

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 août 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/079728 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61M 5/28 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000197

(22) Date de dépôt international :

26 janvier 2006 (26.01.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0500800 26 janvier 2005 (26.01.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **BEC-
TON DICKINSON FRANCE** [FR/FR]; Rue Aristide
Bergès, F-38800 Le Pont-de-Claix (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BARELLE,**

Laurent [FR/FR]; Les Soldanelles n° 10, F-38250 Saint
Nizier du Moucherotte (FR). **PEROT, Frédéric** [FR/FR];
Les Balmets, F-38760 Saint Paul de Varces (FR).

(74) Mandataire : **CABINET GERMAIN & MAUREAU;**
BP 6153, F-69466 Lyon Cedex 6 (FR).

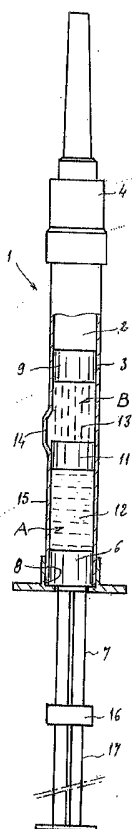
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MIXING AT LEAST TWO SUBSTANCES, MANUFACTURING METHOD AND APPLICATIONS

(54) Titre : PROCÉDÉ DE MÉLANGE D'AU MOINS DEUX SUBSTANCES, PROCÉDÉ DE FABRICATION ET APPLICATIONS



(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing a mixture from at least two liquid substances A, B, the volume V_m of the mixture being, in ambient space, greater than the sum of the volumes V_a , V_b individually occupied by the substances before being mixed. Said method includes at least the following successive steps: a) providing a device (1) for storing and mixing said two substances (A, B) comprising first and second stoppers (8, 9) separated by a closure (11) and defining in a first storage configuration first and second functionally sealed chambers (12, 13), said second chamber (13) being filled with said volume V_b so as to leave only a volume of gas, not more than the volume equivalent to the product of the surface of the inner section of said hollow portion by a free distance not more than 2.5 mm; b) moving the first stopper (6) with moving means; c) transferring said volume V_a from said first chamber (12) into said second chamber (13). The invention is characterized in that during said step c), it consists in transferring said volume V_a into said second chamber (13) by transferring a volume of gas, not more than the volume equivalent to the product of the surface of the inner section of said hollow portion by a free distance not more than 2.5 mm.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur un procédé de préparation d'un mélange à partir d'au moins deux substances A, B, liquides, le volume V_m du mélange étant, dans l'espace ambiant, supérieur à la somme des volumes V_a , V_b occupés individuellement par les substances avant mélange, ledit procédé comprenant au moins les étapes successives suivantes : - a) on dispose d'un dispositif (1) de stockage et de mélange desdites deux substances (A, B) comportant un premier et un second bouchon (6, 9) séparés par un obturateur (11) et définissant dans une première configuration de stockage une première et une seconde chambres (12, 13) fonctionnellement étanches, ladite seconde chambre (13) étant remplie par ledit volume V_b de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm, - b) on déplace ledit premier bouchon (6) à l'aide de moyens de déplacement - c) on transfère ledit volume V_a de ladite première chambre (12) à ladite seconde chambre (13), caractérisé en ce que lors de ladite opération c), on transfère ledit volume V_a dans ladite seconde chambre (13) en transférant un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm.

WO 2006/079728 A1



GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

Procédé de mélange d'au moins deux substances, procédé de fabrication et applications

La présente invention porte sur un procédé de préparation d'un mélange d'au moins deux substances (A, B) devant être conservées
5 séparément et dont le mélange a tendance à générer de la mousse.

L'utilisation de solutions, issues du mélange de plusieurs substances miscibles seulement après agitation, est très courante dans de nombreux domaines industriels. Dans certains cas, par exemple pour des raisons de conservation limitée et/ou d'instabilité de la solution dans le temps,
10 les substances doivent être conservées séparément et n'être mélangées que juste avant l'utilisation de la solution. C'est notamment le cas, dans le domaine médical, pour certains médicaments pouvant être administrés par injection à l'aide de seringues, à l'aide de perfusions ou de tout autre moyen équivalent, et qui ne doivent être préparés qu'au moment de l'utilisation. Ces médicaments
15 peuvent être le résultat du mélange de deux produits, voire plus, tels que par exemple un principe actif sous forme lyophilisée ou pulvérulente et son solvant. Ces médicaments peuvent aussi être le résultat du mélange de deux produits sous forme liquide, par exemple un principe actif dans un liquide visqueux et son diluant.

Toutefois, il s'avère que le mélange de substances médicales ou non est parfois délicat à réaliser et ne permet souvent pas d'obtenir les résultats escomptés. C'est notamment le cas lorsque le mélange provoque la formation de mousse qui peut rendre la solution difficilement utilisable au moins temporairement. Dans un tel cas, par exemple, on dispose de deux substances
20 (A, B) devant être conservées séparément, les deux substances (A, B) étant sous forme liquide, ladite substance A occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_a , et ladite substance B occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_b , : toutefois, lors du mélange à l'air ambiant des volumes V_a et V_b des deux substances A et B, le volume résultant
25 V_m est supérieur au volume ($V_a + V_b$), par exemple du fait de la présence de la mousse : ce volume superflu et cette mousse sont particulièrement indésirables. La mousse peut être générée de manière « forcée » lorsque l'obtention de la solution nécessite l'agitation des substances en contact ou, de manière « spontanée », lorsque le simple contact entre les substances à
30 mélanger suffit pour provoquer l'effet moussant.

Dans le domaine médical, les problèmes de formation de mousse sont fréquemment rencontrés, notamment lors de l'obtention de médicaments

par exemple par agitation de deux substances liquides. Ce problème est d'autant plus important lorsque, au moins l'une ou plusieurs des substances à mélanger présente une viscosité élevée. C'est par exemple le cas de certaines substances utilisées pour obtenir des médicaments anticancéreux tels que le

5 Taxotere® dont le principe actif, le Docetaxel®, est conservé dans du polysorbate 80 de viscosité élevée, et doit être mélangé à un solvant eau-éthanol de faible viscosité pour pouvoir être administré au patient par exemple par injection à l'aide d'une perfusion. Dans un tel cas, pour préparer ce genre de médicament, on utilise deux flacons distincts, chaque flacon contenant un

10 liquide séparément. Avant l'injection, on prélève les liquides dans chacun des flacons, et on les transfère individuellement dans un autre récipient. Selon le mode d'emploi, pour obtenir le médicament, on mélange les deux liquides en effectuant des retournements successifs répétés de ce récipient pendant une durée prédéterminée dépendant des liquides de départ et du médicament à

15 obtenir. Toutefois, pour limiter la formation de mousse, ces retournements doivent être effectués sans agiter le récipient. Dans la pratique, ces liquides étant difficiles à mélanger de manière homogène, pour gagner du temps, le récipient est généralement agité très fortement comme indiqué ci-dessus. Cette agitation intense provoque la formation d'une quantité de mousse importante

20 qui compromet et rend aléatoire le prélèvement d'une quantité précise du médicament. L'utilisateur doit alors attendre plusieurs minutes, le temps que la mousse décroisse, avant de pouvoir aspirer, par exemple à l'aide d'une seringue, le médicament contenu dans le récipient en vue de l'utiliser. Une telle méthode présente des risques non négligeables : en effet, au moment de

25 l'aspiration du médicament dans le flacon, l'utilisateur doit prendre garde à n'aspirer que du liquide pour ne pas aspirer simultanément une partie de la mousse éventuellement encore présente dans le récipient, ce qui risquerait de conduire à un mauvais dosage du médicament à administrer.

Les opérations de prélèvement et de transfert des liquides décrites

30 précédemment sont généralement effectuées dans des enceintes spéciales conçues pour protéger de et/ou contenir toute éventuelle contamination et ainsi éviter que les personnes effectuant ces opérations ne soient en contact avec les différents liquides à mélanger et/ou le médicament final. Néanmoins, pour limiter les pertes de temps liées au phénomène de mousse, il est fréquent que

35 plusieurs médicaments soient préparés simultanément dans une même

enceinte, d'où un risque important de contaminations croisées entre les différents médicaments et/ou liquides.

Il existe donc le besoin d'un procédé permettant la préparation en vase clos d'un médicament à partir d'au moins deux substances liquides, pouvant être mélangées et préalablement stockées séparément, ce procédé permettant de limiter la formation de mousse au moment du mélange des substances et de leur éventuelle agitation en vue de la préparation du médicament. Ce besoin est d'autant plus présent lorsque les substances doivent être mélangées de manière homogène par agitation. Ce besoin est également d'autant plus présent lorsque l'une ou plusieurs des substances utilisées est particulièrement visqueuse.

