé selon l'invention consiste à fournir à la

chambre de mélange chacune d'au moins deux solutions à une vitesse prédéterminée contrôlée automatiquement ; à mélanger les solutions dans la chambre de mélange et à fournir le mélange obtenu à un ensemble stérile pour stériliser le mélange et transférer le mélange stérilisé dans un récipient récepteur.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée qui va suivre et à l'examen du dessin annexé qui représente, à titre d'exemple non limitatif, un mode de réalisation de l'invention.

La figure 1 est une vue en perspective d'un mode de réalisation préféré de l'invention.

On a représenté sur la figure 1 un récipient 10 contenant une première solution et un récipient 12 contenant une deuxième solution. Ces deux récipients sont généralement en verre. Ils sont fermés par un bouchon 14 dans lequel est enfoncée une aiguille 16. Chaque aiguille 16 est fixée à l'une des extrémités d'une tubulure 18 par laquelle on peut transférer la solution contenue dans le récipient dans une chambre de mélange 20. Un clamp à galet 22 est monté sur chacune des tubulures 18 pour permettre et interrompre l'écoulement de solution par la tubulure. Un orifice d'accès 24 est ménagé dans la chambre 20 pour chaque tubulure 18 associée à un récipient pour solution.

Un déflecteur 26 est disposé dans la chambre 20. Le déflecteur représenté sur la figure 1 est fixé sensiblement à la paroi supérieure de la chambre et il contribue à augmenter la turbulence des solutions à mélanger pour assurer leur mélange intime.

En-dessous de la chambre de mélange 20 est disposé un ensemble stérile dans lequel le mélange des solutions en provenance de la chambre de mélange est stérilisé et transféré dans un récipient récepteur terminal. Cet ensemble stérile comprend un filtre 28, un sac récepteur en matière plastique souple 30 et une tubulure 32 pour le transfert du mélange stérilisé au sac récepteur 30. Un clamp à galet est également monté sur la tubulure 32 pour contrôler le débit du mélange entre le filtre et le sac.

Le filtre 28 comporte un orifice d'entrée 34 par lequel le mélange provenant de la chambre 20 est admis dans le filtre, et un orifice de sortie 36 auquel est fixée la tubulure 32. Le filtre est un filtre stérilisant et il s'agit avantageusement d'un filtre hydrophile qui retient les bactéries et dont la surface de membrane est supérieure à $6,5 \text{ cm}^2$ environ et la dimension maximale des trous d'environ 0,2 microns. Des filtres particulièrement appropriés à la présente invention sont vendus sous la dénomination commerciale de "MILLIPORE" par la Société dite Millepore Corp., Bedford, Massachusetts. Comme sac en matière plastique souple, on peut utiliser notamment celui vendu sous la dénomination commerciale de "VIAFLEX" par la Société dite Travenol Laboratories, Inc., de Deerfield, Illinois.

Le dispositif de la figure 1 fonctionne de la façon suivante : chacun des récipients 10 et 12 contient une solution à transférer. On relie la chambre 20 et la tubulure qui lui est associée aux récipients en introduisant chacune des aiguilles 16 dans le bouchon 14 de l'un des récipients. Le filtre 28, la tubulure 32 et le sac 30 constituent un ensemble stérile. On relie l'orifice d'entrée 34 du filtre 28 à la chambre 20 et on place le sac 30 dans une chambre à vide. Il est particulièrement commode de transférer les solutions parentérales sous vide, ce qui accélère le processus de transfert. Une chambre à vide particulièrement appropriée est décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique No. 3.722.557. On ouvre les différents clamps 22 de la figure 1 pour que les solutions contenues dans les récipients 10 et 12 s'écoulent dans la chambre de mélange 20 où elles sont mélangées. Le mélange obtenu s'écoule dans le filtre 28 où il est stérilisé, puis le mélange s'écoule dans le sac 30. On ferme le sac hermétiquement soit par compression de la tubulure 32, thermosoudage de cette tubulure, ou par thermosoudage du sac de façon adjacente au point où la tubulure 32 est reliée au sac. Le fonctionnement des divers clamps et de la chambre à vide qui permet le transfert de la solution est bien connu et ne sera pas décrit en détail.

