

(12) BREVET D'INVENTION BELGE

(47) Date de publication : 16/11/2017

(21) Numéro de demande : BE2016/5775

(22) Date de dépôt : 18/10/2016

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : A61K 9/00, A61L 31/16, A61B 17/3203, A61L 2/00, A61K 31/185, A61K 9/08, A61K 31/16

(30) Données de priorité :

(73) Titulaire(s) :

AuXin Surgery SA
1348, LOUVAIN-LA-NEUVE
Belgique

(72) Inventeur(s) :

CAPART Gilles
1200 BRUXELLES
Belgique

VERJANS Benoit
1050 BRUXELLES
Belgique

(54) Dispositif, procédé et formulation pour dissection assistée de manière chimique

(57) L'invention propose un dispositif pour délivrer une formulation de Mesna à des tissus et/ou des organes. Le dispositif comprend une première chambre comprenant du Mesna sous forme solide, une seconde chambre comprenant un tampon et au moins une sortie pour délivrer la formulation de Mesna, ladite sortie est en communication à fluide avec au moins une des chambres. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu et sont en communication à fluide l'une avec l'autre lors de la rupture dudit moyen de séparation formant de ce fait

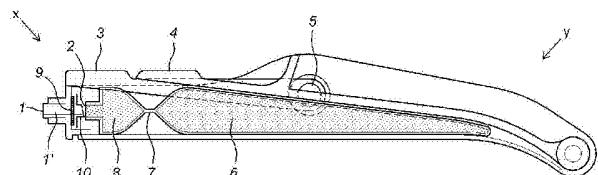


Fig. 1

la formulation de Mesna, Le pH du tampon compris dans la seconde chambre est au moins de 8,5.
L'invention propose en outre un processus pour la préparation d'une formulation de Mesna.

BREVET D'INVENTION BELGE

SPF Economie, PME, Classes
Moyennes & Energie

Numéro de publication : 1024110
Numéro de dépôt : BE2016/5775

Office de la Propriété intellectuelle

Classification Internationale : A61K 9/00 A61L 31/16 A61B 17/3203
A61L 2/00 A61K 31/185 A61K 9/08 A61K 31/16
Date de délivrance : 16/11/2017

Le Ministre de l'Economie,

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

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

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

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

Vu la demande de brevet d'invention reçue par l'Office de la Propriété intellectuelle en date du 18/10/2016.

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

Arrête :

Article premier. - Il est délivré à

AuXin Surgery SA, Rue Louis de Geer 6, 1348 LOUVAIN-LA-NEUVE Belgique;

représenté par

BRANTS Johan Philippe Emile, Pauline Van Pottelsberghelaan 24, 9051, GENT;

un brevet d'invention belge d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles visées à l'article XI.48, §1 du Code de droit économique, pour : Dispositif, procédé et formulation pour dissection

assistée de manière chimique.

INVENTEUR(S) :

CAPART Gilles, Avenue Baden Powell 3, 1200, BRUXELLES;

VERJANS Benoit, Rue de la Natation 30, 1050, BRUXELLES;

PRIORITE(S) :

DIVISION :

divisé de la demande de base :

date de dépôt de la demande de base :

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

Bruxelles, le 16/11/2017,

Par délégation spéciale :

Dispositif, procédé et formulation pour dissection assistée de manière chimique

Domaine de l'invention

5

La présente invention se rapporte à un dispositif pour délivrer une formulation de 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium (Mesna) à des tissus et/ou des organes. L'invention propose en outre la formulation et un processus pour sa préparation. La formulation et/ou le dispositif et/ou le processus
10 peuvent être utilisés pour une chirurgie assistée de manière chimique.

Arrière-plan

On sait que lorsqu'on l'applique au niveau du plan de clivage, le 2-
15 mercaptoéthanesulfonate de sodium ou Mesna brise les liaisons bisulfure entre les couches de tissu, facilitant de ce fait la séparation de tissu. De manière spécifique, le Mesna brise les liaisons bisulfure de protéines et de chaînes de polypeptide. Cependant, de nos jours, pour la séparation de tissu, le Mesna est seulement disponible dans le commerce sous forme de dosages
20 pharmaceutiques destinés à d'autres applications. Un inconvénient majeur de solutions de Mesna est leur instabilité comme cela est mentionné dans le document US 5 728 738. La forme liquide est fortement encline à l'oxydation et est par conséquent fortement instable particulièrement en présence d'ions métalliques catalyseurs. Par conséquent, il est courant de stocker des
25 solutions de Mesna dans des récipients en verre pauvre en fer sous un ciel d'azote avec des stabilisants, des agents chélatants les ions et des antioxydants. Lors de l'utilisation, le praticien doit transférer la solution depuis les récipients en verre à un dispositif de délivrance ou à un tube afin d'amener la solution en contact avec le tissu souhaité. Cette étape n'est pas commode,
30 augmente le risque de contamination, par exemple par des bactéries et/ou par des particules de verre, au niveau du site de dissection et augmente le temps de chirurgie. C'est en plus des risques élevés d'oxydation de la solution de Mesna stockée ayant de ce fait une activité Mesna réduite quand elle est utilisée pour assister la chirurgie.

35

Un autre inconvénient du Mesna sous forme liquide disponible jusqu'à présent réside en l'absence du choix de la concentration. Dans certaines procédures, de plus grandes quantités et/ou une concentration différente de Mesna, par rapport à celles aisément disponibles dans les récipients
5 commerciaux en verre, sont nécessaires. En effet le praticien peut seulement diluer le Mesna qui est disponible sous forme liquide et ne peut pas utiliser de concentrations de Mesna plus élevées si nécessaire. Cela rend l'utilisation desdits récipients ennuyeuse et inadéquate. Comme mentionné dans le document US 5 728 738, les solutions de Mesna disponibles sont stabilisées en
10 utilisant des agents d'ajustement de pH et/ou des additifs comme des antioxydants et des agents stabilisants évitant de ce fait l'oxydation et/ou la dégradation du Mesna lorsque la solution de Mesna est stockée. L'utilisation de tels agents présente un risque significatif pour la santé du patient (les autorités recommandent d'éviter de tels produits dans des solutions
15 injectables) et augmente le coût desdites solutions de Mesna. De plus, les solutions commerciales sont hautement hypertonifiantes et peuvent endommager les cellules exposées quand elles sont appliquées par voie topique.

20 L'objectif de l'invention est de surmonter au moins une partie des problèmes précédemment mentionnés. Un des objectifs de l'invention est de proposer une formulation de Mesna ayant un pH qui est proche du pH physiologique et/ou plus proche de l'isotonie. Un autre objectif de l'invention est de proposer un processus pour préparer une telle formulation et un
25 dispositif pour préparer et délivrer ladite formulation à des tissus et/ou des organes. Cet objectif et d'autres objectifs sont atteints selon l'invention par une formulation, un processus et des dispositifs tels que décrits ci-dessous et dans les revendications annexées.

30 **Résumé**

La présente invention propose un dispositif pour délivrer une formulation de Mesna à des tissus et/ou des organes, comprenant une première chambre comprenant le Mesna, une seconde chambre comprenant
35 un tampon et au moins une sortie pour délivrer la formulation de Mesna, ladite

sortie est en communication à fluide avec au moins une des chambres ;
lesdites chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de
séparation pouvant être rompu et sont en communication à fluide l'une avec
l'autre lors de la rupture dudit moyen de séparation formant de ce fait la
5 formulation de Mesna, caractérisé en ce que le pH du tampon compris dans la
seconde chambre est d'au moins 8,5.

Dans un autre aspect, l'invention propose un processus pour la
préparation d'une formulation de Mesna, comprenant les étapes de dissolution
10 de Mesna dans un tampon obtenant de ce fait la formulation de Mesna, dans
lequel le processus est exempt d'étapes dans lesquelles des stabilisants et/ou
des antioxydants sont ajoutés après la dissolution de Mesna dans le tampon et
est caractérisé en ce que le pH du tampon est d'au moins 8,5. De préférence,
la solution de Mesna est préparée à l'intérieur d'un dispositif selon un mode de
15 réalisation de l'invention.

L'invention propose en outre une formulation liquide de Mesna
comprenant du Mesna qui est dissous dans un tampon ayant un pH d'au moins
8,5. Ladite formulation est préparée immédiatement avant l'utilisation et a un
20 pH allant de 6 à 8. La concentration de Mesna de la formulation est au plus de
10 %, même plus de préférence au plus de 8 %, le plus de préférence au plus
de 5 %. La formulation liquide est stérile et a un pH allant de 6 à 8. La
formulation est exempte d'antioxydants et/ou de stabilisants.

L'invention propose en outre un processus pour préparer une
formulation de Mesna liquide. De préférence, ladite formulation de Mesna
liquide est comme on l'a précédemment décrit. Le processus comprend l'étape
de dissolution de Mesna dans un tampon ayant un pH d'au moins 8,5, de
préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de
30 préférence au moins 9. Ledit pH est le pH du tampon avant reconstitution,
ainsi avant la dissolution de Mesna dans le tampon. Le processus est
caractérisé en ce qu'il est exempt d'étapes dans lesquelles des stabilisants
et/ou des antioxydants sont ajoutés après la dissolution de Mesna dans le
tampon.

35

Dans un autre aspect, l'invention propose un kit comprenant un dispositif selon un mode de réalisation de l'invention, de manière facultative un premier récipient comprenant du Mesna sous forme solide et un second récipient comprenant un tampon ayant un pH d'au moins 8,5 et un prospectus
5 comprenant des instructions pour l'utilisateur. Le kit comprend de manière facultative au moins une tubulure et un système permettant au chirurgien de commander la délivrance pendant la chirurgie.

Le dispositif de l'invention est approprié pour être utilisé comme ou
10 comme une partie intégrante d'un système de dissection de tissu assisté de manière chimique. Ledit dispositif est approprié pour être relié à n'importe quelle spatule chirurgicale pour la séparation des tissus connue des personnes habiles dans la technique munie d'un raccord à fluide pour la délivrance au niveau du bord actif de ladite spatule chirurgicale pour la séparation des
15 tissus. Le dispositif permet l'instillation topique et locale d'une solution chimique pour faciliter la dissection mécanique et la séparation de tissu.

Le dispositif permet l'instillation commandée de Mesna pendant la dissection de tissu directement en contact avec le tissu à détacher réduisant
20 ainsi sa diffusion. Le Mesna facilite la séparation mécanique de tissu par la spatule chirurgicale pour la séparation des tissus. Le composé chimique pour l'instillation est situé dans le dispositif et forme ainsi une partie intégrante du dispositif. Le Mesna est stocké dans le dispositif sous forme solide avant l'utilisation pour tirer avantage des propriétés de stabilité supérieures de la
25 forme solide en comparaison à la solution formulée.

La formulation, le processus et le dispositif de l'invention présentent plusieurs avantages. La formulation est exempte d'antioxydants et/ou d'agents stabilisants, dont l'utilisation n'est pas nécessaire comme la solution est
30 préparée immédiatement avant utilisation. Cela réduit le risque d'effets secondaires potentiels à cause de l'utilisation de tels additifs, assure une activité Mesna élevée et réduit les coûts de la solution. L'invention propose en outre une nature stérile maximisée de la solution de Mesna délivrée et de ce fait de la chirurgie et/ou du traitement. De plus, l'invention propose une
35 délivrance commandée de la solution de Mesna qui peut être délivrée à la

volonté du praticien et au moment nécessaire. Il évite les manipulations gênantes de solutions provenant de récipients en verre afin d'obtenir la concentration et le volume souhaités. En outre, l'invention offre au fabricant de dispositif la possibilité de fournir des concentrations multiples de solution de Mesna à utiliser par les praticiens grâce à divers rapports des quantités de Mesna et de tampon.

Le dispositif contenant la formulation de Mesna selon l'invention est facile à utiliser et facilite la dissection de tissu tout en préservant le tissu sain et les fonctions d'organe. Des bénéfices observables sont de réduire les dommages aux tissus ou organes restants (incluant les tissus et organes environnants), une réduction du saignement pré- et post-opératoire, une réduction des adhérences post-opératoires, une réduction du temps de procédure chirurgicale, une réduction des complications chirurgicales et une satisfaction du chirurgien accrue. De plus, l'invention permet de diminuer la durée de séjour à l'hôpital, empêchant des complications post-opératoires et permet de diminuer la répétition de la maladie.

Le dispositif et/ou le processus et/ou le procédé selon n'importe quel mode de réalisation de la présente invention, permet de mélanger le Mesna sous forme solide avec un tampon ayant un pH d'au moins 8,5 peu de temps avant usage. Cela donne une formulation de Mesna ayant un pH acceptable à utiliser en chirurgie et procure une activité Mesna maximale comme l'oxydation dudit Mesna est réduite en comparaison aux formulations de Mesna stockées pendant une longue période de temps avant usage. La formulation de Mesna de l'invention est préparée et/ou délivrée à la cible au plus 24 heures, de préférence au plus 12 heures, plus de préférence au plus 8 heures, même plus de préférence au plus 4 heures, le plus de préférence au plus 30 minutes, même le plus de préférence au plus 10 minutes après dissolution dudit Mesna solide dans le tampon.

Brève description des figures

La figure 1 représente un premier mode de réalisation du dispositif selon l'invention ;

les figures 2 A à D représentent les étapes d'utilisation du dispositif présenté à la figure 1 ;

la figure 3 représente un deuxième mode de réalisation du dispositif selon l'invention ;

5 les figures 4 A à D représentent les étapes d'utilisation du dispositif présenté à la figure 3 ;

la figure 5A représente une vue en perspective d'un dispositif selon un troisième mode de réalisation de l'invention ;

10 la figure 5B représente une vue en coupe transversale du dispositif de la figure 5A dans lequel les chambres ne sont pas percées ;

la figure 5C représente une vue en coupe transversale du dispositif de la figure 5A dans lequel les chambres sont percées ;

la figure 5' représente une section transversale longitudinale du dispositif représenté à la figure 5A ;

15 la figure 5D représente les différents usages et connexions possibles d'un mode de réalisation du dispositif de la figure 5A ;

la figure 6 représente un autre mode de réalisation du dispositif selon l'invention.

20

Description détaillée

25 Sauf mention contraire, tous les termes utilisés dans la révélation de l'invention, y compris les termes techniques et scientifiques, ont la signification telle que généralement comprise par les hommes de l'art auquel cette invention appartient. Au moyen de conseils supplémentaires, des définitions de terme sont incluses pour mieux apprécier l'enseignement de la présente invention.

30 Tels qu'utilisés dans ce document, les termes suivants ont les significations suivantes :

« Un », « une », et « le » ou « la » tels qu'utilisés dans ce document se réfèrent à des référents tant singuliers que pluriels à moins que le contexte ne dicte clairement le contraire. À titre d'exemple, « un compartiment » se réfère
35 à un ou plus d'un compartiment.

« Environ » tel qu'utilisé dans ce document en se référant à une valeur mesurable telle qu'un paramètre, une quantité, une durée temporelle, et ainsi de suite, signifie englober des variations de +/- 20 % ou moins, de préférence +/- 10 % ou moins, plus de préférence +/- 5 % ou moins, même plus de préférence +/- 1 % ou moins, et toujours plus de préférence +/- 0,1 % ou moins de et à partir de la valeur spécifiée, pour autant que de telles variations soient appropriées à effectuer dans l'invention révélée. Cependant, on comprendra que la valeur à laquelle le modificateur « environ » se réfère soit elle-même également révélée de manière spécifique.