Il existe déjà des seringues pré-remplies pourvues de deux chambres séparées, chaque chambre comprenant un liquide, la seringue comprenant également un système appelé « by-pass » permettant, avant l'utilisation, la réunion des deux liquides et, la préparation du médicament à administrer.

Le document EP 0 207 544 décrit une telle seringue comprenant deux liquides séparés que l'on mélange juste avant l'utilisation du médicament.

La demanderesse a trouvé de façon surprenante qu'en utilisant un dispositif pourvu de deux chambres, chaque chambre contenant chacune une substance liquide et, en disposant de façon spécifique, au moins une substance liquide dans au moins une chambre la contenant, il était possible de préparer un mélange homogène desdites deux substances, de manière simple, rapide, efficace, en limitant le phénomène de génération de mousse des dispositifs de l'art antérieur, dans un système clos permettant de protéger, tant les substances et le mélange que l'utilisateur, de toute contamination, tout en garantissant une sécurité maximale au niveau du dosage du mélange lors de son utilisation.

Dans le cas où le mélange obtenu est un médicament, ce dernier peut alors être utilisé immédiatement après mélange homogène, ou ultérieurement, dans la limite de sa durée de conservation. Ce résultat surprenant peut également être obtenu lors du mélange de toutes autres substances non médicamenteuses, pouvant être mélangées de manière homogène, par exemple par agitation. Il est alors possible de préparer des solutions diverses utilisables dans tout autre domaine technique, notamment pour la préparation de colles, de lubrifiants, de mélanges culinaires, etc.

La présente invention porte sur un procédé de préparation d'un mélange à partir de deux substances A, B devant être conservées séparément, les deux substances A, B étant sous forme liquide, ladite substance A occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_a , et ladite substance

5 B occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_b , lesdites substances A et B occupant, lorsque mélangées ouvertement dans l'espace ambiant, un volume V_m tel que $V_m > (V_a + V_b)$, ledit procédé comprenant au moins les étapes successives suivantes :

- a) on dispose d'un dispositif de stockage et de mélange desdites
- 10 deux substances A, B, ledit dispositif comprenant au moins :
 - un corps creux pourvu au moins d'une portion sensiblement creuse,
 - un premier bouchon et un second bouchon séparés par un obturateur et logés dans ladite portion creuse dans laquelle ils peuvent être
 - 15 déplacés en translation entre au moins une première configuration dite de stockage dans laquelle ledit obturateur, ledit premier bouchon et ledit second bouchon définissent respectivement avec ladite portion creuse une première et une seconde
 - 20 moins ledit volume V_b de ladite seconde substance B, une deuxième configuration, dite de transfert, dans laquelle ledit obturateur coopère avec des moyens de transfert pour autoriser le passage d'au moins une partie du volume V_a de ladite première substance A de ladite première chambre vers ladite seconde chambre comprenant alors un mélange C constitué d'au moins une
 - 25 partie desdites première et seconde substances A, B, et une troisième configuration, dite de mélange dans laquelle lesdits volumes V_a et V_b desdites première et seconde substances A, B sont contenus dans ladite seconde chambre fonctionnellement étanche,
 - ledit dispositif étant tel que, dans ladite configuration de
 - 30 stockage, au moins ladite seconde chambre est remplie par ledit volume V_b de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm,
 - ledit dispositif étant en configuration de stockage,

- b) on déplace ledit premier bouchon, à l'aide de moyens de déplacement, vers ledit obturateur pour provoquer son déplacement jusqu'à ladite configuration de transfert,

- c) on transfère ledit volume V_a de ladite première substance A de ladite première chambre fonctionnellement étanche à ladite seconde chambre fonctionnellement étanche en prolongeant le déplacement dudit premier bouchon et dudit obturateur jusqu'à ce qu'ils soient en contact l'un avec l'autre, ledit dispositif étant alors en configuration de mélange, caractérisé en ce que lors de ladite opération c), on transfère ledit volume V_a de ladite substance A dans ladite seconde chambre en transférant un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm.

Avantageusement, après l'étape c°), on agite ledit dispositif pour mélanger lesdits volumes V_a et V_b desdites première et seconde substances A, B contenues dans ladite seconde chambre fonctionnellement étanche jusqu'à obtenir un mélange C homogène.

De préférence, ladite première chambre est remplie par ledit volume V_a de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm.

Avantageusement, ladite distance libre est inférieure à 2 mm, de préférence inférieure à 1 mm. De préférence encore ladite distance libre est nulle.

De préférence, l'une au moins desdites substances A, B présente une viscosité cinématique à 25°C allant de 50 à 800 mm²/s, mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208. De préférence encore, ladite viscosité cinématique à 25°C est comprise entre 300 et 500 mm²/s, , mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208.

La présente invention porte encore sur un procédé de remplissage d'un dispositif de stockage et de mélange de deux substances A, B, ledit dispositif comprenant au moins :

- un corps creux pourvu au moins d'une portion sensiblement creuse,

- un premier bouchon et un second bouchon séparés par un obturateur et logés dans ladite portion creuse dans laquelle ils peuvent être déplacés en translation entre au moins une première configuration dite de stockage dans laquelle ledit obturateur, ledit premier bouchon et ledit second bouchon définissent respectivement avec ladite portion creuse une première et une seconde chambres fonctionnellement étanches et comprenant respectivement ladite première substance A et ladite seconde substance B, une deuxième configuration, dite de transfert, dans laquelle ledit obturateur coopère avec des moyens de transfert pour autoriser le passage de ladite première substance A de ladite première chambre vers ladite seconde chambre comprenant alors un mélange C constitué d'au moins une partie desdites première et seconde substances A, B, et une troisième configuration, dite de mélange dans laquelle lesdites première et seconde substances A, B sont contenues dans ladite seconde chambre fonctionnellement étanche,
- ledit dispositif étant tel que, dans ladite configuration de stockage, au moins ladite seconde chambre est remplie de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm, ledit procédé comprenant au moins les étapes suivantes :
- a°) on dispose ledit corps ouvert à ses deux extrémités,
 - b°) on introduit et l'on place en configuration de stockage l'un desdits premier ou second bouchons ou ledit obturateur dans ladite portion creuse du corps,
 - c°) on introduit respectivement ladite première ou seconde substance A, B d'un côté dudit premier ou second bouchon ou dudit obturateur,
 - d°) on délimite ladite première ou seconde chambre en plaçant ledit obturateur ou l'un desdits second ou premier bouchons dans ladite portion creuse du côté de ladite première ou seconde substance A, B,
 - e°) on introduit alors respectivement ladite seconde ou première substance B, A du côté libre dudit obturateur,
 - f°) on délimite ladite seconde ou première chambre en plaçant respectivement ledit second ou premier bouchon dans ladite portion creuse du côté de ladite seconde ou première substance B, A préalablement introduite,
- ledit procédé étant caractérisé en ce que :

- l'on effectue au moins l'une desdites opérations d) ou f) en plaçant ledit second ou premier bouchon ou ledit obturateur de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm,
- pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place au moins une partie dudit dispositif dans une enceinte sous vide avant de placer ledit obturateur ou l'un desdits second ou premier bouchons dans ladite portion creuse de ladite partie dudit dispositif, et
- au cours d'au moins l'une desdites opérations d) ou f), on empêche la translation respectivement dudit second ou premier bouchons ou dudit obturateur en le calant à l'aide de moyens de blocage.

Avantageusement, on utilise une distance libre nulle.

- De préférence, pour introduire et placer l'un au moins desdits second ou premier bouchon ou ledit obturateur, on utilise un tube intermédiaire que l'on introduit dans le tube et dans lequel on déplace à l'état comprimé ledit second ou premier bouchon ou ledit obturateur.

- Avantageusement, pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place au moins une partie dudit dispositif dans une enceinte sous vide avant d'introduire ledit obturateur ou l'un desdits second ou premier bouchons dans l'extrémité de ladite portion creuse et on provoque le déplacement dudit obturateur vers ladite première ou seconde substance A, B en ramenant au moins ladite partie du dispositif à la pression atmosphérique.

- Avantageusement, on choisit des moyens de blocage dans le groupe comprenant une butée mécanique, une liaison mécanique, un vide d'air, une butée magnétique, une combinaison de ces moyens.

- De préférence, on dispose ledit corps de manière à ce que chacune de ses extrémités soit en communication avec une enceinte distincte, et, pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place lesdites enceintes sous vide avant d'introduire ledit obturateur ou l'un desdits second ou premier bouchons dans ladite portion creuse et on provoque son déplacement jusqu'à ce qu'il vienne en butée avec la surface de ladite première ou seconde substance A, B en ramenant l'enceinte dans laquelle il est situé à la pression atmosphérique et en maintenant l'autre enceinte sous vide.