En ce qui concerne plus particulièrement la chambre de mélange 20, sa structure et son fonctionnement, cette chambre ne sert pas uniquement au mélange des solutions. Elle comporte

également des moyens pour contrôler la quantité de chaque solution qui lui est délivrée à un moment donné, de sorte qu'on peut prédéterminer la proportion des différentes solutions à mélanger avant que le mélange obtenu ne soit transféré à l'appareil de stérilisation. La chambre sert donc à contrôler automatiquement l'opération de mélange des solutions.

L'un des moyens qui permet de contrôler la proportion des solutions à mélanger est l'emploi de plus de deux orifices d'entrée. Généralement, les solutions qui sont fournies à la chambre ont des viscosités différentes. Par exemple, comme une solution d'acide aminé est moins visqueuse qu'une solution de dextrose, pour obtenir la même quantité d'acide aminé que de dextrose dans le mélange final, on peut fournir plusieurs solutions de dextrose en même temps qu'une seule solution d'acide aminé. Un autre moyen de contrôle automatique de la proportion des différentes solutions dans le mélange final consiste à utiliser une tubulure d'un certain diamètre ou d'une certaine longueur entre un récipient de solution et la chambre de mélange et une tubulure d'un diamètre ou d'une longueur différente entre l'autre récipient et la chambre. Un troisième moyen consiste à doter la chambre d'orifices d'entrée de sections différentes. En choisissant préalablement la section de chaque orifice d'entrée en fonction de la viscosité de la solution qui doit pénétrer par cet orifice, tout en maintenant identiques les dimensions de toutes les tubulures et le nombre de sources de chaque solution différente, on peut prédéterminer le débit d'admission dans la chambre de n'importe quel type de solution.

L'emploi d'une chambre de mélange que les solutions à mélanger doivent traverser avant d'être admises dans l'appareil de stérilisation présente en outre l'avantage de raccourcir le temps de transfert entre les récipients contenant les solutions et le sac récepteur final. Si, par exemple, on voulait fournir à l'appareil une solution de dextrose et une solution d'acide aminé, la solution d'acide aminé qui s'écoule plus vite parviendrait la première au sac récepteur flexible. Toutefois, le temps total nécessaire au transfert dépendrait cependant encore du temps nécessaire au transfert de la

solution visqueuse de dextrose. Si, au contraire, les deux solutions sont mélangées dans la chambre de mélange, le mélange qui en résulte est moins visqueux que la solution de dextrose initiale et le temps nécessaire au transfert du mélange dans l'appareil de stérilisation est inférieur au temps d'un transfert analogue de la solution de dextrose dans l'appareil.

Bien entendu, l'invention n'est nullement limitée au mode de réalisation de l'exemple décrit et représenté, elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art, suivant les applications envisagées et sans s'écarter pour cela du cadre de l'invention.

C'est ainsi que les moyens décrits pour le contrôle automatique de la quantité de chacune des solutions fournies à la chambre de mélange 20 peuvent être modifiés pour permettre la fourniture à la chambre d'une quantité prédéterminée de chaque solution plutôt que de quantités identiques.

Pour faciliter l'opération de transfert, la chambre de mélange, les aiguilles et les tubulures associées peuvent également être incluses dans l'ensemble stérile. Dans ce cas, l'opérateur n'a qu'à fixer chacune des aiguilles 16 sur un récipient contenant une solution et placer le sac récepteur dans la chambre à vide avant le début de l'opération de transfert. Le déflecteur 26 peut également être supprimé s'il en résulte un mélange satisfaisant des solutions ou encore on peut utiliser plusieurs déflecteurs pour obtenir un mélange plus homogène. On peut également envisager d'utiliser un filtre ayant une partie de sa structure analogue à la chambre 20, ce qui permettrait de supprimer la chambre de mélange séparée.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif pour le mélange stérile d'au moins deux solutions, caractérisé en ce qu'il comprend : un récipient pour recevoir les solutions mélangées ; une chambre de mélange
5 en communication fluïdique avec le récipient récepteur et avec la source de chacune des solutions, lesdites solutions pouvant être fournies à la chambre, mélangées à l'intérieur de celle-ci puis transférées dans le récipient récepteur; et des moyens pour contrôler automatiquement la quantité de
10 chaque solution dans le mélange.

2. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens précités comprennent au moins trois tubulures de dimensions identiques reliées à la chambre, chacune desdites tubulures pouvant être reliée à une source différente
15 de solution pour transférer la solution d'une source particulière à la chambre, le nombre de sources de solution utilisées pour une même solution déterminant la quantité de cette solution dans le mélange.

3. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens précités comprennent une première et une
20 deuxième tubulures, reliées chacune à la chambre, lesdites tubulures étant de dimensions prédéterminées et permettant de transférer à la chambre une solution provenant d'une source de solution donnée, les dimensions de la tubulure déterminant la
25 quantité de solution délivrée par la tubulure et donc la proportion de cette solution dans le mélange.

4. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens précités comprennent deux orifices d'accès
30 à la chambre de dimensions différentes, par chacun desquels une solution provenant d'une source de solution est admise dans la chambre, la dimension de chaque orifice d'accès déterminant la quantité de solution fournie à la chambre par ledit orifice et par suite, la proportion de cette solution dans le mélange.

5. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé
35 en ce que la chambre de mélange comporte au moins un déflecteur pour augmenter la turbulence et favoriser le mélange des solutions à mélanger.

6. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé

en ce qu'il comprend en outre des moyens pour stériliser le mélange à sa sortie de la chambre de mélange et pour transférer ensuite le mélange stérilisé dans le récipient récepteur.

5 7. Dispositif suivant la revendication 6, caractérisé en ce que les moyens de stérilisation comprennent un filtre interposé dans la communication fluïdique entre la chambre et le récipient récepteur, le récipient récepteur, et une tubulure reliant le filtre et le récipient récepteur pour transférer le mélange stérilisé au récipient récepteur, au moins la partie
10 stérilisante du filtre, la tubulure et le récipient récepteur formant un ensemble stérile.

8. Dispositif suivant la revendication 7, caractérisé en ce qu'une deuxième tubulure est reliée à la chambre et peut être fixée sur chacune des sources de solution, de façon que
15 la chambre et les sources de solution soient en communication fluïdique, l'ensemble stérile comprenant en outre la deuxième tubulure, la chambre et le reste du filtre.

9. Procédé pour le mélange stérile d'au moins deux solutions, caractérisé en ce qu'on fournit à une chambre de mélange chaque solution provenant d'une source de solution ; on
20 contrôle automatiquement la quantité de chaque solution fournie à la chambre de mélange ; on mélange les solutions dans la chambre ; et on fournit le mélange à un récipient récepteur.

10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on relie au moins trois tubulures identiques à la
25 chambre, chacune desdites tubulures pouvant être fixée à une source différente de solution, pour délivrer à la chambre la solution de la source correspondante, le nombre de sources de solution utilisées pour une même solution déterminant la proportion de ladite solution dans le mélange.
30

11. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on relie à la chambre une première et une deuxième tubulures de dimensions prédéterminées permettant de transférer à la chambre une solution d'une source de solution donnée,
35 les dimensions d'une tubulure déterminant la quantité de solution délivrée par cette tubulure et donc la proportion de ladite solution dans le mélange.

12. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé

5 en ce que l'on dote la chambre de deux orifices d'accès de sections différentes, pour l'admission dans la chambre d'une solution provenant de l'une des sources de solution, la section de chaque orifice déterminant la quantité de solution délivrée à la chambre par ledit orifice et donc la proportion de cette solution dans le mélange.

13. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on dispose au moins un déflecteur dans la chambre pour augmenter la turbulence et favoriser le mélange des solutions.

10 14. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'il consiste en outre à stériliser le mélange à sa sortie de la chambre et à transférer le mélange stérilisé au récipient récepteur.

15 15. Procédé suivant la revendication 14, caractérisé en ce qu'on utilise un filtre en communication fluïdique avec un orifice de sortie de la chambre et une tubulure montée entre un orifice de sortie du filtre et le récipient récepteur pour transférer le mélange dans le récipient récepteur, au moins la partie stérilisante du filtre, l'orifice de sortie
20 du filtre, la tubulure et le récipient récepteur constituant un ensemble stérile.

16. Procédé suivant la revendication 15, caractérisé en ce que chacune des solutions est fournie à la chambre à partir d'une source de solution par une deuxième tubulure, la
25 deuxième tubulure, la chambre et le reste du filtre faisant partie de l'ensemble stérile.

17. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on ferme hermétiquement le récipient récepteur après introduction du mélange dans ledit récipient.