« Comprendre », « comprenant », et « comprend » et « composé de » tels qu'utilisés dans ce document sont synonymes de « inclure », « incluant », « inclut » ou « contenir », « contenant », « contient » et sont des termes inclusifs ou ouverts qui spécifient la présence de ce que suit par exemple un composant et n'excluent pas ou n'écartent pas la présence de composants, particularités, éléments, organes, étapes, supplémentaires, non mentionnés, connus dans la technique ou révélés en son sein.

La mention de plages numériques par des points finaux inclut tous les nombres et fractions englobés dans cette plage, aussi bien que les points finaux mentionnés.

L'expression « % en poids/volume de (Mesna) », ici et partout dans la description, sauf mention contraire, se réfère au poids relatif du composant solide respectif versus le poids de la solution, avant de mélanger les deux composants, en supposant que cette solution a une densité de 1 g/ml.

« Formulation de Mesna » et « solution de Mesna » sont utilisées dans ce document en tant que synonymes et se réfèrent à la solution aqueuse obtenue après dissolution de Mesna sous forme solide dans le tampon comme prévu par l'invention.

WO 2014/180902 A1 propose un dispositif pour délivrer une solution aux tissus et/ou aux organes, la solution comprenant au moins un soluté. Le

dispositif de WO 2014/180902 A1 comprend au moins une chambre qui comprend du 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium sous forme de poudre. En outre, WO 2014/180902 A1 décrit un procédé comprenant les étapes consistant à dissoudre le soluté dans le solvant à l'intérieur du dispositif, en
5 obtenant ainsi la solution, et à délivrer immédiatement la solution obtenue auxdits tissus et/ou organes pour faciliter la dissection.

US2005124589A1 concerne l'utilisation de mercaptothane sulfonate-sodium pour augmenter la solubilité de l'ifosfamide dans des préparations
10 pharmaceutiques aqueuses stables, concentrées et/ou hautement concentrées (sursaturées), stables au stockage, concentrées et/ou hautement concentrées (sursaturées) préparations pharmaceutiques aqueuses de l'ifosfamide pour l'administration parentérale ainsi qu'un procédé pour leur production.

15 La présente invention propose un dispositif pour préparer et/ou délivrer une formulation de Mesna à des tissus et/ou des organes. Le dispositif comprend une première chambre et une seconde chambre. La première chambre contient du Mesna. Ledit Mesna est de préférence sous forme solide. La seconde chambre comprend un solvant. Le dispositif comprend en outre au
20 moins une sortie pour délivrer la formulation ; ladite sortie est en communication à fluide avec au moins une des chambres. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu et sont en communication à fluide l'une avec l'autre lors de la rupture dudit moyen de séparation formant de ce fait la formulation de Mesna. Le pH
25 du tampon compris dans la seconde chambre est d'au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de préférence au moins 9.

Le dispositif comprenant les chambres pourrait être fourni dans un
30 emballage ou une poche avant stérilisation terminale par une irradiation aux rayons gamma, X ou Bêta. Un épurateur à oxygène est de préférence placé dans la poche avant cachetage de celle-ci pour augmenter la durée de vie du dispositif et/ou pour empêcher une éventuelle oxydation de Mesna par de l'oxygène en présence de vapeur d'eau traversant les parois du récipient de
35 liquide. Immédiatement avant usage, le dispositif est enlevé de l'emballage.

L'utilisateur active le moyen de rupture obtenant de ce fait la formulation de Mesna qui peut être utilisée en chirurgie.

Les inventeurs ont constaté de manière surprenante que le Mesna soit
5 sous forme d'API (Ingrédient Pharmaceutique Actif) pur cristallin soit sous
forme lyophilisée peut être stérilisé par une irradiation aux rayons gamma, X
et Bêta. L'irradiation est de préférence effectuée au moins à 20 kGy, de
préférence au moins 25 kGy, plus de préférence au moins 30 kGy et au plus
50 kGy, de préférence au plus 45 kGy. La forme lyophilisée peut être stérilisée
10 par ultrafiltration en solution avant l'étape de lyophilisation.

Le tampon pourrait être obtenu en mélangeant un solvant avec au
moins un excipient de tampon. Le solvant pourrait consister en eau de pureté
élevée (par exemple de l'eau pour injection selon la norme pharmaceutique) et
15 pourrait contenir entre 0 et 0,9 % de NaCl. Le pH du tampon pourrait être
ajusté en utilisant des agents d'ajustement de pH pour atteindre un pH
souhaité d'au moins 8,5. Le pH du tampon permet d'obtenir une formulation
de Mesna ayant un pH de 6 à 8 en ajoutant seulement du Mesna solide sous
forme de poudre ou sous forme lyophilisée au tampon et sans ajout d'agents
20 d'ajustement de pH. Cela évite la manipulation de la formulation de Mesna
obtenue, pour ajuster le pH par exemple, prévoyant de ce fait l'utilisation
immédiate de la formulation de Mesna liquide obtenue. Cela assure une nature
stérile maximale de la formulation et une sécurité maximale pour le patient
grâce à l'utilisation d'une solution avec un pH proche du pH physiologique.

25

Le tampon peut en outre contenir entre 0 et 0,9 % de NaCl en tant que
source d'ions de chlore. Cela réduit les effets secondaires en raison de
l'appauvrissement en ions de chlore. En particulier, le manque d'ions de chlore
suffisants peut déclencher une hyperactivité inattendue de certaines cellules
30 comme des neurones dans le cerveau et dans les nerfs.

Le tampon comprend du phosphate de sorte que le rapport de
phosphate sur le Mesna de la formulation de Mesna est d'au moins 1/500, de
préférence au moins 1/400, plus de préférence au moins 1/300, même plus de
35 préférence au moins 1/250, le plus de préférence au moins 1/150, même le

plus de préférence au moins 1/100. Ledit rapport est au plus de 1/1, de préférence au plus 1/1,5, plus de préférence au plus 1/2, le plus de préférence 1/3. De préférence, le tampon comprend ou consiste en Na_2HPO_4 et NaCl . Plus de préférence, le tampon comprend ou consiste en 10 mM de Na_2HPO_4 et
5 75 mM de NaCl . Le tampon peut également comprendre ou consister en Na_2HPO_4 , plus de préférence, 10 mM de Na_2HPO_4 .

L'excipient de tampon est sélectionné à partir du groupe comprenant de l'acétate de sodium, acide acétique, acide acétique glacial, acétate
10 d'ammonium, arginine, acide aspartique, benzoate sodique, benzoate acide, carbonate sodique, bicarbonate sodique, citrate acide, citrate sodique, citrate disodique, citrate trisodique, glucono-delta-lactone, glycine, glycine HCl, histidine, histidine HCl, acide bromhydrique, méglumine, phosphate acide, phosphate monobasique potassique, phosphate dibasique potassique,
15 phosphate monobasique sodique, phosphate dibasique sodique, tartrate sodique, tartrate acide, trométhamine (tris) ou n'importe quelle combinaison de ceux-ci. La concentration de l'excipient de tampon va de 2 mM à 60 mM, de préférence de 2,5 mM à 50 mM, plus de préférence de 5 à 40 mM, plus de préférence de 7,5 mM à 35 mM, le plus de préférence de 10 mM à 30 mM.

20

Le Mesna solide pourrait être du Mesna sous forme de poudre, également appelé dans ce document forme cristalline ou Mesna cristallin pur provenant de la production d'API. Le Mesna solide pourrait être également sous forme lyophilisée. Le Mesna provenant de la production d'API satisfait de
25 préférence aux critères de pharmacopée. La forme lyophilisée est de préférence obtenue en lyophilisant une solution de Mesna résultant de la dissolution de poudre de Mesna dans de l'eau pure pour injection. La forme lyophilisée est de préférence comme on le décrit dans le brevet WO 2015 / 101 665 dont le contenu est inclus dans ce document. Ladite
30 solution de Mesna pourrait être stérilisée, de préférence par microfiltration avant lyophilisation. Le Mesna solide est stable sous des conditions normales et élimine le besoin de précautions spéciales pour empêcher l'oxydation de solutions de Mesna pendant le stockage. Les conditions normales se réfèrent à la température ambiante et à un niveau d'humidité normal.

35

La concentration finale en Mesna dans la formulation obtenue est au plus de 10 %, même plus de préférence au plus 8 %, le plus de préférence au plus 5 %. Ladite concentration en Mesna est au moins de 1 %, de préférence au moins 2 %, plus de préférence au moins 3 % et le plus de préférence au moins 4 % ou n'importe quelle valeur comprise entre les valeurs précédemment mentionnées. Ces concentrations sont avantageuses pour des applications topiques, comme en chirurgie, pour limiter la cytotoxicité de Mesna tout en maintenant une activité Mesna suffisante. La caractéristique hypertonifiante de formulations ayant des concentrations en Mesna de 10 % ou plus est un souci dans des applications topiques. Les expériences montrent que la toxicité sur des cellules et des organes est une conséquence du caractère hypertonifiant de formulations de Mesna ayant des concentrations de 10 % ou plus. Des formulations ayant des concentrations en Mesna de 5 % ou moins présentent une toxicité réduite et presque absente. Ladite toxicité n'est pas une conséquence de l'utilisation de Mesna comme tel. De plus, les études précliniques et cliniques en chirurgie montrent l'efficacité de toutes les concentrations de Mesna sur le clivage de liaisons bisulfure.

De préférence, le pH de la formulation obtenue va de 6 à 8, de préférence de 6,8 à 7,8, plus de préférence environ 7,3. Le pH de ladite formulation est obtenu sans ajustements de pH, c'est-à-dire sans l'utilisation d'agents d'ajustement de pH ou de molécules. On comprendra que le pH du tampon lui-même - ainsi avant la dissolution du Mesna solide dans ledit tampon - puisse être ajusté en utilisant des agents d'ajustement de pH pour avoir un tampon avec un pH d'au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de préférence au moins 9. Le pH de la formulation de Mesna - ainsi après mélange du Mesna avec le tampon - n'est pas ajusté avec des agents d'ajustement de pH et est de 6 à 8. Des valeurs élevées de pH du tampon, c'est-à-dire au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de préférence au moins 9, réduisent le risque de croissance bactérienne et évitent l'utilisation de stabilisants.

Le tampon est de préférence exempt d'atomes de carbone. Le manque de carbone inhibe et/ou empêche la croissance bactérienne améliorant de ce

fait la qualité microbiologique du tampon et la formulation du Mesna. En particulier, le manque de carbone assure un faible niveau de biocontamination à l'intérieur du tampon et de la formulation de Mesna. Le manque de carbone assure en outre une contamination par endotoxine limitée ou absente du
5 tampon et de ce fait de la solution de Mesna. De plus, l'absence d'atomes de carbone ne fournit pas de tonus supplémentaire au tampon et/ou à la formulation de Mesna.

Le moyen de séparation pourrait comprendre une séparation spatiale
10 entre la première chambre et la seconde chambre. Cela signifie que lorsque le dispositif n'est pas en utilisation, les chambres ne partagent pas de quelconque élément commun, comme des membranes et/ou des parois. Dans ce mode de réalisation, avant d'utiliser le dispositif, une connexion à fluide est établie entre les deux chambres afin de reconstituer la solution de Mesna dans
15 la seconde chambre. La seconde chambre est alors reliée aux applications utilisateur, comme la chirurgie. De préférence, lorsque le dispositif est utilisé, au moins une des première ou seconde chambres est mobile vers l'autre chambre et/ou les deux chambres sont mobiles l'une vers l'autre. Un des avantages de cette conception est qu'elle offre la possibilité de remplir les
20 chambres séparément l'une de l'autre dans un environnement stérile / propre. L'assemblage du dispositif peut alors être effectué par la suite dans un environnement non stérile. Après l'assemblage du dispositif, une étape de stérilisation terminale peut être effectuée.

25 Le moyen de séparation pourrait être exempt de séparation spatiale entre la première chambre et la seconde chambre. Par exemple, la première chambre et la seconde chambre peuvent être attachées l'une à l'autre par ledit moyen de séparation qui sépare les chambres l'une de l'autre. Après enlèvement du moyen de séparation immédiatement avant l'utilisation, les
30 chambres sont en communication à fluide l'une avec l'autre et la solution reconstituée peut être délivrée à l'utilisateur.

De préférence, le moyen de séparation comprend au moins un moyen de rupture pour rompre ledit moyen de séparation. De préférence, le dispositif
35 comprend en outre une membrane de cachetage pouvant être rompue

positionnée entre la sortie et la chambre qui est appropriée pour être en communication à fluide avec ladite sortie.

De préférence, le dispositif comprend au moins un moyen de
5 commande qui permet la commande du volume de solution s'écoulant hors du dispositif. Ledit moyen de commande pourrait être n'importe quel moyen connu des personnes habiles dans la technique.

Le dispositif pourrait comprendre au moins un microfiltre de stérilisation
10 positionné entre la sortie du dispositif et la chambre qui est approprié pour être en communication à fluide avec ladite sortie. De préférence ledit microfiltre est une membrane faite de téréphtalate de polyéthylène, polyamide, polyéthersulfone, nylon ou toute autre matière appropriée. Dans un mode de réalisation préféré, la taille de pore va de 0,1 à 3 μm , de
15 préférence de 0,15 à 2 μm , plus de préférence de 0,2 à 1 μm , le plus de préférence environ 0,22 μm . La présence dudit microfiltre améliore en outre la nature stérile de la solution et/ou assure l'instillation de la solution stérile du dispositif, c'est-à-dire la solution de Mesna, pendant la dissection. Dans un
20 mode de réalisation préféré, ledit microfiltre a une membrane de ventilation supplémentaire pour enlever les bulles d'air pendant la délivrance. Dans un mode de réalisation préféré, la taille de pore de la membrane de ventilation est de 0,01 à 0,05 μm , de préférence environ 0,02 μm . La membrane de ventilation est de préférence faite de polytétrafluoréthylène ou toute autre
25 matière appropriée.

Le dispositif pourrait comprendre au moins un filtre à particules positionné entre les chambres du dispositif. Ledit filtre à particules élimine les particules accidentelles qui pourraient être libérées pendant la dissolution de Mesna sous forme solide dans le tampon. La taille de pore du filtre à particules
30 est de 0,1 à 10 μm , de préférence de 0,22 à 8 μm , plus de préférence de 0,5 à 6 μm , le plus de préférence 1 à 5 μm .