- La présente invention porte encore sur une installation pour la mise en œuvre du procédé ci-dessus, comportant au moins des moyens de support

dudit corps, des moyens d'introduction d'au moins une desdites substances A, B dans ladite portion creuse et des moyens de positionnement d'au moins un desdits premier ou second bouchon et/ou dudit obturateur, dans ladite portion creuse dudit dispositif,

- 5 caractérisée en ce que lesdits moyens de positionnement sont agencés pour disposer au moins l'un desdits premier ou second bouchon et/ou ledit obturateur de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à
10 2,5 mm,

- ladite installation comportant au moins une enceinte sensiblement étanche agencée pour recevoir au moins une partie dudit dispositif et placer cette partie successivement sous pression atmosphérique ou sous vide, et

- ladite installation comportant des moyens de blocage agencés
15 pour empêcher la translation d'au moins un desdits premier ou second bouchons ou dudit obturateur, lesdits moyens de blocage étant choisis dans le groupe comprenant une butée mécanique, une butée magnétique, un vide d'air, une combinaison de ces moyens.

- De préférence, ladite installation comporte au moins deux
20 enceintes fonctionnellement étanches agencées pour recevoir chacune une extrémité dudit dispositif et placer ces parties successivement et/ou simultanément sous pression atmosphérique ou sous vide.

- Dans la présente demande, on entend par extrémité distale d'une pièce l'extrémité la plus éloignée de l'utilisateur du dispositif et par extrémité
25 proximale, l'extrémité la plus proche de l'utilisateur du dispositif.

- Le procédé selon l'invention permet notamment de procéder à la reconstitution d'un médicament à partir de deux liquides dont l'un est particulièrement visqueux en limitant la génération de mousse au moment de l'agitation du mélange desdits deux liquides. En particulier, grâce au dispositif
30 selon l'invention, il est possible de reconstituer le médicament en agitant le dispositif quelques secondes seulement en configuration de mélange, puis de procéder à l'administration du médicament immédiatement après ou ultérieurement. L'utilisateur n'a plus à attendre que la mousse décroisse puisque seulement très peu de mousse se forme. Ainsi, le dispositif selon
35 l'invention permet un gain de temps.

De plus, pratiquement aucune mousse n'étant générée au moment de la reconstitution du médicament, les risques de mal doser le produit à injecter sont considérablement réduits.

Par ailleurs, grâce au dispositif selon l'invention, la reconstitution du médicament se fait en milieu totalement fermé : on évite ainsi à la fois les contaminations éventuelles venant de l'extérieur, les contaminations croisées des liquides et du médicament entre-eux, comme la contamination de l'extérieur par les liquides et/ou le médicament qui peuvent être des produits toxiques.

Dans une forme préférée de réalisation de l'invention, le dispositif comprend un bouton d'arrêt apte à bloquer le déplacement des premier et second bouchons et de l'obturateur lorsque la seringue est en configuration de mélange. Ainsi, l'utilisateur peut agiter la seringue, même énergiquement, en vue de réaliser l'homogénéisation du mélange, sans risquer de perdre du produit par progression non désirée du second bouchon.

Avantageusement, ce bouton d'arrêt est apte à coopérer avec des encoches disposées sur le dispositif en vue de définir, en fin de configuration de mélange et préalablement à la configuration d'extraction, une dose préétablie de médicament à injecter. Ainsi, il est possible d'ajuster simplement la dose à injecter au patient.

Le dispositif du procédé selon l'invention peut être utilisé pour administrer le médicament directement à un patient à l'aide d'une seringue ou par perfusion au moyen d'une poche de perfusion, d'un flacon ou de tout autre moyen équivalent.

L'invention sera mieux comprise de la description qui suit, en référence au dessin annexé dans lequel :

- la Figure 1 est une vue en coupe d'un mode de réalisation d'un dispositif convenant au procédé selon l'invention en configuration de stockage des substances,

- la Figure 2 est une vue en coupe du dispositif de la figure 1 en configuration de début de transfert d'une substance vers l'autre,

- la Figure 3 est une vue en coupe du dispositif des figures 1 et 2, en configuration de mélange,

- la Figure 4 est une vue en coupe du dispositif des figures 1 à 3, en configuration d'extraction du mélange obtenu après agitation des substances mélangées,

- la Figure 5 est une vue en coupe du dispositif des figures 1 à 4, en fin d'extraction du mélange,

- les Figures 6 à 9 sont des vues schématiques en coupe du dispositif des figures précédentes pendant ses différentes phases de fabrication et de remplissage au sein d'une installation selon l'invention.

Le dispositif convenant au procédé selon l'invention peut être utilisé pour stocker séparément tout type de substances pouvant être mélangées de manière homogène par agitation, pour permettre leur mélange et leur agitation afin d'obtenir un mélange homogène utilisable. Dans un souci de simplicité, la description ci-après est centrée sur un dispositif formant seringue et utilisable dans le domaine médical notamment pour l'obtention de médicaments anticancéreux à partir de deux substances liquides. Il est bien évident que cette description n'est pas limitative et que la présente invention couvre tout autre dispositif similaire tout en restant dans l'étendue de la protection définie dans les revendications annexées.

Sur les figures 1 à 3, est représenté un dispositif de stockage, ici une seringue 1, pour stocker séparément deux substances A et B destinées à être mélangées et pour mélanger lesdites substances A, B. Sur la figure 1, la seringue 1 est prête à l'emploi pour la préparation d'un médicament C (voir figure 3) à reconstituer à partir d'une première substance A et d'une seconde substance B devant être conservées séparément. La première substance A, par exemple, présente une viscosité cinématique à 25°C allant de 50 à 800 mm²/s, de préférence encore allant de 300 à 500 mm²/s, mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208. Dans une autre forme de réalisation de l'invention, la seconde substance B présente une viscosité cinématique à 25°C allant de 50 à 800 mm²/s, de préférence encore allant de 300 à 500 mm²/s, mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208.

La seringue 1 comprend un corps 3 pourvu au moins d'une portion creuse. Ce corps 3 est ouvert à ses deux extrémités. Sur cette figure, la seringue 1 comprend un embout 4 apte à être connecté à l'extrémité distale 5 du corps 3.

La seringue 1 comprend, logé dans la portion creuse du corps 3, un premier bouchon 6 auquel peut être connectée une tige 7 de piston. Comme représenté sur la figure 1, le premier bouchon 6 ferme l'extrémité proximale 8 du corps 3.

La seringue 1 comprend un second bouchon 9, également logé dans la portion creuse du corps 3 et séparé du premier bouchon 6 par un obturateur 11. Sur la figure 1, en configuration de stockage de la seringue 1, le second bouchon 9 est situé en retrait de l'extrémité distale 5 du corps 3. Le
5 second bouchon 9 ferme l'extrémité distale 5 du corps 3 et définit avec cette extrémité distale 5 un espace libre 2 lorsque la seringue 1 est en position de stockage comme montré sur la figure 1.

L'obturateur 11, le premier bouchon 6 et le second bouchon 9 définissent respectivement avec ladite portion creuse, en position de stockage,
10 une première et une seconde chambres 12, 13 fonctionnellement étanches et comprenant respectivement le volume V_a de ladite première substance A et le volume V_b de ladite seconde substance B. Le premier bouchon 6, l'obturateur 11 et le second bouchon 9 sont déplaçables en translation entre la configuration de stockage de la seringue 1 et une deuxième configuration, dite
15 de transfert, dans laquelle ledit obturateur 11 coopère avec des moyens de transfert 14 pour autoriser le passage d'au moins une partie du volume V_a de ladite première substance A de ladite première chambre 12 vers ladite seconde chambre 13. Ainsi, sur la figure 2, la portion creuse du corps 3 comprend dans sa zone médiane, sur une longueur définie, un décrochement 14 de sorte que
20 la section de la portion creuse sur cette longueur, est supérieure à celle de l'obturateur 11 de manière à ce que ledit décrochement 14 permette, en position de transfert, à ladite première substance A située dans ladite première chambre 12, de rejoindre ladite seconde substance B située dans ladite seconde chambre 13. Sur la figure 1, en configuration de stockage, le
25 décrochement 14 est situé au niveau de la seconde chambre 13.

En fin de configuration de transfert, les volumes V_a et V_b des première et seconde substances A, B sont dans la seconde chambre 13. Cette configuration, illustrée par la figure 3, correspond également à la configuration dite de mélange dans laquelle les volumes V_a et V_b desdites première et
30 seconde substances A, B sont contenus dans ladite seconde chambre B et ledit mélange C de volume V_m peut être homogénéisé par agitation.

Au-delà de la configuration de mélange, le premier bouchon 6, l'obturateur 11 et le second bouchon 9 peuvent être déplacés vers une configuration d'extraction du mélange C homogène obtenu, cette configuration
35 étant illustrée par les figures 4 et 5.

