(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 564 734**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 08288**

(51) Int Cl⁴ : A 61 M 37/04, 5/32.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 25 mai 1984.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 48 du 29 novembre 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *MITCHELL Harman S.* — US.

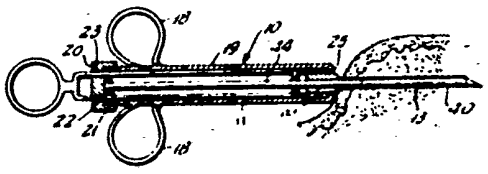
(72) Inventeur(s) : Harman S. Mitchell.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Netter.

(54) Moyens et procédé pour administrer des médicaments.

(57) Dispositif 10 pour administrer des pellets médicinaux allongés en application subcutanée. Le dispositif comporte un élément de guidage 11 à l'intérieur duquel coulisse un élément portant à une extrémité des moyens de verrouillage d'aiguille. Une cartouche jetable 12 contient une aiguille creuse 40 contenant un pellet 13 à implanter et un obturateur 44 d'une longueur supérieure à celle de l'aiguille. On engage une extrémité de la cartouche dans l'élément de guidage. L'extrémité libre de l'aiguille est introduite sous la peau du patient et l'élément coulissant est déplacé en sens inverse pour retirer l'aiguille dans le cylindre creux. Pendant ce mouvement, l'obturateur est maintenu relativement fixe de sorte que, lorsque l'aiguille est retirée, le pellet reste implanté. L'invention décrit également un pellet composite ayant un noyau formé d'un premier ingrédient et un manchon l'entourant formé d'un deuxième ingrédient, ainsi qu'un procédé pour faire les pellets.



FR 2 564 734 - A1

Moyens et procédé pour administrer des médicaments.

La présente invention concerne de façon générale le domaine de l'instrumentation chirurgicale et notamment des moyens et un procédé perfectionnés pour administrer en application sous-cutanée certains médicaments sous forme solide, ainsi que la fabrication des médicaments eux-mêmes.

Bien que la plupart des applications sous-cutanées impliquent l'utilisation d'un médicament liquide injecté par l'intermédiaire d'une seringue, certains traitements exigent l'introduction de petites quantités de médicament dans la circulation sanguine sur une base pratiquement continue pendant une durée prolongée. La meilleure façon de satisfaire cette exigence est d'utiliser un médicament sous la forme d'un pellet solide, dont les surfaces exposées se dissolvent continuellement dans la circulation sanguine.

Un exemple caractéristique de ce procédé est le traitement de la déficience en oestrogènes due à la ménopause chez les femmes, en utilisant des implants sous forme de pellets de beta-oestradiol. Un tel remplacement a un certain nombre d'effets salutaires importants. Dans ce procédé connu, la dose implantée se présente sous la forme de pellet cylindrique comprimé contenant 25 mg de beta-oestradiol excipient. Les pellets mesurent environ 3,2 mm de diamètre et 3,5 mm de longueur. L'implantation s'effectue en utilisant

une canule ayant le même diamètre intérieur que celui des pellets (3,2 mm) et équipée de deux trocarts. Un premier trocart est pointu afin d'introduire la canule et le deuxième trocart est mousse afin d'introduire ensuite le pellet. Après l'injection d'une petite quantité d'anesthésique dans et sous la peau, on fait une petite incision à travers la peau avec une lame de scalpel pointue. A travers cette incision, on introduit la canule avec le trocart pointu de plusieurs centimètres dans le tissu cellulaire sous-cutané, et presque parallèlement à la peau, après quoi on introduit le pellet à implanter dans la canule et on le pousse au travers en utilisant le trocart mousse, après quoi on retire la canule. Une ou plusieurs sutures peuvent être nécessaires pour refermer l'incision. Bien qu'un médecin expérimenté puisse souvent effectuer l'opération en quelques minutes, la canule et les trocarts doivent être stérilisés chaque fois et l'opération peut difficilement être considérée comme commode. En outre, le pellet connu a une dimension telle que l'administration continue d'oestrogènes dure environ trois mois.