La sortie du dispositif peut être reliée à au moins un second dispositif sélectionné à partir du groupe comprenant des dispositifs chirurgicaux, des
35 pompes haute pression, des tubes de délivrance, des applicateurs, des

5 systèmes de chirurgie imperceptiblement invasifs, un dispositif assisté par robot et une pompe basse pression. La sortie du dispositif peut être reliée à des pompes haute pression sur pour utilisation en hydrochirurgie. Ladite sortie pourrait être reliée via un mécanisme Luer-Lok audit second dispositif. Le

10 dispositif chirurgical peut être un instrument à spatule pour la séparation des tissus, connu des personnes habiles dans la technique, dont la fonction primaire est la séparation de tissus en chirurgie par action mécanique. Ladite spatule pour la séparation des tissus est un instrument chirurgical manuel général utilisé en gynécologie, chirurgie ORL, orthopédie, neurochirurgie et

15 toutes les autres procédures chirurgicales où des tissus doivent être séparés. Lesdites spatules pour la séparation des tissus sont des instruments en acier inoxydable ou en titane avec des crochets et des courbes différents, comme un crochet biseauté long, intermédiaire, court, crochet avec bille, droit et incurvé, versions de petite et grande taille. Les spatules pour la séparation des

20 tissus peuvent être munies d'un tube capillaire interne pour délivrer le fluide au niveau de leur bord actif. La forme de la spatule pour la séparation des tissus à utiliser en chirurgie dépend de l'application et de la surface. De nombreuses spatules pour la séparation des tissus sont réutilisables ou jetables, en plastique, en acier inoxydable, en titane ou d'autres métaux. La

25 spatule pour la séparation des tissus peut également être munie d'une cavité et d'un second tube capillaire pour l'aspiration des liquides en excès et de la solution de Mesna, comme généralement utilisés pour enlever des liquides en excès du champ opératoire pendant la procédure qui empêcheraient autrement la vision complète du champ. Dans un mode de réalisation préféré,

30 ledit dispositif chirurgical ou tube de délivrance peut être combiné avec des dispositifs d'aspiration et/ou d'aspiration / irrigation utilisés en chirurgie ouverte et imperceptiblement invasive. Pour une chirurgie imperceptiblement invasive, ledit dispositif chirurgical ou tube de délivrance peut être inséré dans le canal d'instrument de dispositifs d'aspiration / irrigation.

30

Le dispositif, selon n'importe quel mode de réalisation de l'invention, peut être relié à et/ou commandé par un système mécanique électriquement piloté pour la délivrance de la solution de Mesna à l'emplacement cible. Ledit système peut être un dispositif d'entraînement de seringue, une pompe de

35 seringue ou un autre système connu des personnes habiles dans la technique.

Ledit système est de préférence commandé par le praticien en utilisant une pédale reliée au système mécanique électriquement piloté. C'est avantageux comme il procure au praticien un niveau élevé de liberté des mains exigé par exemple pour la chirurgie laparoscopique également appelée chirurgie
5 minimale invasive. En effet, ledit praticien sera susceptible d'utiliser les deux mains pour des opérations autres que la manipulation du dispositif pour délivrer une solution de Mesna à l'emplacement cible.

Le dispositif, selon n'importe quel mode de réalisation de l'invention,
10 peut également être tenu à la main et manipulé à la main par l'opérateur. Lorsque cela est nécessaire, le dispositif est en outre muni d'un plongeur qui est utilisé par l'opérateur pour délivrer ladite solution de Mesna. Ledit plongeur est en prise de manière coulissante dans une chambre particulière du dispositif.

15

Le dispositif est un dispositif à usage unique. De préférence, c'est une spatule pour la séparation des tissus assisté par chimie à usage unique indiquée pour le clivage et la séparation de couches de tissu pour faciliter diverses procédures chirurgicales, incluant la chirurgie abdominale, la chirurgie
20 thoracique, l'urologie, la gynécologie, l'orthopédie et la chirurgie otoneurologique.

Le dispositif et/ou le processus selon n'importe quel mode de réalisation de la présente invention, permet de mélanger le Mesna sous forme
25 solide avec un tampon ayant un pH d'au moins 8,5 très peu de temps avant usage. La solution de Mesna obtenue n'exige aucun ajustement de pH et peut être utilisée immédiatement. L'utilisation de la solution obtenue permet une activité Mesna maximale comme l'oxydation de Mesna est considérablement réduite en comparaison aux solutions de Mesna stockées pendant une longue
30 période de temps avant utilisation. La solution de Mesna est préparée et/ou délivrée à la cible au plus 24 heures, de préférence au plus 12 heures, plus de préférence au plus 6 heures, même plus de préférence au plus 4 heures, le plus de préférence au plus 30 minutes, même le plus de préférence au plus 10 minutes après la dissolution du soluté dans le solvant. Dans un mode de
35 réalisation préféré, le dispositif est conçu pour contenir 5 à 200 ml, de

préférence 10 à 150 ml, plus de préférence 15 à 100 ml, le plus de préférence 20 à 50 ml de tampon ou n'importe quel volume compris dans les plages mentionnées. De préférence, le dispositif est conçu pour contenir environ 30 ml de tampon.

5

Les différents modes de réalisation du dispositif seront maintenant décrits en se référant aux dessins annexés.

En référant à la figure 1, un premier mode de réalisation du dispositif est représenté. Le dispositif comprend une première chambre 8 logeant du Mesna sous forme solide et une seconde chambre 6 logeant un tampon ayant un pH d'au moins 8,5. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par un moyen de séparation pouvant être rompu. Dans ce mode de réalisation, les chambres sont également attachées l'une à l'autre par le même moyen de séparation pouvant être rompu qui est dans ce cas une membrane pouvant être rompue 7. La première chambre 8 est scellée par une membrane de cachetage pouvant être rompue 2. L'extrémité proximale X du dispositif est munie d'une sortie 1 et d'un tube de sortie 1' pour guider le mélange hors du dispositif. Le tube de sortie 1' est mobile et son extrémité distale Y est appropriée pour rompre la membrane de cachetage 2 de la première chambre 8. Ladite extrémité distale du tube de sortie 1' pourrait être une forme pointue comme le montre la figure 1 ou pourrait être de n'importe quel autre type et/ou forme appropriée pour rompre la membrane de cachetage 2. Le dispositif comprend en outre un microfiltre 9 positionné entre la sortie 1 du dispositif et la première chambre 8 qui est appropriée pour être en communication à fluide avec ladite sortie 1. De préférence, le microfiltre est intégré avec et/ou dans le tube de sortie 1'. Ledit microfiltre améliore la nature stérile et empêche la contamination du dispositif et de la solution et/ou la poudre contenue en son sein. Dans un mode de réalisation préféré, ledit microfiltre est fait d'une membrane de téréphtalate de polyéthylène, nylon, polyéthersulfone ou polyamide.

Le dispositif représenté à la figure 1 est en outre muni d'un moyen de rupture pour rompre le moyen de séparation, c'est-à-dire la membrane pouvant être rompue 7. Ledit moyen de rupture comprend un levier 4, un

déclencheur 3 et un engrenage à rochet 5, de préférence un engrenage avec un rochet de verrouillage. Le déclencheur 3 est mobile à partir d'une position dans laquelle son extrémité proximale X est en contact avec le dispositif, appelée position basse, jusqu'à une position dans laquelle l'extrémité proximale X du déclencheur 3 n'est pas en contact avec le dispositif, appelée position haute. Le levier 4 est en contact avec l'engrenage à rochet 5 et également en contact avec une des chambres, de préférence avec la seconde chambre 6 qui est au niveau de l'extrémité distale Y du dispositif, plus de préférence avec le dispositif contenant le solvant liquide. Avec cette conception, le mouvement du déclencheur 3 mène à la rotation de l'engrenage à rochet 5 qui déplace à son tour le levier 4, appliquant de ce fait une pression sur la seconde chambre 6. Les étapes montrant l'utilisation du dispositif de la figure 1 sont représentées aux figures 1A à 1D.

Le dispositif est simple à utiliser et offre un système rapide pour dissoudre le soluté dans le solvant. Le dispositif est également pratique comme il est approprié pour être manuellement tenu par l'utilisateur de sorte que ledit maintien est comparable à un maintien de stylo dans lequel l'index déplace le déclencheur 3 du dispositif.

Le dispositif est muni d'un moyen de commande pour la commande du volume de fluide s'écoulant hors du dispositif. Ledit moyen de commande comprend le déclencheur 3, l'engrenage à rochet 5 et le levier 4 qui sont conçus et/ou positionnés de sorte qu'un volume prédéterminé de solution s'écoule hors du dispositif avec chaque mouvement du déclencheur 3 de sa position haute à sa position basse. De cette façon, l'utilisateur peut avoir une maîtrise de la quantité de fluide s'écoulant hors du dispositif, évitant de ce fait tout excès de volume de solution délivré. De plus, l'utilisateur sera muni d'une commande au cours du temps auquel le fluide s'écoule hors du dispositif. Ces possibilités ne sont pas offertes par les dispositifs de la technique antérieure.

Dans un mode de réalisation préféré, le déclencheur et/ou le levier et/ou l'engrenage avec le rochet de verrouillage et/ou les parois extérieures du dispositif sont faits de matière plastique injectable. Dans un mode de réalisation préféré, le moyen de séparation et/ou la membrane de cachetage

sont faits de stratifié d'aluminium.

La figure 3 montre un deuxième mode de réalisation du dispositif. Le dispositif comprend une première chambre 8 logeant le Mesna sous forme solide et une seconde chambre 6 logeant un tampon ayant un pH d'au moins 8,5. Au moins une des parois de chaque chambre est au moins partiellement faite d'une membrane pouvant être rompue. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par un moyen de séparation qui comprend une séparation spatiale entre la première chambre et la seconde chambre. Cela signifie que les chambres sont séparées l'une de l'autre dans l'espace. Le moyen de séparation comprend en outre les membranes pouvant être rompues 26, 27 desdites chambres. Dans ce mode de réalisation, au moins une desdites chambres est mobile vers l'autre chambre qui peut être mobile ou non mobile. De préférence ledit mouvement est un mouvement coulissant. La première chambre 8 est scellée par une membrane de cachetage pouvant être rompue 2 qui ne forme pas une partie du moyen de séparation. L'extrémité proximale X du dispositif est munie d'une sortie 1 et d'un tube de sortie 1' pour guider le mélange hors du dispositif. Le tube de sortie 1' est mobile et son extrémité distale Y est appropriée pour rompre la membrane de cachetage 2 de la première chambre 8. Ladite extrémité distale du tube de sortie 1' pourrait avoir une forme pointue comme le montre la figure 3 ou pourrait être de tout autre type et/ou prendre une forme appropriée pour rompre la membrane de cachetage 2. Le dispositif comprend en outre un microfiltre 9 positionné entre la sortie 1 du dispositif et la première chambre 8 qui est appropriée pour être en communication à fluide avec ladite sortie 1. De préférence, le microfiltre est intégré avec et/ou à l'intérieur du tube de sortie 1'. Ledit microfiltre améliore la nature stérile et empêche la contamination du dispositif et de la solution et/ou de la poudre contenue en son sein. Dans un mode de réalisation préféré, ledit microfiltre est fait d'une membrane de téréphtalate de polyéthylène, de polyéthersulfone, de nylon ou de polyamide. Le dispositif est également muni d'une poignée 24 par l'intermédiaire de laquelle le dispositif est maintenu d'une façon similaire au maintien d'un pistolet.

Le dispositif représenté à la figure 3 est en outre muni d'un moyen de rupture pour rompre le moyen de séparation. Ledit moyen de rupture

comprend un moyen de perçage 20, un déclencheur 3', un rochet linéaire 22 et un piston 21. Le moyen de perçage est positionné entre la première chambre 8 et la seconde chambre 6 ; de préférence ledit moyen de perçage 20 est positionné entre les membranes pouvant être rompues 26, 27 des
5 chambres qui font partie du moyen de séparation du dispositif. Ledit moyen de perçage 20 est muni d'au moins deux éléments de perçage opposés 30, 31 pour percer et rompre les membranes pouvant être rompues 26, 27 des première et seconde chambres. Le moyen de perçage 20 pourrait être fixé à la première chambre 8 comme le montre la figure 3. Comme variante, ledit
10 moyen de perçage 20 pourrait être fixé à la seconde chambre 6 ou aux parois des deux chambres. Le déclencheur 3' est approprié pour être serré ou poussé vers la poignée 24 du dispositif. Ledit déclencheur 3' est relié à un bloc coulissant 28 ayant une dent d'entraînement 29 appropriée pour mettre en prise une dent du rochet linéaire 22 (figure 3). Quand le dispositif n'est pas
15 utilisé, le déclencheur 3' est dans sa « position arrêt » dans laquelle il n'est pas poussé dans la poignée 24 et la dent d'entraînement 29 met en prise la dent la plus proximale du rochet linéaire 22 comme le montre la figure 3. De préférence, la forme de l'extrémité proximale X du rochet linéaire 22 est une forme s'ajustant à l'extrémité distale Y du piston 21. Ledit piston 21 est
20 positionné entre le rochet linéaire 22 et une des chambres du dispositif, de préférence la seconde chambre 6 contenant le solvant comme le montre la figure 3. L'extrémité distale Y du piston 21 pourrait être munie d'une membrane de cachetage pouvant être rompue 23 (figure 3). Les étapes montrant l'utilisation du dispositif de la figure 3 sont représentées aux
25 figures 4A à 4D.

Le dispositif est simple à utiliser et offre un système rapide pour dissoudre le soluté dans le solvant. Le dispositif est également pratique comme il est approprié pour être manuellement maintenu par l'utilisateur
30 comme ledit maintien est comparable à un maintien de pistolet dans lequel l'index déplace le déclencheur 3' du dispositif.

Le dispositif est muni d'un moyen de commande pour la commande du volume de fluide s'écoulant hors du dispositif. Ledit moyen de commande
35 comprend le déclencheur 3', le bloc coulissant 28 et le rochet linéaire 22 qui

sont conçus et/ou positionnés comme un volume prédéterminé de solution s'écoule hors du dispositif avec chaque mouvement de la dent d'entraînement 29. Par le mouvement de la dent d'entraînement, on se réfère au coulisement de ladite dent d'entraînement par laquelle la dent d'entraînement 29 va mettre
5 en prise les dents voisines du rochet linéaire 22. De cette façon, l'utilisateur peut avoir une commande sur la quantité de fluide s'écoulant hors du dispositif, évitant de ce fait n'importe quel excès de volume de solution délivré. De plus, l'utilisateur sera muni d'une commande du temps au cours duquel le fluide sort du dispositif. Les dispositifs de la technique antérieure
10 n'offrent pas ces possibilités.

En se référant à la figure 5A, un autre mode de réalisation du dispositif est représenté. Le dispositif comprend une première chambre 50 pour loger le Mesna sous forme solide ; une seconde chambre 51 pour loger un tampon
15 ayant un pH d'au moins 8,5 et au moins une sortie 55 pour délivrer la solution. Ladite sortie est appropriée pour être en communication à fluide avec au moins une des chambres. À la figure 5A, la sortie 55 est appropriée pour être en communication à fluide avec la seconde chambre 51. Ladite sortie 55 est couverte par un capuchon amovible (non représenté) lorsque le dispositif n'est
20 pas utilisé.

Les chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation comprenant au moins un moyen de séparation pouvant être rompu (52, 53 à la figure 5B) et sont en communication à fluide l'une avec l'autre lors
25 de la rupture dudit moyen de séparation pouvant être rompu. Au moins une des parois de chaque chambre est au moins partiellement faite d'une membrane pouvant être rompue formant de ce fait le moyen de séparation pouvant être rompu. Ledit moyen de séparation pouvant être rompu pourrait être constitué par deux feuilles d'aluminium stratifiées.