La seringue 1 comprend également sur la tige 7 de piston, un bouton d'arrêt 16. Comme représenté sur la figure 3, ce bouton d'arrêt 16 est apte à bloquer le déplacement proximal du premier bouchon 6 lorsque la seringue 1 est en configuration de mélange.

- 5 La tige 7 de piston peut comprendre sur sa partie proximale 17 des encoches, non représentées, aptes à coopérer avec le bouton d'arrêt 16 en vue de définir, en fin de configuration de mélange et préalablement à la configuration d'extraction, une dose préétablie de médicament C à injecter.

- En configuration de stockage, telle que représentée sur la figure 1,
10 la première chambre 12 est remplie par le volume V_a de la première substance A de manière à ne laisser subsister qu'un volume non rempli de liquide, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm. Dans l'exemple représenté, cette distance libre est nulle, le volume V_a
15 de la première substance A remplissant l'intégralité du volume de la première chambre 12. Dans cette configuration de stockage, la seconde substance B remplit la seconde chambre 13 de manière à ne laisser subsister qu'un volume non rempli de liquide, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de la portion creuse par une distance libre au
20 maximum égale à 2.5 mm. Dans l'exemple représenté, cette distance libre est également nulle, le volume V_b de la seconde substance B remplissant l'intégralité du volume de la seconde chambre 13.

- L'utilisation de la seringue 1 dans un procédé de préparation du médicament C à partir des première et seconde substances A et B se fait
25 comme suit : on dispose d'une seringue 1 telle que représentée sur la figure 1, en configuration de stockage dans laquelle les première et seconde substances A et B sont séparées l'une de l'autre tel qu'indiqué ci-dessus. La première substance A n'est pas en contact avec l'extérieur du fait de la présence du premier bouchon 6 qui ferme l'extrémité proximale 8 du corps 3.
30 Par ailleurs, la seconde substance B n'est pas en contact avec l'extérieur du fait de la présence du second bouchon 9 et de l'espace libre 2 situé entre ce second bouchon 9 et l'extrémité distale 5 du corps 3.

- Pour reconstituer le médicament, l'utilisateur appuie alors, par exemple avec le pouce, sur la tige 7 de piston et déplace ainsi le premier
35 bouchon 6 dans le sens distal comme représenté sur la figure 2. La poussée exercée sur le premier bouchon 6 se transmet via les colonnes des première et

seconde substances A et B respectivement à l'obturateur 11 et au second bouchon 9 qui se déplacent sur la même longueur que celle du déplacement du premier bouchon 6.

Lorsque l'obturateur 11 parvient en regard du décrochement 14, comme montré sur la figure 2, la plus grande section du corps creux 3 sur la longueur du décrochement 14 autorise un passage d'au moins une partie du volume V_a de la première substance A vers la seconde chambre 13 dans laquelle est présente la seconde substance B. En continuant à appuyer sur la tige 7 de piston, l'ensemble du volume V_a de la première substance A passe dans la seconde chambre 13 et rejoint la seconde substance B. Pendant ce temps, l'obturateur 11 demeure en regard du décrochement 14 mais le second bouchon 9 progresse dans le corps 3 dans le sens distal sensiblement de la même distance que le premier bouchon 6.

Sur la figure 3 est représentée la seringue 1 en configuration de mélange, c'est-à-dire lorsque le premier bouchon 6 est parvenu au contact de l'obturateur 11 et que l'ensemble du volume V_a de la première substance A a rejoint le volume V_b de la seconde substance B dans la seconde chambre 13. Ainsi, dans cette configuration, le volume V_m du mélange des volumes V_a et V_b est égal à la somme des volumes V_a et V_b (soit $V_a + V_b$). Comme représenté sur la figure 3, le bouton d'arrêt 16 situé sur la tige 7 de piston est alors en butée sur l'extrémité proximale 8 du corps 3 et bloque ainsi la progression du premier bouchon 6 dans le sens distal. De même, bien que le second bouchon 9 ait progressé dans le sens distal, il définit toujours un espace libre par rapport à l'extrémité distale 5 du corps 3 creux et isole la seconde chambre 13 de l'extérieur.

Ainsi, dans cette configuration de mélange, l'utilisateur peut agiter la seringue 1 pour mélanger la première substance A et la seconde substance B jusqu'à mélange homogène et obtention du médicament C et ce, même de façon énergique, sans risquer de perdre du médicament C par progression non souhaitée du premier bouchon 6 dans le sens distal, en particulier du fait du bouton d'arrêt 16 qui bloque ce premier bouchon 6.

Du fait de l'absence de gaz, et en particulier d'air, dans les chambres 12 et 13 de la configuration de stockage, la première substance A est transférée dans la seconde chambre 13 sans transférer de gaz, en particulier d'air, et le médicament est reconstitué dans la seconde chambre 13 également en l'absence de gaz et en particulier d'air. Ainsi, la formation de

mousse est limitée ou annulée. Le volume V_m est égal à la somme des volumes V_a et V_b et non supérieur. Le médicament peut être reconstitué en moins d'une minute et peut être immédiatement administré sans qu'il ne soit nécessaire d'attendre un temps quelconque supplémentaire et sans risque d'injection d'air et/ou de mousse.

De plus, du fait de la présence du premier bouchon 6 et du second bouchon 9, la préparation du médicament a lieu en milieu fermé, sans aucun contact avec l'extérieur. Cela est particulièrement avantageux car toute contamination venant de l'extérieur ou vers l'extérieur de la seringue 1 est ainsi évitée. Cette absence de contamination est primordiale pour l'efficacité du médicament et pour la sécurité de l'utilisateur et du patient, les première et seconde substances A et B pouvant être des produits toxiques. Cette absence de contamination est également très importante pour la préservation de l'intégrité de l'enceinte dans laquelle la préparation du médicament est réalisée (voir figures 6 à 9).

Le premier bouchon 6, le second bouchon 9 et l'obturateur 11 peuvent être déplacés de ladite configuration de mélange à une quatrième configuration dite d'extraction dans laquelle ledit second bouchon 9 coopère avec des moyens d'extraction agencés pour autoriser la sortie du mélange vers l'extérieur dudit corps 3.

Ainsi, comme il apparaît sur les figures 3 et 4, la portion creuse est prolongée, au-delà de l'extrémité distale 5 du corps 3, sur une longueur définie, par un décrochement 10, de sorte que la section du décrochement 10 sur cette longueur, est supérieure à celle dudit second bouchon 9 de manière à ce que ledit décrochement 10 permette audit mélange C, ou encore au médicament, situé dans ladite seconde chambre 13, de rejoindre un espace libre défini par le second bouchon 9 et l'extrémité distale 5 du corps 3, lorsque ledit second bouchon 9 a été déplacé et parvient en regard de ce décrochement 10, ledit décrochement 10 définissant au moins en partie lesdits moyens d'extraction.

Ainsi, une fois le médicament C reconstitué, l'utilisateur peut débloquent, par exemple avec le pouce, le bouton d'arrêt 16 afin d'extraire le mélange C, par exemple pour l'injecter comme montré sur la figure 4, au travers de l'embout 4 d'injection qui forme alors les moyens d'extraction. Le bouton d'arrêt 16 qui aura au préalable été positionné, peut coopérer avec des encoches (non représentées) situées sur la partie proximale 17 de la tige 7 de piston afin de déterminer une dose préétablie à injecter au patient. En effet, la

dose de médicament à injecter peut dépendre de la pathologie et/ou de la morphologie du patient. Ainsi, lorsque le bouton d'arrêt 16, calé sur une encoche prédéterminée par l'utilisateur après la reconstitution du médicament, vient en butée avec l'extrémité proximale 8 du corps 3, il bloque à nouveau la progression du premier bouchon 6 et donc de l'obturateur 11 et du second bouchon 9 dans le sens distal et seule la dose préétablie est injectée dans le container de perfusion ou administrée au patient.

Dans une autre forme de réalisation de l'invention représentée à la figure 5, l'ensemble du médicament est injecté au patient. Ainsi, en fin d'injection, le premier bouchon 6 est au contact de l'obturateur 11 qui lui-même est en contact avec le second bouchon 9.

Dans une variante du dispositif selon l'invention, le passage du médicament dans l'aiguille 18 lors de l'injection peut se faire à l'aide des moyens d'extraction suivants : la paroi du corps creux peut comprendre un décrochement formant un « by-pass » ou encore la partie proximale de l'aiguille 18 peut venir percer le bouchon distal 9. Une autre façon de procéder est de prévoir un second bouchon comprenant une cavité interne qui s'effondre sous la pression du produit à injecter, libérant ainsi un passage pour ce produit. Des exemples de réalisations de tels bouchons sont décrits dans le document FR 2 842 428.