De source médicale autorisée, on considère que le traitement optimal pour des femmes qui ont besoin d'une thérapie de remplacement d'oestrogènes consiste à administrer de petites doses journalières d'oestradiol pendant trois ou quatre semaines, ce traitement étant suivi par cinq ou sept jours sans dose, avec addition d'une petite dose de progestine "antagoniste" durant les derniers dix à douze jours du traitement aux oestrogènes, suivant à présent l'utilisation d'une médication orale. Il apparaît de plus en plus de recherches médicales que la voie orale expose le foie à des doses d'oestrogènes physiologiquement trop élevées, d'où il résulte une modification de la synthèse des protéines du foie et des risques accrus de divers effets fâcheux, entre autres élévation de la pression sanguine, formation de caillots dans le sang (phlébites, embolies pulmonaires et embolies cérébrales), altération des lipides du sang (avec

éventuellement un risque accru de troubles des artères coronaires) et tumeurs vasculaires bénignes du foie lui-même (qui peut se rompre et saigner).

Comme détaillé ci-dessus, l'autre méthode d'introduction, parentérale, pour fournir de l'oestrogène directement à la circulation générale entraîne une exposition prolongée à de l'oestrogène continu et sans antagoniste. Une telle exposition aux oestrogènes, soit par voie orale, soit par voie parentérale, s'est révélée entraîner un risque accru de cancer de l'utérus. En conséquence, le procédé idéal utiliserait un petit pellet, durant seulement trois ou quatre semaines, amènerait la muqueuse utérine à maturation par administration de progestine et serait suffisamment commode et indolore pour qu'une répétition mensuelle soit acceptable pour la plupart des patientes. L'autre variante parentérale, utilisant une injection intra-musculaire d'oestradiol dans de l'huile, entraîne des niveaux d'oestrogènes transitoires très élevés, diminuant lentement d'une manière imprévisible, et est douloureuse. L'invention décrite ici est conçue pour éliminer les objections et les effets secondaires d'une telle thérapie de remplacement.

On connaît, dans la médecine vétérinaire, des dispositifs pour implanter des pellets sous la peau. De tels dispositifs sont décrits dans les brevets US N° 4 105 030 et 4 223 674. Bien qu'ils ne soient pas sans utilité dans le domaine de la médecine vétérinaire, ces dispositifs ne conviennent pas chez l'homme. Les dispositifs décrits dans ces brevets envisagent l'utilisation d'aiguilles dont le diamètre varie de 2,7 à 4,0 mm, et dont la longueur est comprise entre 80 et 90 mm. De telles grosses aiguilles entraîneraient une douleur inacceptable dans une utilisation de routine chez l'homme. D'autre part, aucun des dispositifs antérieurs n'est équipé pour l'utilisation d'une fine aiguille jetable. La tige du plongeur ou partie obturateur de ces dispositifs ne s'ajusterait pas dans une aiguille fine, et les mécanismes

complexes pour retirer les aiguilles ne fonctionneraient pas correctement avec un obturateur fin sans couder ou briser l'aiguille.

Ce qui est encore plus important, c'est que les dispositifs antérieurs envisagent une dimension de pellet de 2,5 à 3,5mm de diamètre. L'implantation de pellets de cette dimension entraînerait une blessure inacceptable chez le patient.

En outre, aucun des dispositifs antérieurs ne peut être utilisé d'une manière suffisamment stérile pour des traitements chez l'homme. Dans le premier brevet précité, il y a un guide d'aiguille frontal qui vient réellement en contact avec le fût de l'aiguille avant administration. Dans le deuxième brevet précité, il est nécessaire de faire passer un "écrou de verrouillage" sur le fût de l'aiguille, à chaque changement, ce qui entraîne un risque de contamination chaque fois qu'on change l'aiguille. Bien que les deux descriptions précédentes mentionnent l'utilisation d'une cartouche, aucun n'enseigne la réalisation d'une unité contenant l'aiguille, le pellet et un obturateur stérile jetable. Le deuxième brevet précité exige de presser l'instrument contre le patient afin de déclencher l'extraction de l'aiguille, une action qui est impossible chez l'homme. Le premier brevet précité prévoit le retrait de l'aiguille sous l'action d'un ressort, procédé qui ne convient également qu'en médecine vétérinaire. Ni l'une ni l'autre des deux descriptions n'indique un dispositif applicable chez l'homme.