30

La figure 5B montre les détails du moyen de séparation. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par un moyen de séparation qui comprend une séparation spatiale entre la première chambre 50 et la seconde chambre 51. Cela signifie que les chambres sont séparées l'une de l'autre dans l'espace et
35 lorsque le dispositif n'est pas en fonctionnement, les chambres ne partagent

pas aucun élément commun, comme des membranes et/ou des parois. Le moyen de séparation comprend en outre les membranes pouvant être rompues précédemment mentionnées 52, 53 desdites chambres. Au moins une desdites chambres est mobile vers l'autre chambre qui peut être mobile
5 ou non mobile. Ledit mouvement peut être un mouvement coulissant et/ou tournant. Par préférence, la première chambre 50 est mobile vers la seconde chambre 51 qui est non mobile. La première chambre 50 est scellée par une membrane de cachetage ne pouvant pas être rompue 60 qui ne forme pas une partie du moyen de séparation.

10

Le dispositif est en outre muni d'un moyen de rupture 56 pour rompre le moyen de séparation pouvant être rompu, plus en particulier pour rompre les membranes pouvant être rompues 52 et 53. Ledit moyen de rupture comprend au moins un moyen de perçage 56. Le moyen de perçage est
15 positionné entre la première chambre 50 et la seconde chambre 51. De préférence ledit moyen de perçage 56 est compris dans le moyen de séparation et est positionné entre les membranes pouvant être rompues 52, 53 des chambres qui font partie du moyen de séparation du dispositif. Ledit moyen de perçage 56 est muni d'au moins deux éléments de perçage opposés
20 pour percer et rompre les membranes pouvant être rompues 52, 53 des première et seconde chambres (figure 5B). Dans un mode de réalisation préféré, les membranes pouvant être rompues 52, 53 sont faites de stratifié d'aluminium.

25

Dans un mode de réalisation préféré, le dispositif est muni d'au moins un conduit d'air 57 pour évacuer et/ou insérer de l'air provenant du dispositif. Ledit conduit d'air est couvert par une membrane de cachetage ne pouvant pas être rompue 60 lorsque le dispositif n'est pas utilisé (figure 5B). Ledit conduit d'air 57 est de préférence disposé au niveau de l'extrémité distale W
30 de la paroi extérieure de dispositif. La figure 5C représente une vue en coupe transversale du dispositif dans laquelle les chambres sont percées par le moyen de perçage 56.

35

Les chambres du dispositif pourraient être remplies séparément dans un environnement de production propre. Après remplissage, le dispositif est

assemblé avec un moyen de rupture 56 inséré entre les deux chambres. Le dispositif assemblé est placé dans une poche scellée et stérilisée en dernier lieu par irradiation. Le dispositif est stocké jusqu'à utilisation.

5 Avant utilisation, le dispositif stérile est enlevé de la poche et la solution de Mesna est reconstituée en poussant la première chambre 50 contre la seconde chambre 51. Cela provoque la rupture du moyen de séparation et la dissolution de poudre de Mesna dans le tampon. Après mélange et dissolution, qui prennent de 1 à 60 secondes, le dispositif est prêt à être relié
10 à un instrument chirurgical irrigué comme des élévateurs à canule. Le volume de la formulation de Mesna est au plus de 200 ml, de préférence au plus 150 ml, plus de préférence au plus 100 ml, même plus de préférence au plus 50 ml, le plus de préférence au plus 30 ml, rendant de ce fait le dispositif plus ergonomique.

15

 Lors de l'utilisation, l'utilisateur déplace la première chambre 50 vers la seconde chambre 51. Le mouvement conduit à la rupture des membranes pouvant être rompues 52, 53 par le moyen de perçage 56 (figure 5C). Le contenu des première et seconde chambres va se mêler pour obtenir la
20 solution de Mesna. Le dispositif peut en outre être agité ou secoué pour assurer une dissolution complète de Mesna dans le tampon. Ensuite, le capuchon amovible est enlevé découvrant de ce fait la sortie 55. La languette formant feuille 60 est alors enlevée pour permettre à l'air de remplacer le volume de la solution distribuée. La sortie du dispositif peut alors être utilisée
25 pour diriger la délivrance de la solution de Mesna à la cible ou peut être reliée à tout autre dispositif approprié comme une spatule pour la séparation des tissus 61. On comprendra que le conduit d'air 57 et la languette 60 puissent être remplacés par une membrane perméable à l'air.

30 Dans un mode de réalisation préféré, le dispositif pourrait être muni d'un moyen de pression 58 pour appliquer manuellement une pression sur les parois de première chambre et/ou les parois de seconde chambre délivrant de ce fait la solution auxdits tissus et/ou organes. Le moyen de pression 58 est de préférence visible de l'utilisateur. Le moyen de pression 58 peut être un
35 bouton souple. De préférence, la seconde chambre est munie du moyen de

pression 58. Ledit moyen de pression 58 est approprié pour l'application d'une pression manuelle délivrant de ce fait la solution auxdits tissus et/ou organes. Le conduit d'air découvert 57 admet de l'air lorsque la paroi souple de la chambre revient à sa position stable.

5

Dans un mode de réalisation préféré, la solution de Mesna est délivrée sous forme de gouttelettes en appliquant une pression manuelle sur le moyen de pression 58. Le moyen de commande du dispositif comprend le moyen de pression 58. Les gouttelettes ont un volume prédéterminé qui va de 50 à 10 300 µl, de préférence de 60 à 200 µl, plus de préférence de 70 à 150 µl, le plus de préférence de 80 à 100 µl. De cette façon l'utilisateur est susceptible de manipuler à la main le dispositif pour délivrer directement la solution de Mesna provenant du dispositif à l'emplacement souhaité et dans des volumes souhaités. La conception, la fabrication et l'utilisation du dispositif sont simples 15 économisant de ce fait de l'argent et du temps. En outre, le dispositif offre une possibilité de commander la quantité de fluide s'écoulant hors du dispositif, évitant de ce fait tout excès de volume de solution délivré. De plus, l'utilisateur sera muni d'une commande du temps pendant lequel le fluide s'écoule hors du dispositif. Les dispositifs de la technique antérieure n'offrent 20 pas ces possibilités.

La figure 5' montre une section transversale longitudinale d'un dispositif qui peut être utilisé pour préparer une solution de Mesna sur la base de principes similaires, sauf que les instruments chirurgicaux sont maintenant séparés de la cartouche et que les conduites de fluide représentées à la 25 figure 5D ne sont pas utilisées. Le dispositif comprend une première chambre 50 et une seconde chambre 51 séparées par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu 52, 53. Un moyen de rupture 56 est positionné entre la première et la seconde chambre. Le dispositif est muni d'un dispositif de suspension 160 dont la présence est facultative. Le dispositif comprend au 30 moins un conduit d'air 57 et un capuchon 163 qui ferme la sortie du dispositif et qui doit être enlevé avant de connecter le dispositif à un second dispositif. Pour assurer la connexion à un second dispositif, une vanne à raccord Luer activée 162 est positionnée entre la seconde chambre 51 et la sortie du dispositif.

35

Comme le montre la figure 5D, le dispositif 11 peut être muni d'un dispositif de suspension 160 pour l'accrocher à une perche dans une salle de chirurgie. La sortie 55 du dispositif peut être reliée à un instrument chirurgical par une tuyauterie stérile 12. Trois types de connexions de sortie 55 sont représentés à la figure 5E : connexion à un outil de chirurgie ouvert avec un distributeur manuel 13, connexion à un outil de chirurgie ouvert avec une pompe distante 14 pour commander la distribution de la solution de Mesna et connexion à un instrument laparoscopique ou endoscopique mis en œuvre manuellement ou par des robots chirurgicaux 15. Dans un mode de réalisation préféré, un filtre pourrait être inséré dans la tuyauterie 12 pour éviter la contamination avec des microparticules et des bactéries plus grandes qu'une taille définie (habituellement de 0,2 à 10 microns).

La figure 6 représente un autre mode de réalisation du dispositif. Ledit dispositif comprend une première chambre 101 comprenant du Mesna sous forme solide et une seconde chambre 102 comprenant un tampon. Les première et seconde chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu qui est représenté par le capuchon 112 de la première chambre et l'orifice 106 sur la chambre 102.

Le contenu de la première chambre 101 est dissous dans la seconde chambre 102 après la rupture du moyen de séparation et connexion à fluide des deux chambres utilisant une conduite de fluide stérile 107 en pompant le liquide dans et hors de la première chambre 101. Dans ce mode de réalisation, la seconde chambre est munie d'au moins un orifice 106 pour relier à fluide la seconde chambre à la première chambre. De préférence la seconde chambre est munie d'au moins une sortie 108 pour délivrer la formulation de Mesna. Ladite sortie 108 peut être reliée à un dispositif chirurgical comme des instruments manuels ou des instruments irrigués imperceptiblement invasifs insérés dans des trocars ou des robots. Comme le montre la figure 6, une pompe péristaltique 104, un commutateur à pied 105 et au moins un tube de connexion 110, 103 pourraient être utilisés en fonction du dispositif chirurgical 109 qui doit être relié à la seconde chambre 102.

La présente invention propose en outre un processus pour la

préparation d'une formulation de Mesna. Le processus comprend les étapes de dissolution de Mesna dans un tampon obtenant de ce fait la formulation de Mesna, dans lequel le processus est exempt d'étapes dans lesquelles des stabilisants et/ou des antioxydants sont ajoutés après dissolution de Mesna
5 dans le tampon et est caractérisé en ce que le pH de tampon est d'au moins 8,5. Le Mesna est de préférence sous forme solide qui est une forme cristalline ou une forme lyophilisée. Le tampon est de préférence exempt d'atomes de carbone.

10 Dans un mode de réalisation préféré, l'étape de dissolution est effectuée dans un dispositif comme prévu par n'importe quel mode de réalisation de la présente invention. Le processus comprend en outre les étapes de fourniture d'un dispositif comprenant deux chambres comme précédemment décrit, de rupture du moyen de séparation du dispositif
15 obtenant de ce fait la solution de Mesna, et de délivrance de la solution de Mesna obtenue à travers la sortie du dispositif jusqu'à un emplacement cible, en particulier à des tissus et/ou des organes.

Dans un mode de réalisation préféré, le processus comprend les étapes
20 de remplissage de Mesna sous forme solide dans un premier récipient et de remplissage du tampon ayant un pH d'au moins 8,5 dans un second récipient. Lesdits récipients sont appropriés pour être insérés dans le dispositif. Chaque étape de remplissage pourrait être effectuée dans des conditions aseptiques ou dans des conditions non aseptiques suivie par une étape de stérilisation. Le
25 récipient de Mesna et/ou le récipient de tampon pourraient être stockés et être insérés par la suite dans le dispositif. Cela permet d'éviter le remplissage aseptique des chambres de dispositif ce qui facilite le processus de production.

Le processus selon n'importe quel mode de réalisation de l'invention
30 propose la délivrance commandée de la solution de Mesna. Ladite délivrance commandée pourrait être effectuée en utilisant un moyen de commande du dispositif et/ou en utilisant un système mécanique électriquement piloté. Ledit système peut être un dispositif d'entraînement de seringue, une pompe à seringue ou tout autre système connu des personnes habiles dans la
35 technique. Ledit système est de préférence commandé par le praticien en

utilisant une pédale reliée au système mécanique électriquement piloté. C'est
avantageux comme cela fournit au praticien un niveau élevé de liberté des
mains exigé par exemple pour la chirurgie laparoscopique également appelée
chirurgie minimale invasive. En effet, ledit praticien sera susceptible d'utiliser
5 les deux mains pour des opérations autres que la manipulation du dispositif
pour délivrer la solution de Mesna à l'emplacement cible.

L'invention propose en outre un procédé pour affaiblir l'adhérence entre
des tissus et/ou des organes en délivrant une formulation de Mesna à des
10 tissus et/ou des organes. La formulation est comme précédemment décrit. La
formulation peut être délivrée auxdits tissus et/ou organes par un dispositif
selon n'importe quel mode de réalisation de la présente invention.

La présente invention propose en outre un kit comprenant un dispositif
15 tel que précédemment décrit et/ou un second dispositif sélectionné à partir du
groupe comprenant des dispositifs chirurgicaux, des pompes haute pression,
des tubes et des applicateurs de délivrance et/ou au moins un premier
conteneur rempli de Mesna comme précédemment décrit et/ou au moins un
second conteneur rempli d'un tampon comme précédemment décrit. Le kit
20 comprend en outre un prospectus muni des instructions d'utilisateur et/ou des
informations concernant le Mesna et/ou le tampon et/ou le dispositif dudit kit.
Le kit comprend de manière facultative au moins une tuyauterie et au moins
un distributeur ou une tuyauterie compatible avec une pompe péristaltique.

25 La présente invention propose en outre l'utilisation d'un dispositif et/ou
d'un processus selon n'importe quel mode de réalisation de l'invention pour
délivrer une formulation comprenant du Mesna dissous dans un tampon ayant
un pH d'au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au
moins 8,8, le plus de préférence au moins 9 pour cibler des tissus et/ou des
30 organes. La présente invention propose de plus l'utilisation d'une formulation
de Mesna pour affaiblir l'adhérence entre tissus et/ou organes.

On comprendra que pour tous les modes de réalisation du dispositif
et/ou du procédé et/ou du processus de la présente invention, la quantité de
35 Mesna et le volume de tampon soient sélectionnés de sorte que la

concentration de Mesna de la formulation est d'au plus 10 %, même plus de préférence au plus 8 %, le plus de préférence au plus 5 %. Ladite concentration de Mesna est d'au moins 1 %, de préférence au moins 2 %, plus de préférence au moins 3 % et le plus de préférence au moins 4 % ou
5 n'importe quelle valeur comprise entre les valeurs précédemment mentionnées.

On comprendra que pour tous les modes de réalisation du dispositif et/ou du procédé et/ou du processus de la présente invention, le Mesna en
10 poudre contenu dans le dispositif et/ou le tampon soit stérilisé, de préférence par irradiation gamma ou par rayons X. L'irradiation est de préférence effectuée au moins à 20 kGy, de préférence au moins 25 kGy, plus de préférence au moins 30 kGy et au plus 50 kGy, de préférence au plus 45 kGy.

15 Dans les modes de réalisation où la chambre de poudre est physiquement séparée de la chambre de liquide, la stérilisation de la poudre peut être obtenue par ultrafiltration d'une solution aqueuse suivie par un remplissage aseptique et une lyophilisation dans le conteneur ou fiole de poudre. De manière similaire, la solution de tampon peut être stérilisée par un
20 moyen classique avant le remplissage aseptique du conteneur ou de la poche de liquide.

Exemples

25 - Tampons

On a mélangé des tampons différents avec du Mesna à 5 % en poids/volume. Le pH des tampons utilisés était d'au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de préférence au moins
30 9. Les tampons avaient des concentrations différentes. Le pH de la formulation de Mesna obtenue a été mesuré. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : pH de formulation de Mesna après mélange de Mesna à
35 5 % en poids/volume avec des tampons différents

Composition de tampon	Concentration de tampon en mM	Produit utilisé pour l'ajustement du pH	pH avant mélange avec le Mesna	pH après mélange avec le Mesna
Acétate de sodium	12,5	NaOH	9,0	6,2
Acétate de sodium	25	NaOH	9,0	6,4
Acétate de sodium	37,5	NaOH	9,0	6,5
Acétate de sodium	50	NaOH	9,0	6,6
Bisphosphate de sodium	2,5	aucun	9,0	6,8
Bisphosphate de sodium	5	aucun	9,0	7,0
Bisphosphate de sodium	10	aucun	9,2	7,2
Bisphosphate de sodium	20	aucun	9,3	7,3
Bisphosphate de sodium	50	aucun	9,4	7,6
Tris	10	HCl	9,0	7,6
Tris	20	HCl	9,0	7,9
Glycine	10	NaOH	9,0	7,0
Glycine	20	NaOH	9,0	7,4
Glycine	50	NaOH	9,0	7,6

- Les résultats obtenus montrent que les tampons évalués après mélange avec du Mesna à 5 % en poids/volume fournissent une formulation de Mesna ayant un pH de 6 à 8 pourvu que lesdits tampons aient un pH d'au moins 8,5, de préférence au moins 8,7, plus de préférence au moins 8,8, le plus de préférence au moins 9.