Dans une forme non représentée de réalisation de l'invention, l'aiguille peut comprendre un fourreau protecteur, éventuellement flexible pour une utilisation avec une poche de perfusion. Des exemples de fourreaux protecteurs sont décrits dans le document FR 2 821 562.

Dans une autre forme non représentée de l'invention, la tige de piston est vissée à travers une collerette située à l'extrémité proximale du corps creux afin de contrôler plus précisément la vitesse de déplacement du piston proximal.

Dans une autre forme de réalisation non représentée de l'invention, la tige de piston peut comprendre un cran d'arrêt coopérant par exemple avec une collerette située à l'extrémité proximale du corps creux afin d'éviter le retour en arrière de ladite tige.

Dans une autre forme de réalisation de l'invention non représentée, le bouton d'arrêt mobile peut être ajusté à l'aide d'un double filetage.

Sur les figures 6 à 9 sont représentées les étapes du procédé de remplissage d'une seringue 1 telle que décrite ci-dessus ainsi que l'installation

pour la mise en oeuvre d'un tel procédé. Sur la figure 6 est représenté un corps 3 d'une seringue 1 selon l'invention, ce corps 3 étant ouvert à ses deux extrémités et comprenant au moins une portion creuse. Sous pression atmosphérique, le second bouchon 9 est d'abord introduit dans la portion creuse du corps 3 en le situant en retrait de l'extrémité distale 5 dudit corps 3, puis le second liquide B est introduit par le côté proximal.

Le corps 3 est ensuite placé sous vide à l'intérieur de deux enceintes adjacentes, une enceinte inférieure 19 et une enceinte supérieure 20, comme montré sur la figure 7. Les deux enceintes peuvent également être délimitées par une chambre séparée en deux enceintes par un joint d'étanchéité. De plus, on empêche la translation du second bouchon 9 vers l'extrémité distale 5 du corps 3 en le calant à l'aide d'un moyen de blocage, ici d'une butée mécanique 22. Ce moyen de blocage pourrait encore être une liaison mécanique telle que par exemple un vissage ou tout autre moyen équivalent, un vide d'air ou une butée magnétique.

Toujours sous vide, l'obturateur 11 est introduit dans la portion creuse du corps 3 comme montré sur la figure 8.

Dans une étape suivante, représentée à la figure 9, on maintient l'enceinte inférieure 19 sous vide et on remet l'enceinte supérieure 20 sous pression atmosphérique afin de faire coulisser l'obturateur 11 dans le corps 3 jusqu'à ce qu'il vienne en butée avec la surface de la seconde substance B. Ainsi, on place l'obturateur 11 de manière à ne laisser subsister aucun volume non rempli de liquide.

Selon un autre mode de réalisation non représenté, on fait coulisser l'obturateur 11, à l'état comprimé, par exemple à l'intérieur d'un tube intermédiaire préalablement inséré dans le corps 3, puis on pousse l'obturateur 11 à l'extérieur de ce tube intermédiaire de manière à le placer dans la portion creuse en ne laissant subsister un volume, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm. Au moment où l'on chasse l'obturateur 11 du tube intermédiaire, on peut simultanément retirer le tube intermédiaire. Selon encore un autre mode de réalisation non représenté, les deux modes opératoires précédents peuvent être combinés.

Du fait qu'il est calé par la butée 22, le second bouchon 9 ne se déplace pas.

On délimite ainsi la seconde chambre 13 comprenant la substance

B.

On introduit alors la première substance A dans la portion creuse du corps 3 du côté libre de l'obturateur 11.

- 5 On réitère alors les étapes précédentes de mise sous vide de l'enceinte supérieure 20 pour introduire le premier bouchon 6 dans le corps 3 puis de remise sous pression atmosphérique de cette enceinte supérieure 20 afin de faire coulisser le premier bouchon 6 dans la portion creuse du corps 3 jusqu'à ce qu'il vienne en butée avec la surface de la première substance A.
- 10 Ainsi, on place le premier bouchon 6 de manière à ne laisser subsister aucun volume non rempli de liquide. Selon un autre mode de réalisation non représenté, on fait coulisser le premier bouchon 6, à l'état comprimé, par exemple à l'intérieur d'un tube intermédiaire préalablement inséré dans le corps 3 puis, on pousse le premier bouchon 6 à l'extérieur de ce tube
- 15 intermédiaire de manière à le placer dans la portion creuse en ne laissant subsister un volume non rempli de liquide, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm. De préférence, cette distance libre est nulle. Selon encore un autre mode de réalisation non
- 20 représenté, les deux modes opératoires précédents peuvent être combinés.

On délimite ainsi la première chambre comprenant la première substance A.

Pour finir, on remet les deux enceintes 19 et 20 sous pression atmosphérique et on retire la butée 22 pour disposer du corps 3 pré-rempli.

- 25 Une variante du procédé de remplissage selon l'invention est d'introduire le premier bouchon 6 et la première substance A en premier lieu et de délimiter d'abord la première chambre 12 puis ensuite la seconde chambre 13.

- Une autre variante du procédé de remplissage selon l'invention
- 30 consiste à introduire l'obturateur 11 en premier puis la première ou seconde substance A, B, de délimiter respectivement la première ou seconde chambre 12, 13, puis d'introduire respectivement la seconde ou première substance B, A et de délimiter la seconde ou première chambre 13, 12. Il est possible de retourner le corps 3 entre les deux remplissages et délimitation de chambres.
- 35 Une telle méthode, dans laquelle les deux substances A, B sont introduites par

les deux côtés opposés du corps 3, permet d'éviter les risques de contamination entre les deux substances A, B.

Grâce au procédé de remplissage selon l'invention, il est possible de remplir l'intégralité du volume de la première chambre 12 par le premier
5 liquide A et de remplir l'intégralité du volume de la seconde chambre 13 par le second liquide B, chacune de ces chambres 12, 13 étant pratiquement exempte de tout gaz, en particulier d'air.

Comme vu plus haut, la reconstitution du médicament est ainsi facilitée et peut avoir lieu avec une génération minimale de mousse, même en
10 présence d'au moins une substance A, B particulièrement visqueuse ou de substances qui, une fois mise en contact génèrent de manière spontanée de la mousse.

Il est bien évident que cette seringue peut être utilisée avec d'autres types de substances, l'une des substances pouvant par exemple se
15 présenter sous forme pulvérulente, telle notamment de la poudre, un lyophilisat ou toute autre forme équivalente. De même, les moyens de transfert peuvent être différents. Ils peuvent par exemple comporter une section réduite de la portion circulaire. En position de stockage, l'obturateur et cette portion réduite délimiteront des chambres fonctionnellement étanches. En configuration de
20 mélange, l'obturateur sera désengagé de cette portion réduite et autorisera le passage de la première substance.

De même, le dispositif convenant au procédé selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un tube de mélange, utilisable dans tout type d'industries et pouvant être raccordé, pour l'utilisation de la solution obtenue, à
25 tout type d'embout souple ou rigide et à tout type de moyens d'évacuation. Le tube de mélange peut par exemple être raccordé à une alimentation en air comprimé ou des moyens magnétiques coopérant avec un des bouchons formant aimant. Ainsi, le procédé de mélange selon l'invention peut être utilisé dans tout type d'industrie nécessitant la préparation de mélanges homogènes à
30 partir de deux substances devant être conservées séparément et dont le mélange à l'air libre ou ambiant conduit à la formation de mousse tels que des produits actifs comme par exemple des colles, des lubrifiants, des mélanges culinaires et autres.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un mélange à partir d'au moins deux substances (A, B) devant être conservées séparément, les deux substances (A, B) étant sous forme liquide, ladite substance A occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_a , et ladite substance B occupant, seule, à la température ambiante, un volume V_b , lesdites substances A et B occupant, lorsque mélangées ouvertement dans l'espace ambiant, un volume V_m tel que $V_m > (V_a + V_b)$, ledit procédé comprenant au moins les étapes successives suivantes :
- a) on dispose d'un dispositif (1) de stockage et de mélange desdites deux substances (A, B), ledit dispositif (1) comprenant au moins :
 - un corps (3) creux pourvu au moins d'une portion sensiblement creuse,
 - un premier bouchon (6) et un second bouchon (9) séparés par un obturateur (11) et logés dans ladite portion creuse dans laquelle ils peuvent être déplacés en translation entre au moins une première configuration dite de stockage dans laquelle ledit obturateur (11), ledit premier bouchon (6) et ledit second bouchon (9) définissent respectivement avec ladite portion creuse une première et une seconde chambres (12, 13) fonctionnellement étanches et comprenant respectivement au moins ledit volume V_a de ladite première substance (A) et au moins ledit volume V_b de ladite seconde substance (B), une deuxième configuration, dite de transfert, dans laquelle ledit obturateur (11) coopère avec des moyens de transfert (14) pour autoriser le passage d'au moins une partie du volume V_a de ladite première substance (A) de ladite première chambre (12) vers ladite seconde chambre (13) comprenant alors un mélange (C) constitué d'au moins une partie desdites première et seconde substances (A, B), et une troisième configuration, dite de mélange dans laquelle lesdits volumes V_a et V_b desdites première et seconde substances (A, B) sont contenus dans ladite seconde chambre (13) fonctionnellement étanche,
 - ledit dispositif (1) étant tel que, dans ladite configuration de stockage, au moins ladite seconde chambre (13) est remplie par ledit volume V_b de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal

au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm,

- ledit dispositif (1) étant en configuration de stockage,
- b) on déplace ledit premier bouchon (6), à l'aide de moyens de déplacement, vers ledit obturateur (11) pour provoquer son déplacement jusqu'à ladite configuration de transfert,
- c) on transfère ledit volume V_a de ladite première substance (A) de ladite première chambre (12) fonctionnellement étanche à ladite seconde chambre (13) fonctionnellement étanche en prolongeant le déplacement dudit premier bouchon et dudit obturateur (11) jusqu'à ce qu'ils soient en contact l'un avec l'autre, ledit dispositif (1) étant alors en configuration de mélange, caractérisé en ce que lors de ladite opération c), on transfère ledit volume V_a de ladite substance A dans ladite seconde chambre (13) en transférant un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, après l'étape c°), on agite ledit dispositif (1) pour mélanger lesdits volumes V_a et V_b desdites première et seconde substances (A, B) contenues dans ladite seconde chambre (13) fonctionnellement étanche jusqu'à obtenir un mélange (C) homogène.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que ladite première chambre (12) est remplie par ledit volume V_a de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm.

4. Procédé selon la revendication 1,2 ou 3, caractérisé en ce que ladite distance libre est inférieure à 2 mm, de préférence inférieure à 1 mm.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ladite distance libre est nulle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'une au moins desdites substances (A, B) présente une viscosité cinématique à 25°C allant de 50 à 800 mm²/s, mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208.

7. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que ladite viscosité cinématique à 25°C est comprise entre 300 et 500 mm²/s, , mesurée selon la méthode NF et la Pharmacopée Européenne 5.0 numéro 01/2005:20208.

5 8. Procédé de remplissage d'un dispositif (1) de stockage et de mélange d'au moins deux substances (A, B), ledit dispositif (1) comprenant au moins :

- un corps (3) creux pourvu au moins d'une portion sensiblement creuse,
- 10 - un premier bouchon (6) et un second bouchon (9) séparés par un obturateur (11) et logés dans ladite portion creuse dans laquelle ils peuvent être déplacés en translation entre au moins une première configuration dite de stockage dans laquelle ledit obturateur (11), ledit premier bouchon (6) et ledit second bouchon (9) définissent respectivement avec ladite
15 portion creuse une première et une seconde chambres (12, 13) fonctionnellement étanches et comprenant respectivement ladite première substance (A) et ladite seconde substance (B), une deuxième configuration, dite de transfert, dans laquelle ledit obturateur (11) coopère avec des moyens de transfert (14) pour autoriser le passage de ladite première substance (A) de
20 ladite première chambre (12) vers ladite seconde chambre (13) comprenant alors un mélange (C) constitué d'au moins une partie desdites première et seconde substances (A, B), et une troisième configuration, dite de mélange dans laquelle lesdites première et seconde substances (A, B) sont contenues dans ladite seconde chambre (13) fonctionnellement étanche,
- 25 - ledit dispositif (1) étant tel que, dans ladite configuration de stockage, au moins ladite seconde chambre (13) est remplie de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm, ledit procédé comprenant au
30 moins les étapes suivantes :
 - a°) on dispose ledit corps (3) ouvert à ses deux extrémités,
 - b°) on introduit et l'on place en configuration de stockage l'un desdits premier ou second bouchons (6, 9) ou ledit obturateur (11) dans ladite portion creuse du corps (3),

- c°) on introduit respectivement ladite première ou seconde substance (A, B) d'un côté dudit premier ou second bouchon (6, 9) ou dudit obturateur (11),
 - d°) on délimite ladite première ou seconde chambre (12, 13) en plaçant ledit obturateur (11) ou l'un desdits second ou premier bouchons (9, 6) dans ladite portion creuse du côté de ladite première ou seconde substance (A, B),
 - e°) on introduit alors respectivement ladite seconde ou première substance (B, A) du côté libre dudit obturateur (11),
 - f°) on délimite ladite seconde ou première chambre (12, 13) en plaçant respectivement ledit second ou premier bouchon (9, 6) dans ladite portion creuse du côté de ladite seconde ou première substance (B, A) préalablement introduite, ledit procédé étant caractérisé en ce que :
 - l'on effectue au moins l'une desdites opérations d) ou f) en plaçant ledit second ou premier bouchon (9, 6) ou ledit obturateur (11) de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm,
 - pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place au moins une partie dudit dispositif (1) dans une enceinte (19, 20) sous vide avant de placer ledit obturateur (11) ou l'un desdits second ou premier bouchons (9, 6) dans ladite portion creuse de ladite partie dudit dispositif (1), et
 - au cours d'au moins l'une desdites opérations d) ou f), on empêche la translation respectivement dudit second ou premier bouchons (9, 6) ou dudit obturateur (11) en le calant à l'aide de moyens de blocage (22).
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise une distance libre nulle.
10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que pour introduire et placer l'un au moins desdits second ou premier bouchon (9, 6) ou ledit obturateur (11), on utilise un tube intermédiaire que l'on introduit dans le tube (3) et dans lequel on déplace à l'état comprimé ledit second ou premier bouchon (9, 6) ou ledit obturateur (11).
11. Procédé de remplissage selon la revendication 8, caractérisé en ce que pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place

au moins une partie dudit dispositif (1) dans une enceinte sous vide avant d'introduire ledit obturateur (11) ou l'un desdits second ou premier bouchons (9, 6) dans l'extrémité de ladite portion creuse et que l'on provoque le déplacement dudit obturateur (11) vers ladite première ou seconde substance (A, B) en ramenant au moins ladite partie du dispositif (1) à la pression atmosphérique.

12. Procédé de remplissage selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'on choisit des moyens de blocage (22) dans le groupe comprenant une butée mécanique, une liaison mécanique, un vide d'air, une butée magnétique, une combinaison de ces moyens.

13. Procédé de remplissage selon les revendications 8 et 11, caractérisé en ce que l'on dispose ledit corps (3) de manière à ce que chacune des ses extrémités soit en communication avec une enceinte distincte, et en ce que pour effectuer au moins l'une desdites opérations d) ou f) on place lesdites enceintes (19, 20) sous vide avant d'introduire ledit obturateur (11) ou l'un desdits second ou premier bouchons (9, 6) dans ladite portion creuse et on provoque son déplacement jusqu'à ce qu'il vienne en butée avec la surface de ladite première ou seconde substance (A, B) en ramenant l'enceinte (19, 20) dans laquelle il est situé à la pression atmosphérique et en maintenant l'autre enceinte (20, 19) sous vide.

14. Installation pour la mise en œuvre du procédé selon l'une au moins des revendications 8 à 13, comportant au moins des moyens de support dudit corps (3), des moyens d'introduction d'au moins une desdites substances (A, B) dans ladite portion creuse et des moyens de positionnement d'au moins un desdits premier ou second bouchon (6, 9) et/ou dudit obturateur (11), dans ladite portion creuse dudit dispositif (1), caractérisée en ce que lesdits moyens de positionnement sont agencés pour disposer au moins l'un desdits premier ou second bouchon (6, 9) et/ou ledit obturateur (11) de manière à ne laisser subsister qu'un volume de gaz, au maximum égal au volume équivalent au produit de la surface de la section intérieure de ladite portion creuse par une distance libre au maximum égale à 2,5 mm,

- ladite installation comportant au moins une enceinte (19, 20) sensiblement étanche agencée pour recevoir au moins une partie dudit dispositif (1) et placer cette partie successivement sous pression atmosphérique ou sous vide, et

- ladite installation comportant des moyens de blocage (22) agencés pour empêcher la translation d'au moins un desdits premier ou second bouchons (6, 9) ou dudit obturateur (11), lesdits moyens de blocage étant choisis dans le groupe comprenant une butée mécanique, une butée magnétique, un vide d'air, une combinaison de ces moyens.

15. Installation selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comporte au moins deux enceintes (19, 20) fonctionnellement étanches agencées pour recevoir chacune une extrémité dudit dispositif (1) et placer ces parties successivement et/ou simultanément sous pression atmosphérique ou sous vide.