- Stérilisation de Mesna par irradiation

10

La pureté du Mesna a été évaluée avant et après stérilisation en utilisant des rayons X et un rayonnement gamma. Les résultats de pureté sont

représentés dans le Tableau 1a ci-dessous.

Tableau 1a : pureté du Mesna avant et après stérilisation en utilisant des rayons X et un rayonnement gamma

5

	Avant irradiation	Après irradiation aux rayons X	Après irradiation gamma
Poudre de Mesna	89,6	89,0	88,9
Mesna pur lyophilisé	89,4	89,3	89,1
Mélange lyophilisé de Mesna et de Mannitol	89,8	88,9	88,7

Les résultats montrent que les irradiations utilisées ont un effet très limité sur la pureté du Mesna. En effet, la perte maximale de pureté observée était d'environ 1 %. Par conséquent, la poudre de Mesna ou le Mesna lyophilisé peuvent être stérilisés par irradiation.

10

- Toxicité de formulations de Mesna ayant des concentrations de Mesna différentes

15 La cytotoxicité in vitro du Mesna dans des fibroblastes MRC-5 humains a été évaluée. Deux expériences ont été effectuées. La première a été effectuée avec deux doses de Mesna (5 % et 10 %) et du NaCl (7,06 et 3,53 %) et la seconde a été effectuée avec trois doses de Mesna (5, 10 et 20 %) et les trois doses correspondantes de NaCl (7,06, 3,53 et 1,76 %). Tous les échantillons ont été testés en triple. L'évaluation de la cytotoxicité a été effectuée après les temps suivants : T15 min, T30 min, T1h, T2h, T4h, T8h et T24h.

20

Les cellules ont été dégelées selon la procédure d'exploitation standard n° TEC-005 et souscultivées selon la procédure d'exploitation standard n° TEC-001. La lignée cellulaire a été cultivée dans des flasques de 75 cm²

25

dans un milieu de culture approprié.

5 Évaluation qualitative de cytotoxicité : Au temps d'observation T15 min, T30 min, T1h, T2h, T4h, T8h et T24h, les cellules ont été examinées au microscope et les changements de morphologie générale, formation d'une vacuole, détachement, lyse cellulaire et intégrité de membrane ont été observés et évalués en comparaison aux cellules non traitées. Un score a été attribué sur la base de des observations. Les critères des scores sont spécifiés dans le tableau 2 et les résultats sont fournis dans le tableau 3.

10

Tableau 2 : Critères pour l'évaluation qualitative de cytotoxicité par examen au microscope

Score	Réactivité	Observation
0	Aucun	Petites granules intracytoplasmiques, pas de lyse cellulaire, pas de diminution de viabilité.
1	Légère	Un maximum de 20 % des cellules sont rondes, légèrement attachées sans granule intracytoplasmique ou modification morphologique. Quelques cellules lysées sont observées, une légère inhibition de croissance est observée.
2	Moyenne	Un maximum de 50 % des cellules sont rondes, sans granule intracytoplasmique, pas de lyse cellulaire importante, un maximum de 50 % d'inhibition de croissance est observé.
3	Modérée	Un maximum de 70 % des cellules sont rondes ou lysées, les couches de cellules ne sont pas totalement détruites mais plus de 50 % d'inhibition de croissance sont observés.
4	Forte	Destruction totale ou presque totale des couches de cellules

15

Aucune cytotoxicité n'a été observée par examen au microscope de cellules incubées dans un milieu de culture cellulaire seulement. Des

dommages significatifs aux cellules avec un maximum de 70 % de cellules rondes ou lysées et plus de 50 % d'inhibition de croissance ont été observés (score 3) à partir de 15 minutes d'exposition à un témoin positif à 0,5 % de phénol (tableau 3). En général, il y avait une nette tendance à la cytotoxicité, dépendante de la concentration, observée sur le temps l'exposition pour les solutions tant de Mesna que de NaCl (tableau 3). Il n'y avait pas ou très peu de différences entre la cytotoxicité de chaque concentration évaluée de Mesna et la solution de NaCl correspondante à osmolarité similaire (tableau 3). L'augmentation de la sévérité de cytotoxicité étant légèrement plus lente dans du Mesna à 20 % et 10 % et plus rapide dans du Mesna à 5 % en comparaison à leurs homologues NaCl. À 30 minutes, les effets du Mesna à 5 % ont semblé être plus importants que le Mesna à 10 ou 20 %.

Tableau 3 : Évaluation qualitative de cytotoxicité par examen au microscope de la lignée cellulaire MRC-5 traitée avec du Mesna à 20 %, 10 % ou 5 %, Phénol à 0,5 %, témoin de NaCl à 7,06 %, 3,53 % ou 1,76 % ou milieu de culture pendant 15 minutes, 30 minutes, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h ou 24 h. Les scores indiqués sont la moyenne des deux scores. Les valeurs sont indiquées en tant que moyenne $\pm$ SD (écart-type).

	15min	30min	1h	2h	4h	8h	24h
Mesna 20 %	0,0	1,0	2,0	3,0	3,0	3,0	4,0
NaCl 7,06 %	0,0 $\pm$ 0,0	0,5 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	4 $\pm$ 0
Mesna 10 %	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	4 $\pm$ 0
NaCl 3,53 %	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	2 $\pm$ 1,4	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	4 $\pm$ 0
Mesna 5 %	0,0 $\pm$ 0,0	1,5 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,7	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	4 $\pm$ 0
NaCl 1,76 %	0,0	0,0	1,0	2,0	3,0	3,0	4,0
Phénol 0,5 %	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,0	4,0 $\pm$ 0,0
Milieu de culture	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

Évaluation quantitative de cytotoxicité par dosage MTT : La cytotoxicité quantitative a été évaluée après traitement à T15 min, T30 min, T1h, T2h,

T4h, T8h et T24h par dosage de viabilité en utilisant un réactif MTT. La cytotoxicité est définie par une viabilité d'une substance de test au-dessous de 70 % en comparaison au milieu de culture. Les pourcentages de viabilité de cellule sont représentés dans le tableau 4 et le Tableau 5.

5

Tableau 4 : Évaluation quantitative de la cytotoxicité de la lignée cellulaire MRC-5 traitée avec du Mesna à 20 %, 10 % ou 5 %, Phénol à 0,5 %, témoin de NaCl à 7,06 %, 3,53 % ou 1,76 % ou milieu de culture pendant 15 minutes, 30 minutes, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h ou 24 h. Les résultats sont exprimés en pourcentage de viabilité de cellule en comparaison au milieu de culture (100 % de viabilité).

Temps en h	Mesna 20%	NaCl 7,06%	Mesna 10%	NaCl 3,53%	Mesna 5%	NaCl 1,76%	Phénol 0,5%
0,25	-	45,2±11,	62,3±5,	82,7±3,7	66±5*	88,8±1,2	10,9±2,3
0,5	-	25,3±5,7	54,8±7,	55,4±13,	47,6±20,	102,6±3,	13,2±4,6
1	47,2±4,	12,7±4,2	20,6±3,	16,3±5,8	50,4±8,1	95±3,3*	11,3±2,5
2	11,8±0,	12,3±2,4	4,1±2,7	12,7±2,6	39,7±10,	75,5±13,	13,6±3,6
4	4,6±7,3	10,8±1,8	3,2±2,4	10,5±1,6	12±4,7*	44±0,4*	10,4±1,7
8	12,1±17	14,6±6,4	3,3±5,2	14,4±6,2	3,4±2,5*	23,1±1*	14,2±5,6
24	18,3±7	7,3±0,7	1,1±2,8	7,2±0,8	1,4±3,4	8±0,4	8,5±1,5

° Valeur exclue (non conforme aux observations qualitatives) ;

* différence significative entre Mesna et NaCl correspondant ($p < 0,05$).

Selon les directives ISO 10993-5:2009, plus la valeur de la viabilité est faible (en pourcentage), plus la cytotoxicité de la substance évaluée est élevée. Les résultats de l'évaluation quantitative de la cytotoxicité confirment les résultats de l'analyse qualitative : dans le groupe témoin positif une cytotoxicité de phénol à 0,5 % (pourcentage de viabilité au-dessous de 70 % en comparaison au milieu de culture) a été observée à tous les points dans le temps.

En général, il y avait une nette tendance à la cytotoxicité, dépendante de la concentration, observée sur le temps l'exposition pour les solutions tant

de Mesna que de NaCl. Généralement la cytotoxicité du Mesna à 5 % est inférieure à la cytotoxicité du Mesna à 10 % et 20 %, justifiant la préférence pour des faibles concentrations de Mesna, c'est-à-dire 5 % et moins, en comparaison à des concentrations élevées de Mesna, c'est-à-dire 10 % ou 20 %, pour des indications cliniques. Cela est particulièrement évident pour des temps d'exposition entre 1 et 4 heures (tableau 5).

Il n'y avait pas ou très peu de différences entre la cytotoxicité de chaque concentration évaluée de Mesna à 20 % ou 10 % et les solutions de NaCl correspondantes à osmolarité similaire (respectivement 7,06 % et 3,53 %). Le temps pour atteindre la cytotoxicité (70 % de viabilité cellulaire en comparaison au milieu de culture) est plus court dans le Mesna à 20 % en comparaison à son homologue NaCl (tableau 5).

Après 15 minutes, les Mesna à 5 et 10 % sont très proches de la limite de 70 % (respectivement 66 et 62,3 % de viabilité). Le NaCl à 1,76 % n'est pas cytotoxique après 2 heures.

Tableau 5 : Comparaison entre les diverses de concentrations de Mesna

Temp s	Mesna 5%	Mesna 10%	Mesna 5%	Mesna 20%	Mesna 10%	Mesna 20%
15min	66±5	62,3±5,9	66±5*	-	62,3±5,9*	-
30min	47,6±20,9	54,8±7,1	47,6±20,9 *	-	54,8±7,1*	-
1h	50,4±8,1*	20,6±3,7*	50,4±8,1	10,2±5,2*	20,6±3,7	10,2±5,2*
2h	39,7±10,8 *	4,1±2,7*	39,7±10,8 *	47,2±4,7°	4,1±2,7	47,2±4,7°
4h	12±4,7*	3,2±2,4*	12±4,7*	11,8±0,6*	3,2±2,4	11,8±0,6
8h	3,4±2,5	3,3±5,2	3,4±2,5	4,6±7,3*	3,3±5,2	4,6±7,3
24h	3,4±2,5	3,3±5,2	3,4±2,5	12,1±17,7	3,3±5,2	12,1±17,7
24h	1,4±3,4	1,1±2,8	1,4±3,4	18,3±7	1,1±2,8	18,3±7

* différent de manière significative (p < 0,05) ;

° valeur exclue

Les résultats de ces expériences montrent que les effets du Mesna sont plus délétères pour les cellules que NaCl à osmolarité similaire. C'est plus prononcé quand une faible dose des deux produits (Mesna à 5 % et NaCl à 1,76 %) est utilisée. Cela s'explique par le fait que l'impact sur les liaisons disulfure du Mesna est clairement perceptible tandis qu'à une dose plus élevée l'impact de l'hypertonie est largement dominant.

En comparant les concentrations de Mesna à 5 % et 10 %, c'est-à-dire les concentrations utilisées dans la plupart des expérimentations cliniques, le Mesna à 5 % apparaît clairement moins cytotoxique que le Mesna à 10 %, particulièrement après une longue période de temps d'exposition.

- Effet du tampon sur la viabilité et la croissance bactériennes

Un tampon consistant en une solution de 10 mM de Na_2HPO_4 + 75 mM de NaCl et ayant un pH de 9 a été évalué pour sa capacité à rester contaminé dans le temps. Le tampon a été contaminé avec 100 bactéries/ml. Les bactéries ont été sélectionnées pour leur résistance à un pH basique et leur capacité à produire une concentration d'endotoxine significative. La contamination a été effectuée en triple en utilisant un mélange de 3 bactéries suivantes : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Vibrio parahaemolyticus*.

Les tampons contaminés ont été incubés pendant 3 semaines. Un témoin négatif, étant un tampon non contaminé, a été également incubé pendant 3 semaines. Le nombre de bactéries viables a été déterminé juste après l'inoculation (T0), 1 semaine après l'inoculation (T1) et 2 semaines après l'inoculation (T2). La viabilité des bactéries a été déterminée en inoculant 100 μl du tampon contaminé sur de la gélose nutritive qui a été incubée à 35 °C pendant 72 h au maximum. Les résultats sont représentés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Nombre de bactéries viables dans le tampon de 10 mM de Na_2HPO_4 + 75 mM de NaCl

	T0	T1	T2
Tampon inoculé avec le mélange bactérien (moyenne du triplé)	130 CFU/ml	Pas de croissance	Pas de croissance
Tampon témoin négatif	Pas de croissance	Pas de croissance	Pas de croissance
Gélose témoin négatif	Pas de croissance	Pas de croissance	Pas de croissance

Les résultats montrent que le tampon de la formulation de Mesna inhibe la viabilité et la croissance bactériennes.

5 - Effet du tampon sur la production d'endotoxine bactérienne

En parallèle aux tests effectués pour déterminer la viabilité bactérienne dans le tampon de l'invention, des tests pour évaluer le niveau de production d'endotoxine bactérienne ont été effectués. Les tests étaient selon les critères du procédé D de la Pharmacopée Européenne (édition 8.6), à savoir le procédé cinétique chromogène.

750 ml de tampon de phosphate à 10 mM contenant 75 mM de NaCl ont été introduits dans une flasque scellée stérile. Six flasques ont été préparées dont 3 flasques ont été inoculées avec le mélange bactérien précédemment décrit et 3 flasques n'ont pas été inoculées avec des bactéries (utilisées comme témoin négatif).

Le capuchon de la flasque scellée a été désinfecté en utilisant de l'éthanol, ensuite 150 µl de l'échantillon ont été pris en utilisant une seringue de 1 ml et une aiguille de 25G et introduite dans un tube « Endosafe ».

Le tampon inoculé a été alors dilué 40 fois. Une solution diluée 10 fois a été d'abord préparée. Pour ce faire, 900 µl d'eau pour un test d'endotoxine bactérienne (BET) et 100 µl du tampon inoculé ont été introduits dans un tube Endosafe®. Le tube a été alors ensuite d'un parafilm, vortexé pendant 30 secondes et laissé de côté pendant 5 minutes. La solution diluée 10 fois est prête. Pour la préparation de la dilution de 40 fois, 750 µl d'eau pour BET et

250 µl de tampon dilué 10 fois ont été introduits dans un tube Endosafe®. Le tube a été alors couvert d'un parafilm, vortexé pendant 30 secondes et laissé de côté pendant 5 minutes. Le parafilm a été enlevé et 25 µl de la solution ont été introduits dans chaque canal de la cartouche. La cartouche a été analysée en utilisant l'Endosafe® nexgen-PTSTM. Pour des échantillons répliqués (trois répliques), la procédure entière a été effectuée (répliques indépendantes).