FIG1

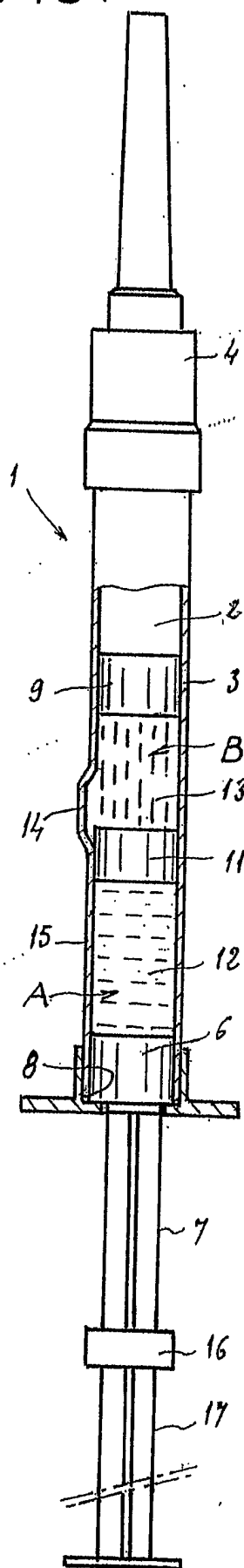


FIG2 ^{1/3}

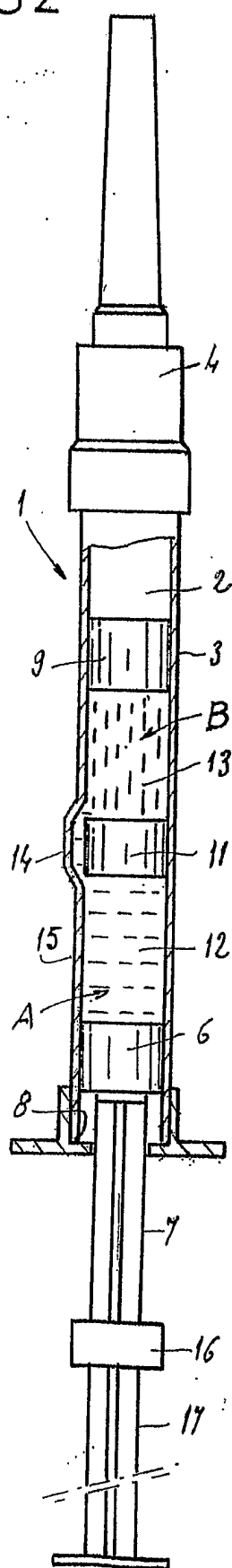
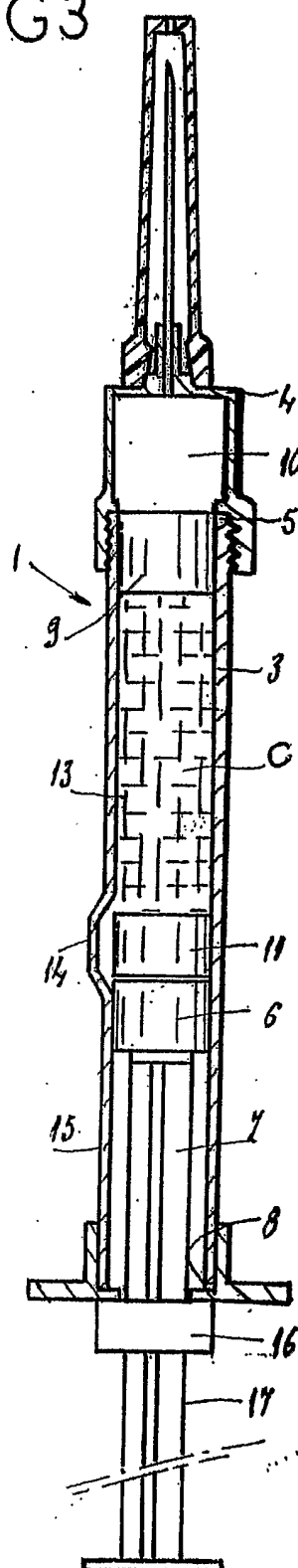


FIG3



2/3

FIG4

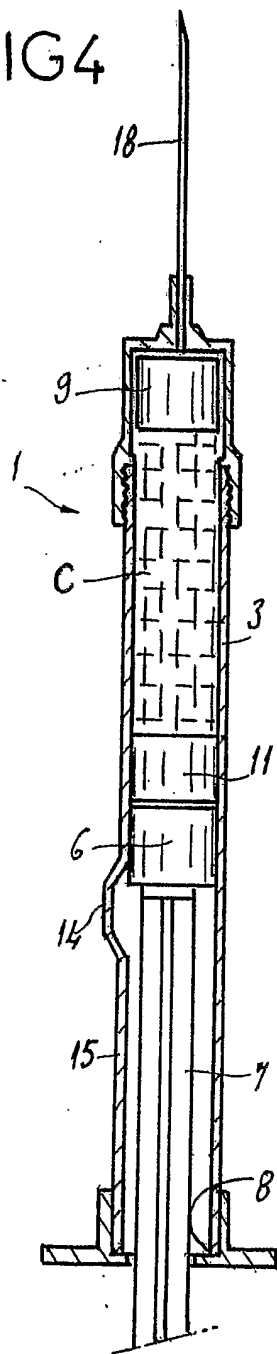


FIG5

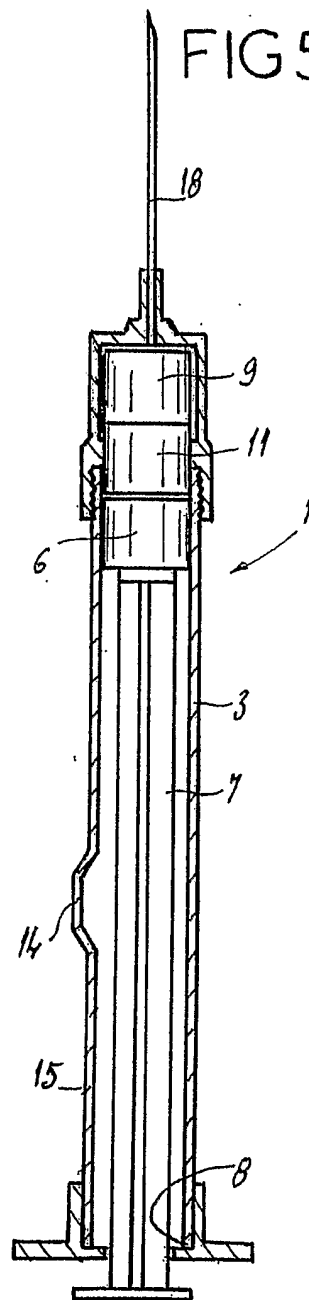


FIG6

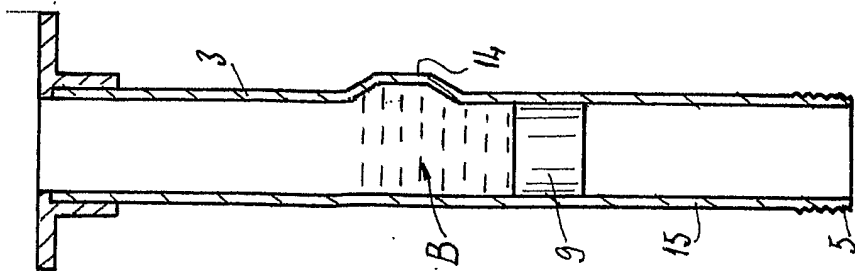


FIG7

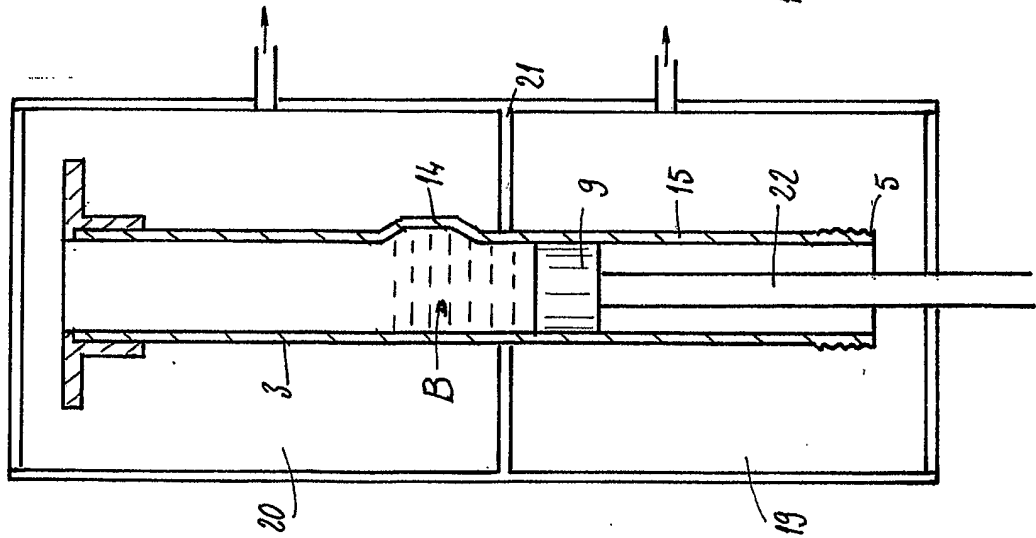


FIG8

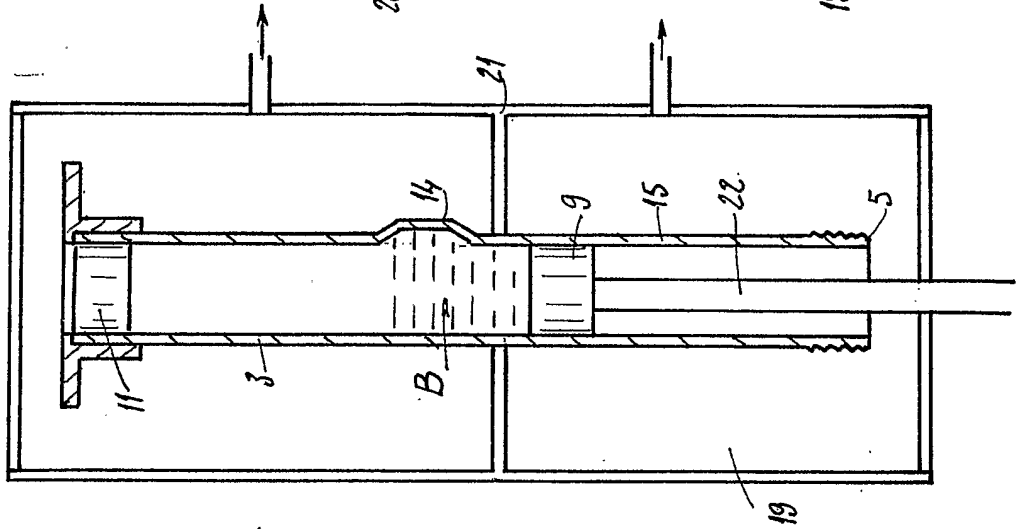
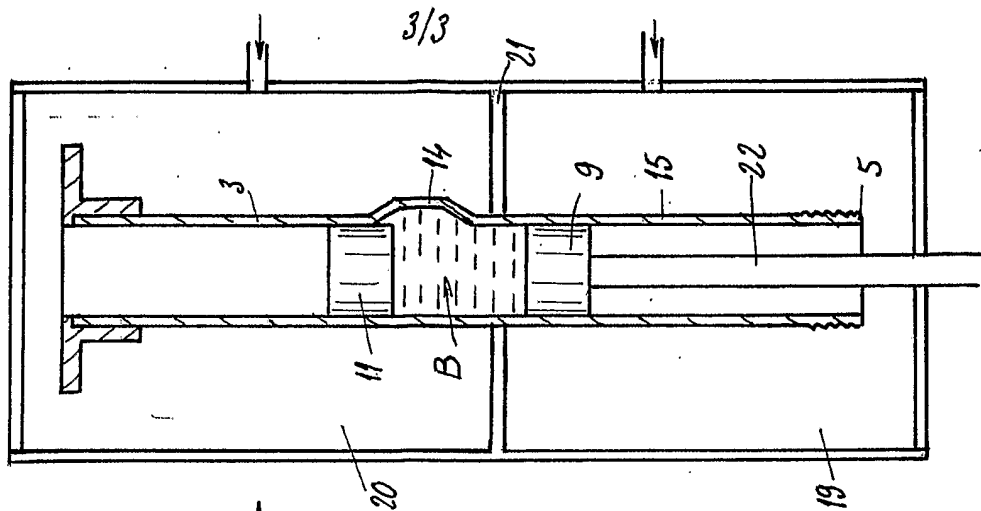


FIG9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2006/000197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61M5/28

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61M

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 803 261 A (HIGASHIKAWA, TETSURO) 29 October 1997 (1997-10-29) column 4, lines 6-21; figures 24,30A,30B -----	8-15
Y	EP 1 437 150 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 14 July 2004 (2004-07-14) the whole document -----	8-15
Y	GB 1 464 797 A (AMERICAN CYANAMID CO) 16 February 1977 (1977-02-16) page 4, lines 15-38; figures 1-3 -----	8-15
A	US 2004/215149 A1 (HJERTMAN BIRGER [SE]) 28 October 2004 (2004-10-28) paragraphs [0055], [0056] -----	8
A	WO 01/19428 A (VITRO DIAGNOSTICS, INC) 22 March 2001 (2001-03-22) the whole document -----	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2006

Date of mailing of the international search report

24/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ceccarelli, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2006/000197

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Box II.1**Claims 1-7**

Method for treatment of the human or animal body by therapy. Since the mixture must be prepared immediately prior to injection, an injection method is implicitly claimed.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/000197

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0803261	A	29-10-1997	AU 725161 B2	05-10-2000
			AU 4355796 A	05-03-1997
			CA 2194190 A1	20-02-1997
			CZ 9700070 A3	16-07-1997
			FI 970132 A	11-02-1997
			WO 9705916 A1	20-02-1997
			NO 970008 A	15-05-1997
			NZ 298147 A	23-12-1998
			SK 5097 A3	08-10-1997
			US 5851200 A	22-12-1998
EP 1437150	A	14-07-2004	CA 2457016 A1	27-02-2003
			WO 03015854 A1	27-02-2003
			JP 2003052823 A	25-02-2003
			US 2004236273 A1	25-11-2004
GB 1464797	A	16-02-1977	AU 7105474 A	15-01-1976
			BE 818372 A1	03-02-1975
			DE 2433440 A1	13-02-1975
			ES 428890 A1	01-04-1977
			FR 2239990 A1	07-03-1975
			JP 50043789 A	19-04-1975
			NL 7409809 A	04-02-1975
US 2004215149	A1	28-10-2004	US 2002035348 A1	21-03-2002
WO 0119428	A	22-03-2001	AU 7578600 A	17-04-2001
			EP 1257307 A2	20-11-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000197

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. A61M5/28

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
A61M

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 803 261 A (HIGASHIKAWA, TETSURO) 29 octobre 1997 (1997-10-29) colonne 4, ligne 6-21; figures 24, 30A, 30B	8-15
Y	EP 1 437 150 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 14 juillet 2004 (2004-07-14) le document en entier	8-15
Y	GB 1 464 797 A (AMERICAN CYANAMID CO) 16 février 1977 (1977-02-16) page 4, ligne 15-38; figures 1-3	8-15
A	US 2004/215149 A1 (HJERTMAN BIRGER [SE]) 28 octobre 2004 (2004-10-28) alinéas [0055], [0056]	8
	----- --/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

G document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 mai 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/05/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ceccarelli, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000197

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01/19428 A (VITRO DIAGNOSTICS, INC) 22 mars 2001 (2001-03-22) le document en entier -----	8

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n^{os} 1-7 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Méthode de traitement thérapeutique du corps humain ou animal. Comme la préparation du mélange doit être faite juste avant l'injection, un procédé d'injection est implicitement revendiqué.
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000197

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0803261	A	29-10-1997	AU 725161 B2	05-10-2000
			AU 4355796 A	05-03-1997
			CA 2194190 A1	20-02-1997
			CZ 9700070 A3	16-07-1997
			FI 970132 A	11-02-1997
			WO 9705916 A1	20-02-1997
			NO 970008 A	15-05-1997
			NZ 298147 A	23-12-1998
			SK 5097 A3	08-10-1997
			US 5851200 A	22-12-1998
EP 1437150	A	14-07-2004	CA 2457016 A1	27-02-2003
			WO 03015854 A1	27-02-2003
			JP 2003052823 A	25-02-2003
			US 2004236273 A1	25-11-2004
GB 1464797	A	16-02-1977	AU 7105474 A	15-01-1976
			BE 818372 A1	03-02-1975
			DE 2433440 A1	13-02-1975
			ES 428890 A1	01-04-1977
			FR 2239990 A1	07-03-1975
			JP 50043789 A	19-04-1975
			NL 7409809 A	04-02-1975
US 2004215149	A1	28-10-2004	US 2002035348 A1	21-03-2002
WO 0119428	A	22-03-2001	AU 7578600 A	17-04-2001
			EP 1257307 A2	20-11-2002