Les tests BET ont été effectués aux points dans le temps suivants : jour 0, jour 4, jour 11 et jour 21 après inoculation. Les résultats sont représentés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Résultats de test BET pour 10 mM de Na₂HPO₄ + 75 mM de tampon de NaCl

	T0	T4	T11	T21
Tampon inoculé avec le mélange bactérien (moyenne du triplé)	<0,2 EU/ml	<0,2 EU/ml	<0,219 EU/ml	<0,23 EU/ml
Tampon témoin négatif	0 EU/ml	0 EU/ml	0 EU/ml	0 EU/ml

15

Le niveau d'endotoxine était toujours < 0,025 EU/ml qui est la limite d'endotoxine admissible pour des produits injectables, Le tampon évalué ne favorise pas la production d'endotoxine bactérienne et empêche la croissance bactérienne, Des résultats similaires ont été obtenus pour un tampon de phosphate (10 mM de Na₂HPO₄) seulement (c'est-à-dire sans les 75 mM de NaCl).

20

REVENDEICATIONS

1. Dispositif pour délivrer une formulation de Mesna à des tissus et/ou organes, comprenant une première chambre comprenant du Mesna sous
5 forme solide, une seconde chambre comprenant un tampon et au moins une sortie pour délivrer la formulation de Mesna, ladite sortie est en communication à fluide avec au moins une des chambres ; lesdites chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu et sont en communication à fluide l'une avec l'autre lors de la
10 rupture dudit moyen de séparation formant de ce fait la formulation de Mesna, caractérisé en ce que le pH du tampon compris dans la seconde chambre est d'au moins 8,5.
2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le tampon est exempt d'atomes de carbone.
- 15 3. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel le tampon comprend du phosphate de sorte que le rapport de phosphate sur le Mesna est d'au moins 1/500 et au plus 1/2.
4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la concentration de la formulation de Mesna est au plus de 10 %, de
20 préférence au plus de 5 %,
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le tampon comprend entre 0 % et 0,9 % de NaCl, de préférence entre 0,2 % et 0,6 % de NaCl.
6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5,
25 comprenant au moins un moyen de commande qui permet la commande du volume de solution s'écoulant hors du dispositif.
7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel la sortie peut être reliée à un second dispositif sélectionné à partir du groupe comprenant des dispositifs chirurgicaux, des pompes haute pression,
30 des tubes de délivrance, des applicateurs, des systèmes de chirurgie imperceptiblement invasifs et une pompe basse pression.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le Mesna compris dans la première chambre est sous forme cristalline ou sous forme lyophilisée.
- 35 9. Processus pour la préparation d'une formulation de Mesna,

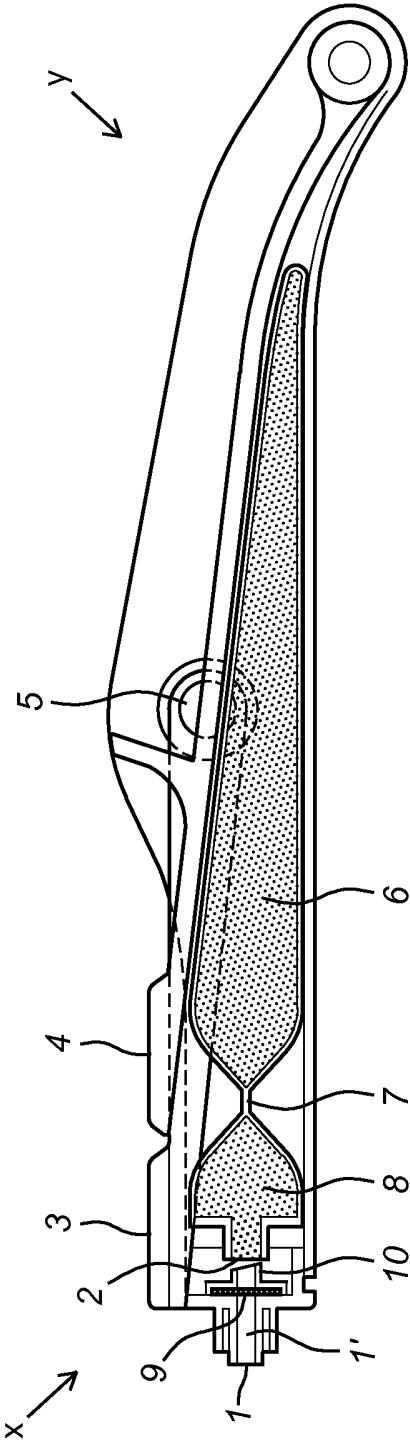
comprenant les étapes de dissolution de Mesna sous forme solide dans un tampon obtenant de ce fait la formulation de Mesna, dans lequel le processus est exempt d'étapes dans lesquelles des stabilisants et/ou des antioxydants sont ajoutés après dissolution de Mesna dans le tampon et est caractérisé en
5 ce que le pH du tampon est au moins de 8,5.

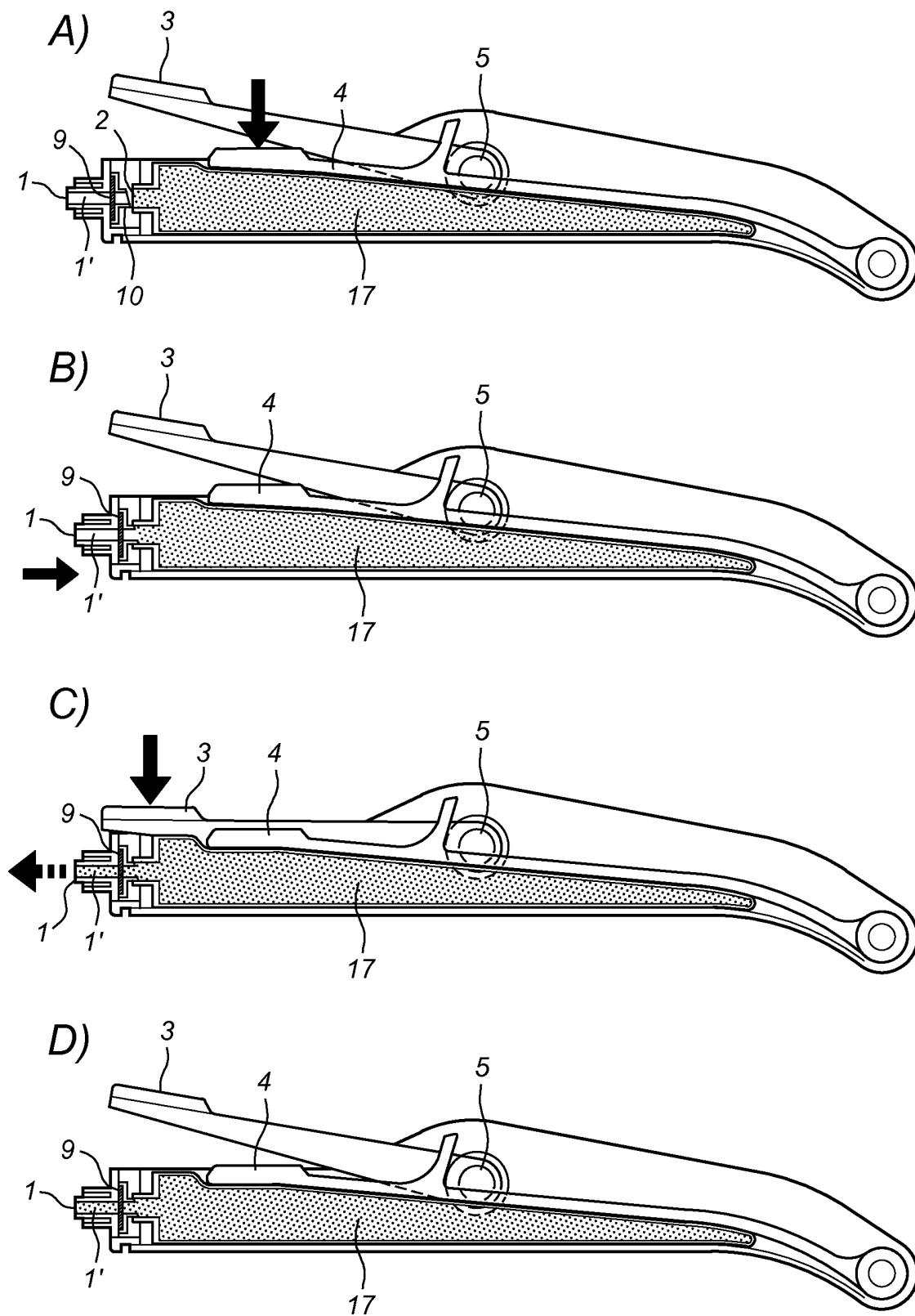
10. Processus selon la revendication 9, dans lequel le Mesna est sous forme cristalline ou sous forme lyophilisée.

11. Processus selon l'une quelconque des revendications 9 et 10, dans lequel le tampon est exempt d'atomes de carbone.

10 12. Processus selon l'une quelconque des revendications 9 à 11, dans lequel les étapes de dissolution de Mesna dans un tampon sont conduites dans un dispositif tel que décrit dans l'une quelconque des revendications 1 à 8.

15 13. Processus selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, dans lequel la concentration de la formulation de Mesna préparée est au plus de 10 %, de préférence au plus 5 %.



*Fig. 2*

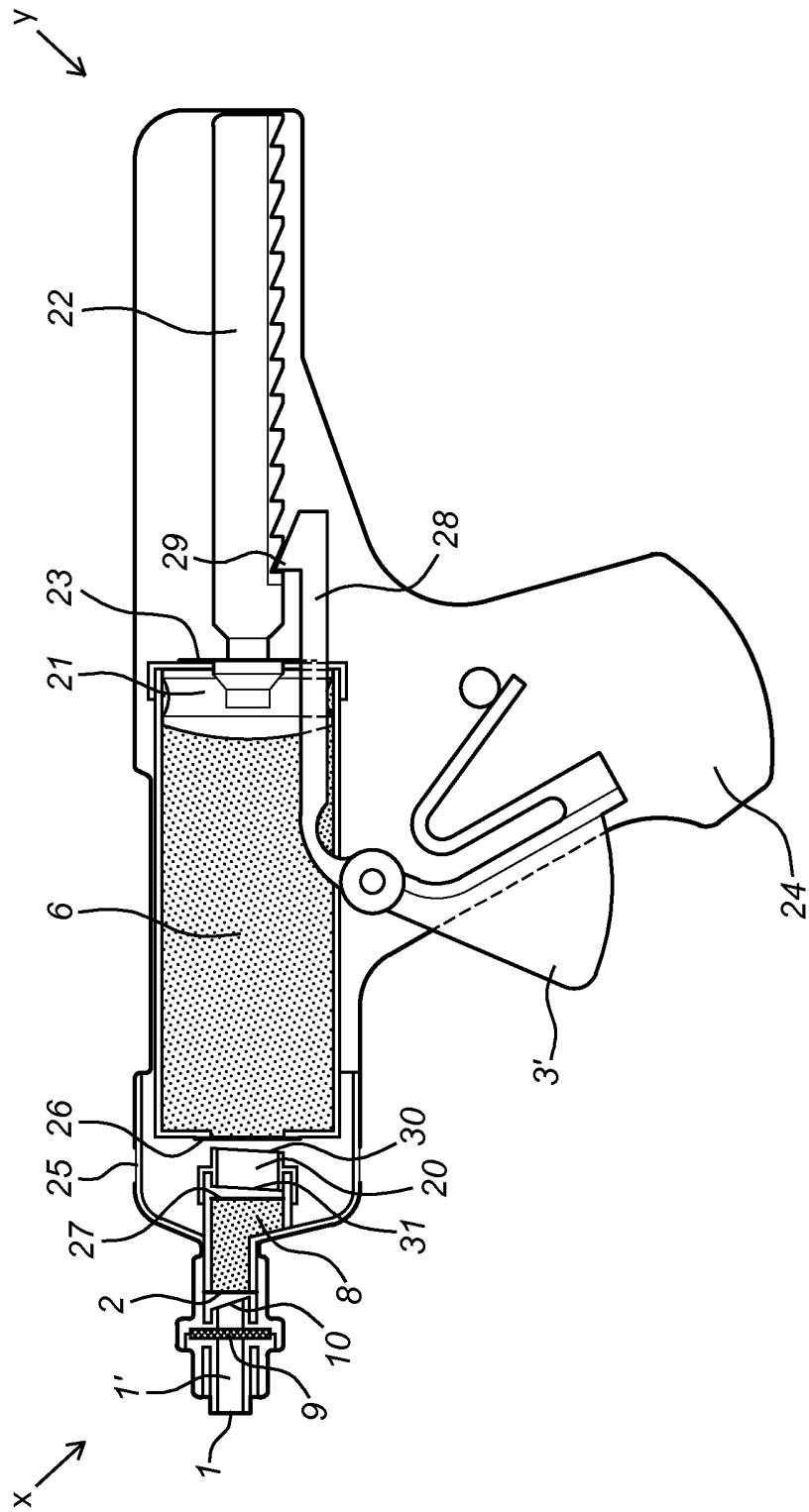


Fig. 3

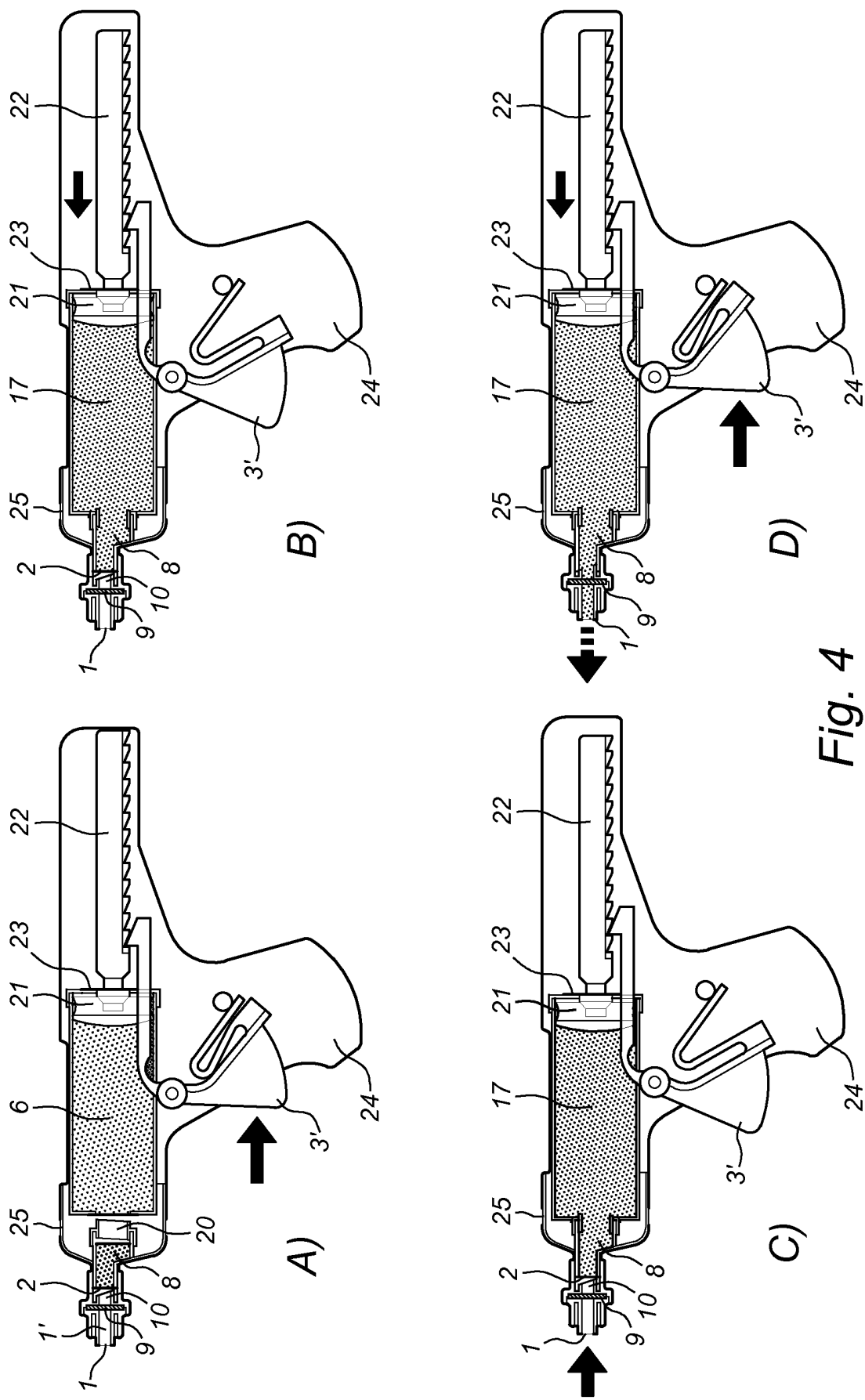
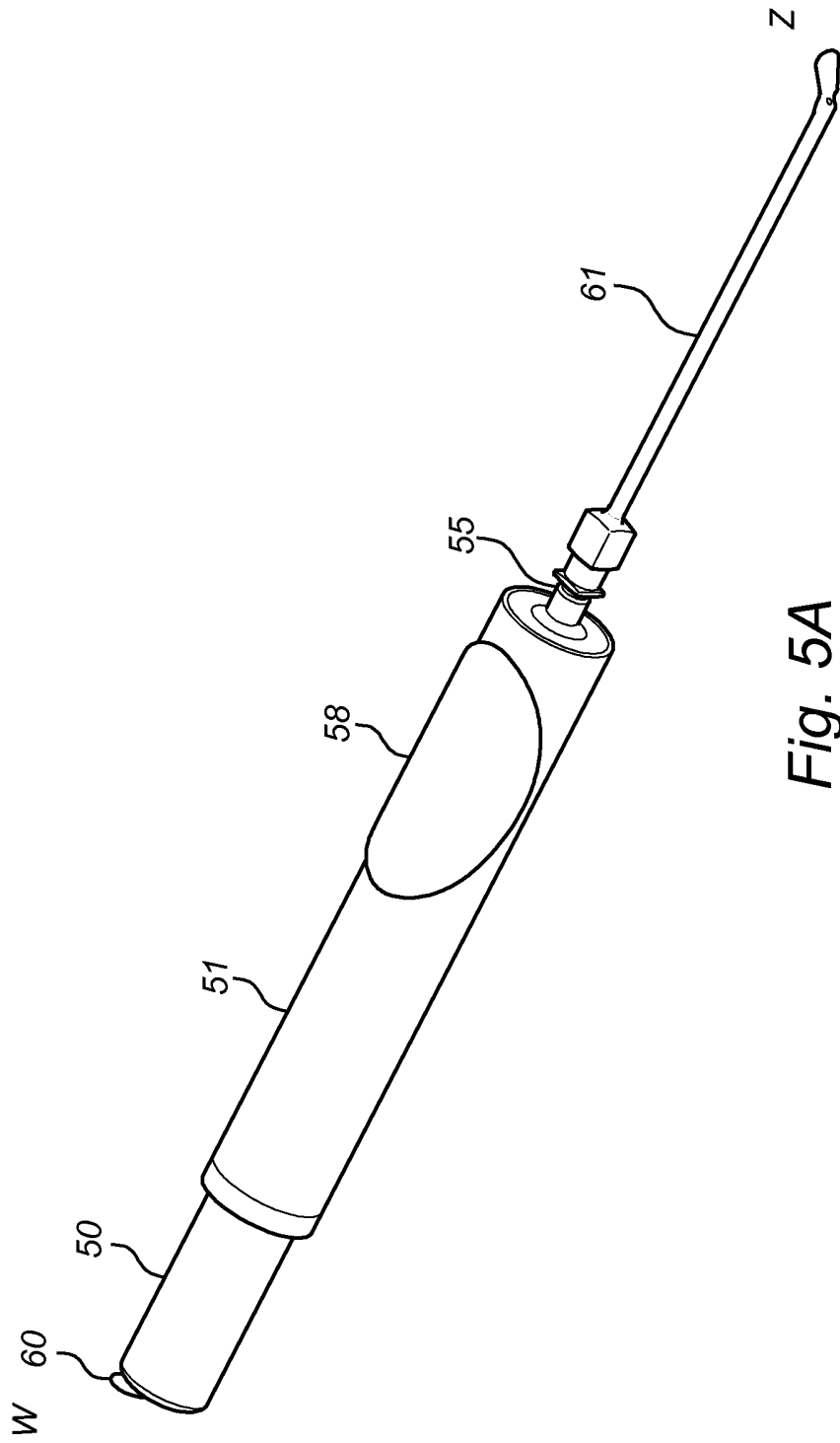
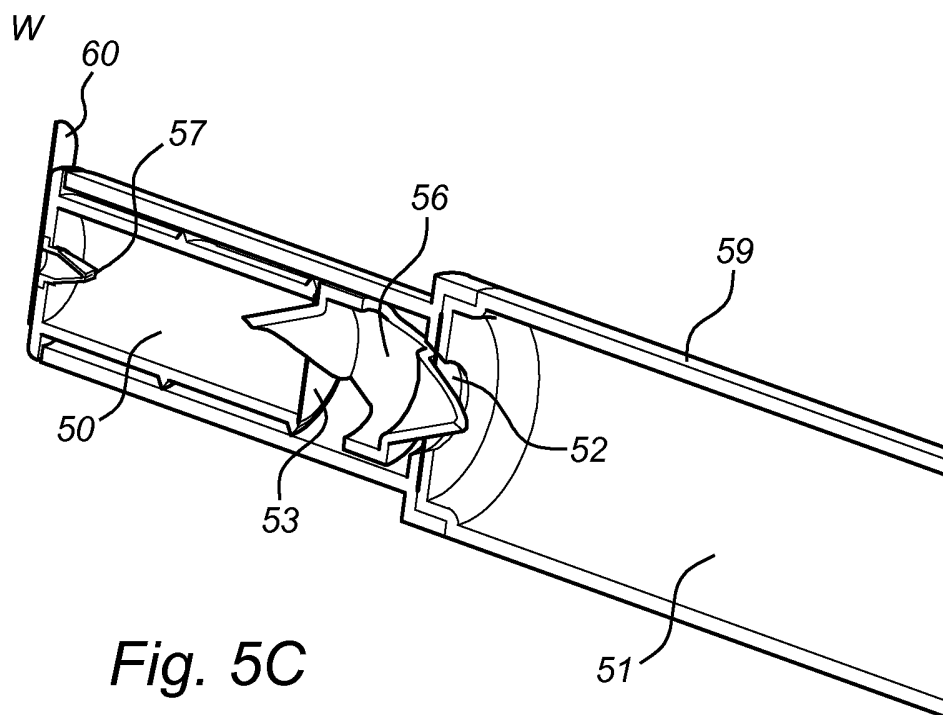
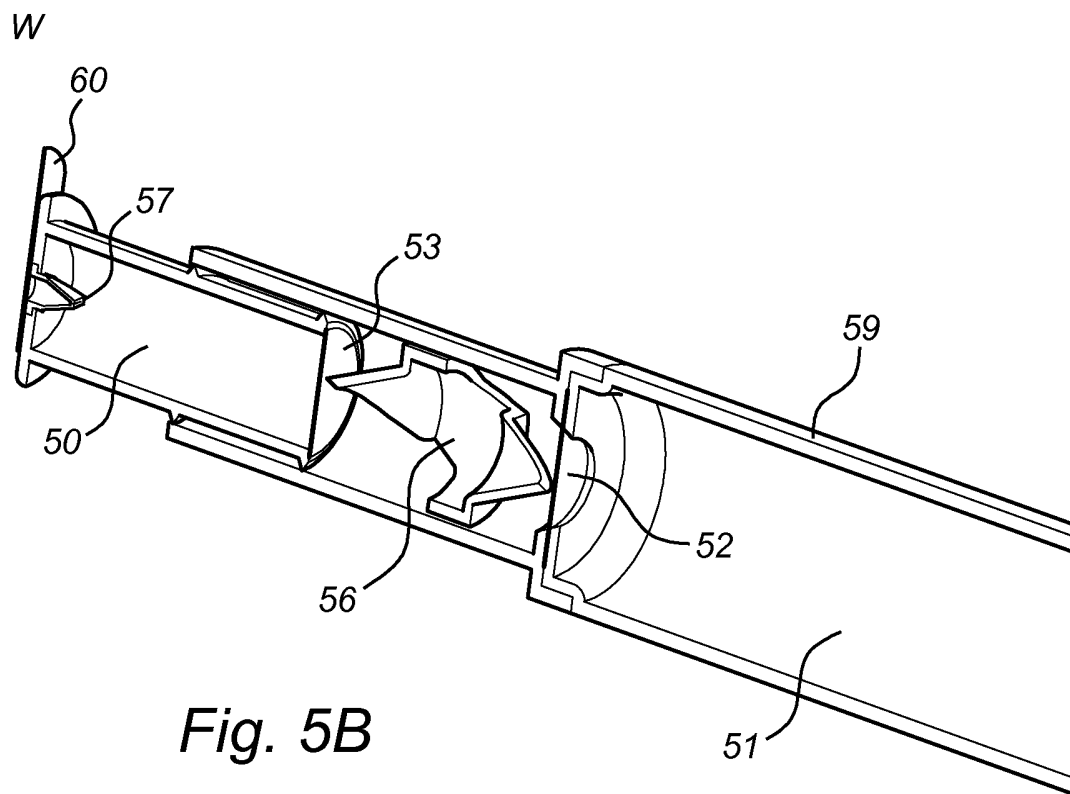


Fig. 4

*Fig. 5A*



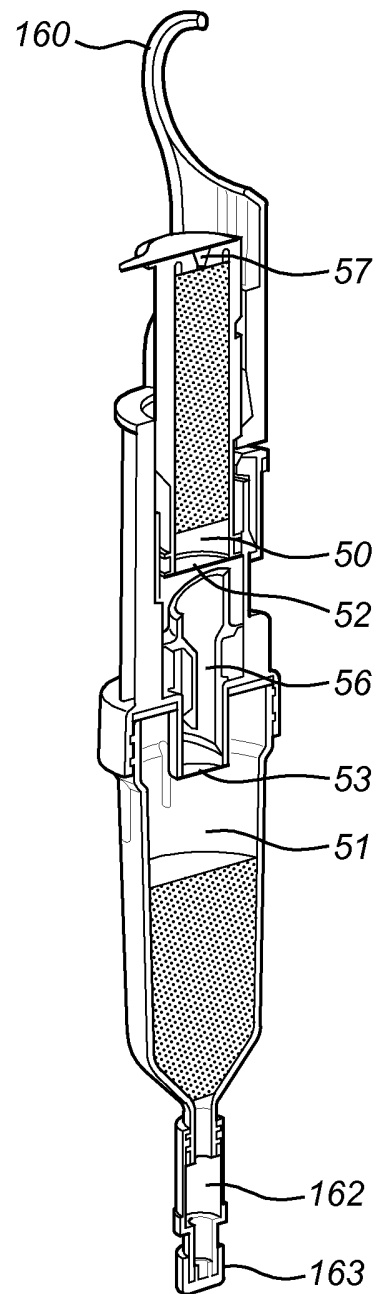
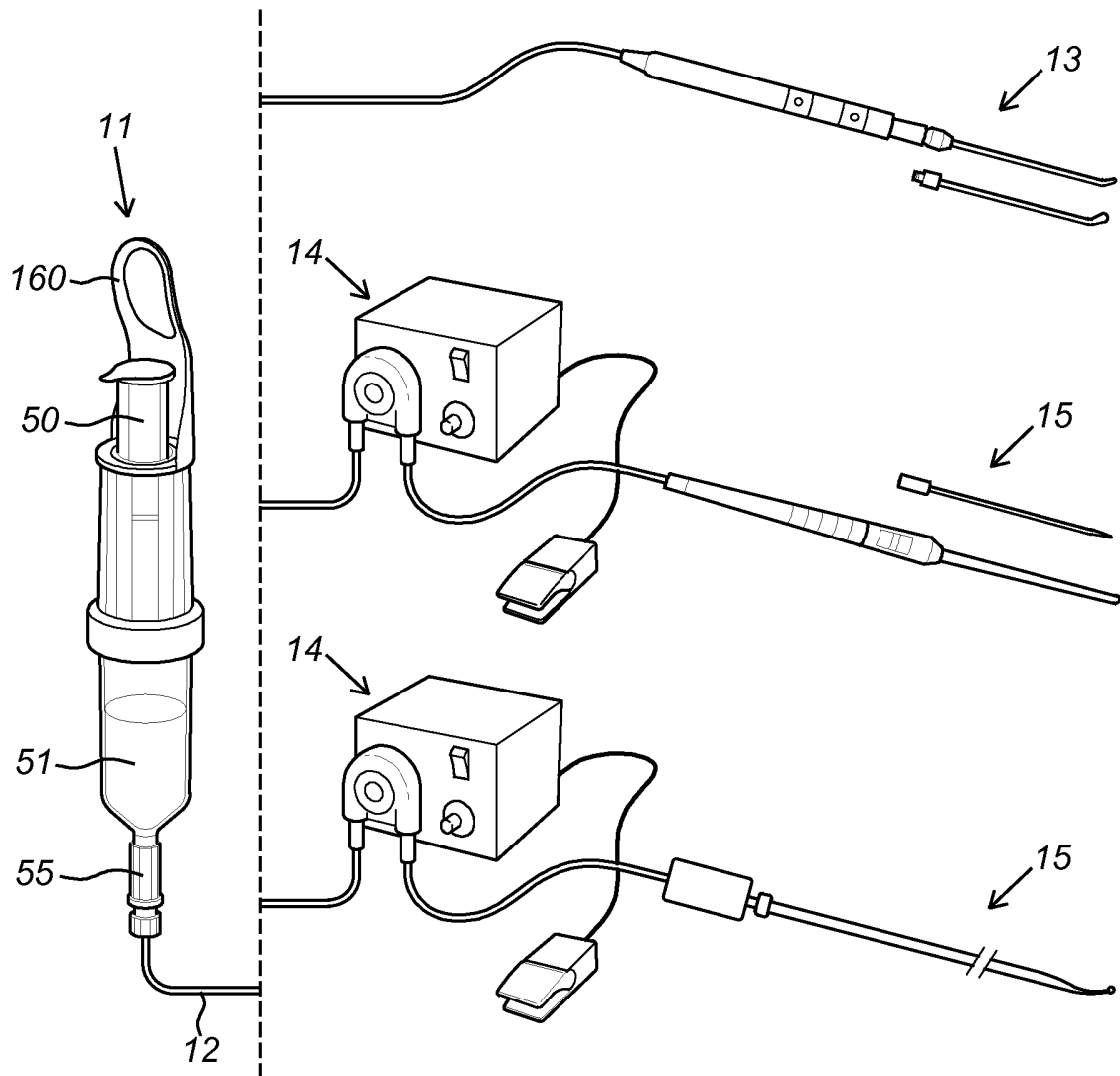


Fig. 5'

*Fig. 5D*

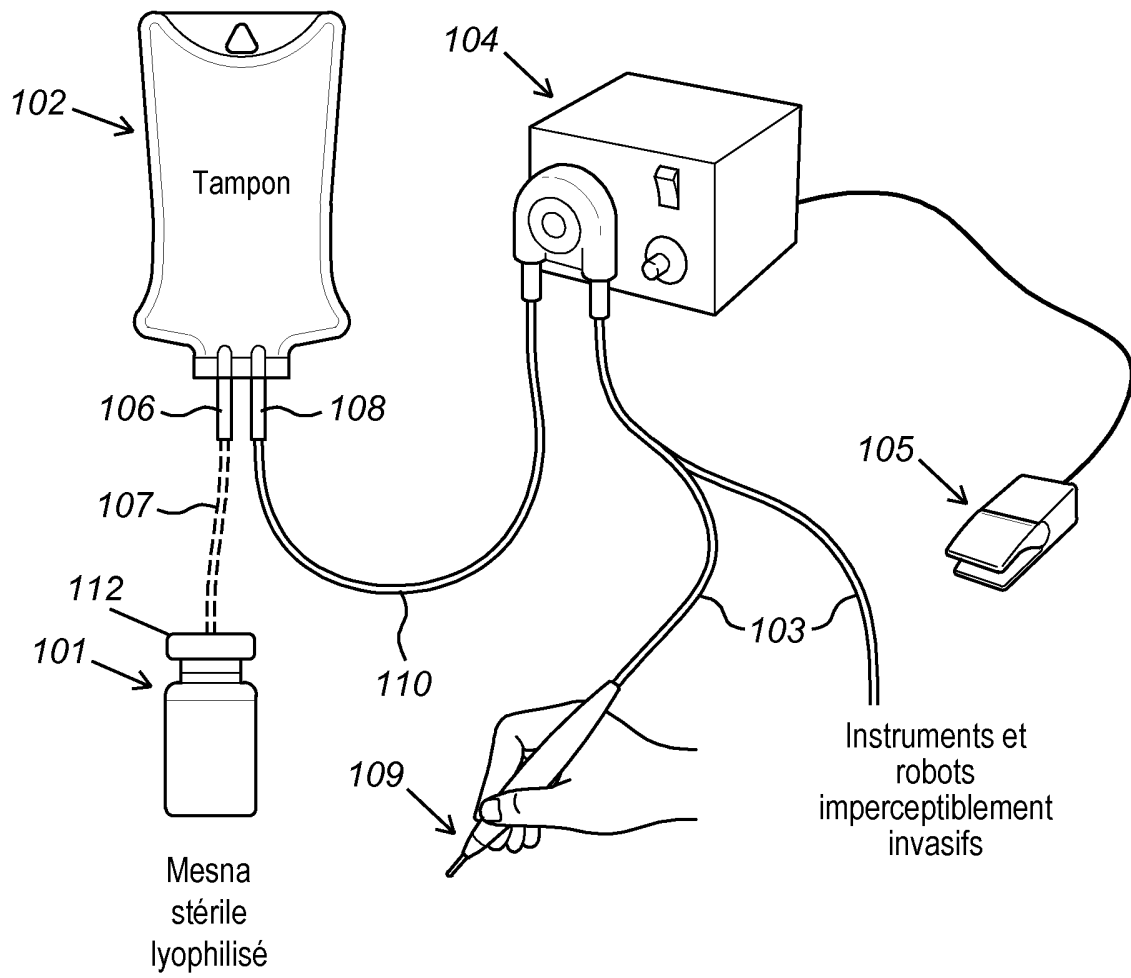


Fig. 6

Dispositif, procédé et formulation pour dissection assistée de manière chimique

Abrégé descriptif

5

L'invention propose un dispositif pour délivrer une formulation de Mesna à des tissus et/ou des organes. Le dispositif comprend une première chambre comprenant du Mesna sous forme solide, une seconde chambre comprenant un tampon et au moins une sortie pour délivrer la formulation de Mesna, ladite sortie est en communication à fluide avec au moins une des chambres. Les chambres sont séparées l'une de l'autre par au moins un moyen de séparation pouvant être rompu et sont en communication à fluide l'une avec l'autre lors de la rupture dudit moyen de séparation formant de ce fait la formulation de Mesna, Le pH du tampon compris dans la seconde chambre est au moins de 8,5. L'invention propose en outre un processus pour la préparation d'une formulation de Mesna.

10

15

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ETABLI EN VERTU DE L'ARTICLE 21 § 9 DE LA LOI BELGE SUR LES BREVETS D'INVENTION DU 28 MARS 1984

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE AUXI-008-BE
Demande nationale belge n° 201605775	Date du dépôt 18-10-2016
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) AuXin Surgery SA	
Date de la requête d'une recherche de type international 14-01-2017	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international SN68136
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous) Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB A61K9/00;A61L31/16;A61B17/3203;A61L2/00;A61K31/185;A61K31/16;A61K9/08	
II. DOMAINES RECHERCHES	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
IPC	A61K;A61L;A61B
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
III. ☐ IT A ETE ESTIME QUE CERTAINES REVENDEICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	
IV. ☐ ABSENCE D'UNITE DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 201605775

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. A61K9/00 A61L31/16 A61B17/3203 A61L2/00 A61K31/185 ADD. A61K9/08 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) A61K A61L A61B 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 réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2014/180902 A1 (AUXIN SURGERY SA [BE]) 13 novembre 2014 (2014-11-13)	1,9
Y	* le document en entier * * figure 6a * * revendications 1,4,14,16,20 * * page 2, lignes 5-11 *	1-13
Y	US 2005/124589 A1 (ROESSLER BERTHOLD [DE]) 9 juin 2005 (2005-06-09) * le document en entier * * alinéa [0024]; revendications 3,4,6,8,16,20 *	1-13
A,D	WO 2015/101665 A1 (AUXIN SURGERY SA [BE]) 9 juillet 2015 (2015-07-09) cité dans la demande * le document en entier * * revendications 4,6,7 *	1
-/-		
☒ 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 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, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt 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 "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée 23 juin 2017		Date d'expédition du rapport de recherche de type international
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, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Hillers, Nathalie

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 201605775

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y,D	US 5 728 738 A (ENGEL JUERGEN [DE] ET AL) 17 mars 1998 (1998-03-17) cité dans la demande * page 1, lignes 65-67; revendication 1 * * alinéa [0013] *	1-13
A	----- US 2015/141412 A1 (LEONE MARIO [IT] ET AL) 21 mai 2015 (2015-05-21) * le document en entier * * alinéa [0013] * -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n°

BE 201605775

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2014180902	A1	13-11-2014	EP 2994062 A1 16-03-2016
		US 2016081706 A1 24-03-2016	
		WO 2014180902 A1 13-11-2014	
US 2005124589	A1	09-06-2005	AT 516014 T 15-07-2011
		CA 2540537 A1 14-04-2005	
		CY 1111960 T1 04-11-2015	
		DK 1667655 T3 24-10-2011	
		EP 1667655 A1 14-06-2006	
		ES 2369776 T3 05-12-2011	
		HK 1091146 A1 07-10-2011	
		JP 4886517 B2 29-02-2012	
		JP 2007507506 A 29-03-2007	
		JP 2011137048 A 14-07-2011	
		PT 1667655 E 18-08-2011	
		SI 1667655 T1 28-10-2011	
		US 2005124589 A1 09-06-2005	
		WO 2005032515 A1 14-04-2005	
WO 2015101665	A1	09-07-2015	EP 3092009 A1 16-11-2016
		US 2016324809 A1 10-11-2016	
		WO 2015101665 A1 09-07-2015	
US 5728738	A	17-03-1998	AT 139693 T 15-07-1996
		AU 667129 B2 07-03-1996	
		BR 9304151 A 07-06-1994	
		CA 2107961 A1 09-04-1994	
		CN 1089137 A 13-07-1994	
		CZ 9302097 A3 13-04-1994	
		DE 4233842 A1 14-04-1994	
		DE 59303067 D1 01-08-1996	
		DK 0591710 T3 30-09-1996	
		EG 20308 A 31-10-1998	
		EP 0591710 A1 13-04-1994	
		ES 2089661 T3 01-10-1996	
		FI 934410 A 09-04-1994	
		GR 3020669 T3 31-10-1996	
		HK 7397 A 24-01-1997	
		HR P931267 A2 31-12-1994	
		HU 217123 B 29-11-1999	
		IL 107187 A 12-03-1999	
		JP 3636372 B2 06-04-2005	
		JP H06263629 A 20-09-1994	
		KR 100364466 B1 29-01-2003	
		NO 933590 A 11-04-1994	
		NZ 248873 A 26-10-1995	
		RU 2105550 C1 27-02-1998	
		SI 9300525 A 30-06-1994	
		SK 107993 A3 11-05-1994	
		TW 279131 B 21-06-1996	
		US 5696172 A 09-12-1997	
		US 5728738 A 17-03-1998	
		ZA 9307458 B 26-04-1994	
US 2015141412	A1	21-05-2015	CA 2872336 A1 14-11-2013
		CN 104487099 A 01-04-2015	
		EA 201491845 A1 27-02-2015	
		EP 2846845 A1 18-03-2015	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n°

BE 201605775

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		HR P20170529 T1	16-06-2017
		JP 6122485 B2	26-04-2017
		JP 2015523327 A	13-08-2015
		KR 20150024821 A	09-03-2015
		US 2015141412 A1	21-05-2015
		WO 2013168186 A1	14-11-2013



OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN68136	Date du dépôt (jour/mois/année) 18.10.2016	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE201605775
Classification internationale des brevets (CIB) INV. A61K9/00 A61L31/16 A61B17/3203 A61L2/00 A61K31/185 A61K31/16 ADD. A61K9/08			
Déposant AuXin Surgery SA			

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

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

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Janvier 2007)	Examineur Hillers, Nathalie
--	--------------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201605775

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
 - ☐ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support :
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
 - ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - ☐ remis ultérieurement
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201605775

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

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-13
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	
	Non :	Revendications	1-13
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-13
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande

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

voir feuille séparée

Ad point V

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

1 Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 2014/180902 A1 (AUXIN SURGERY SA [BE]) 13 novembre 2014 (2014-11-13)
- D2 US 2005/124589 A1 (ROESSLER BERTHOLD [DE]) 9 juin 2005 (2005-06-09)
- D3 WO 2015/101665 A1 (AUXIN SURGERY SA [BE]) 9 juillet 2015 (2015-07-09) cité dans la demande
- D4 US 5 728 738 A (ENGEL JUERGEN [DE] ET AL) 17 mars 1998 (1998-03-17) cité dans la demande
- D5 US 2015/141412 A1 (LEONE MARIO [IT] ET AL) 21 mai 2015 (2015-05-21)

2 Nouveauté et activité inventive

2.1 D1 (voir figure 6A) décrit le même dispositif que celui de la présente demande, à savoir un dispositif pour délivrer une solution aux tissus et / ou aux organes, ledit dispositif comprend une première chambre contenant du mesna sous forme de poudre et une seconde chambre avec un solvant qui est une solution isotonique dépourvue d'antioxydants et / ou d'agents stabilisants (voir les revendications 1, 4, 14, 16, 20).

D1 n'anticipe pas l'objet des revendications indépendantes actuelles 1 et 9 car il ne décrit pas l'utilisation d'un tampon, et sa valeur de pH qui est d'au moins 8,5 et / ou le pH de la solution finale qui se situe entre 6 et 8.

2.2 Cependant, D1 cite US5728738 (= D4) qui suggère l'utilisation d'agents régulateurs de pH (càd = tampon de pH) afin de stabiliser les solutions de mesna (p.2 L.5-11).

D4 enseigne que la dégradation est évitée lorsque la valeur du pH de la solution (finale) est comprise entre 7,5 et 8,5 (voir col.1 L.65-67, revendication 1), c'est-à-dire que la valeur du pH du tampon avant le mélange est probablement égal à au moins 8,5 , à moins que le demandeur ne démontre le contraire avec à l'appui de tests expérimentaux.

Il s'ensuit que l'homme du métier, motivé à résoudre le problème de stabilité, utilisera un tampon qui donne une valeur de pH finale entre 7,5-8,5, c'est-à-

dire un tampon avec une valeur de pH d'au moins 8,5 avant le mélange (à moins que le demandeur ne démontre le contraire avec à l'appui de tests expérimentaux) et arrivera à l'objet des présentes revendications 1 et 9 sans une activité inventive quelconque.

Par conséquent, l'objet des présentes revendications 1 et 9 ne semble pas impliquer une activité inventive en vue de D1 seul ou combiné avec D4.

- 2.3 La même objection peut être appliquée aux présentes revendications 1 et 9 qui ne semblent pas impliquer une activité inventive à la lumière de D1 en combinaison avec D2, qui enseigne l'utilisation d'un pH entre 6 et 8 après reconstitution (voir les revendications 3, 4,6,8), c'est-à-dire un tampon avec une valeur de pH d'au moins 8,5 avant mélange (à moins que le demandeur ne démontre le contraire avec à l'appui de tests expérimentaux).
- 2.4 Les revendications dépendantes ne contiennent aucune caractéristique qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications à laquelle elles se réfèrent, définisse un objet qui satisfasse aux exigences en ce qui concerne l'activité inventive.
- 2.5 Au cas où le demandeur introduit dans la revendication indépendante 1 une nouvelle caractéristique technique, l'activité inventive ne pourra être reconnue que si un effet surprenant lié à la caractéristique introduite est mis en évidence. En l'absence d'un effet surprenant, cette caractéristique sera donc considérée comme un alternatif arbitraire ou superflu que l'homme du métier introduira par routine.

Le document de l'art antérieur le plus proche devrait être identifié et l'approche problème-solution devrait être appliquée.

Ad point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande

- 3 Il semble que la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D2 et ne les cite pas non plus.
- 4 Si le demandeur désire soumettre des éléments d'information en ce qui concerne l'objet de l'invention, par exemple d'autres précisions sur les avantages qu'elle apporte ou sur le problème qu'elle résout et si ces éléments

n'ont pas de base dans la demande telle que déposée, ces éléments ne doivent être soumis que dans la réponse, sans être introduits dans la demande.