En quelques mots, l'invention envisage un dispositif amélioré pour l'implantation sous-cutanée d'un pellet composite allongé solide d'une manière ressemblant quelque peu à l'administration d'un médicament liquide en utilisant une seringue hypodermique conventionnelle. Le dispositif comporte un cylindre creux à l'intérieur duquel sont montés à coulissement deux bras à l'extrémité distale desquels se trouve un embout coopérant avec une cartouche. Une cartouche étanche

pré-stérilisée et jetable comporte une aiguille creuse avec des moyens à sa base pour coopérer avec l'embout. Un pellet de forme cylindrique est disposé dans l'aiguille et un obturateur mousse s'étend à travers la base de l'aiguille. Après insertion sous la peau, les bras de guidage sont déplacés vers l'extérieur à l'intérieur du cylindre afin de retirer l'aiguille. L'obturateur reste fixe et maintient le pellet en position implantée lorsqu'il est dégagé par le retrait de l'aiguille. Après l'implantation du pellet, la cartouche est jetée. Le pellet peut être de l'un ou l'autre de deux types. Un pellet d'oestradiol pur délivre seulement de l'oestrogène qui peut être complété à la fin d'un cycle par une administration orale de progestine. Un deuxième type contient un noyau de 0,2 mm d'un mélange de progestérone et d'oestradiol pour libérer la progestine pendant le dernier tiers du cycle. La dimension exacte et les proportions du mélange du noyau peuvent varier pour satisfaire des exigences spécifiques.

Dans un procédé préféré de fabrication des pellets, la forme la plus commode est celle comportant un noyau d'un polymère biodégradable biologiquement inerte tel que polylactine, polylactone, polylactide, etc, qui sont des produits dont sont couramment faites les sutures absorbables synthétiques, le noyau étant revêtu par une mince couche d'un médicament actif, tel qu'oestrogène, progestinogène, hormone antagoniste, ou d'autres médicaments décrits dans la Demande de Brevet US 427 136. En général, les pellets ont une longueur de 15 à 25 mm et un diamètre compris entre 0,4 et 0,68 mm. Les pellets peuvent être fabriqués par un certain nombre de procédés. Le noyau en fibres peut être revêtu en le plongeant dans un bain d'oestradiol et en l'étirant à travers une filière alors qu'il est encore chaud pour déterminer le diamètre extérieur; en le plongeant plusieurs fois dans une solution d'oestradiol et de solvant volatil pour former un revêtement de l'épaisseur voulue; ou en pulvérisant de l'oestradiol dans un solvant volatil sur un corps en fibres

tournant avec un fin jet sous pression.

L'utilisation d'un noyau de fibres inertes revêtu présente les avantages suivants : facilité de fabrication d'un pellet "à couches" par immersions successives dans des solutions de diverses compositions, ou par pulvérisations successives de telles solutions, le fait que la surface spécifique disponible pour l'absorption varie très peu, de l'ordre de moins de 10% depuis la première attaque jusqu'à complète dissolution du médicament, ce qui procure un taux pratiquement constant de délivrance de médicament pendant toute la durée de l'action du pellet, ainsi qu'un arrêt rapide de l'action à la fin.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description détaillée, donnée ci-après à titre d'exemple, de plusieurs réalisations préférées, en liaison avec le dessin joint, sur lequel on a employé des repères similaires pour désigner des parties correspondantes sur toutes les figures, et sur lequel :

la figure 1 est une vue latérale en perspective, avec arrachage partiel pour montrer des détails, d'une réalisation de l'invention, avec la cartouche d'aiguille jetable enlevée;

la figure 2 est une vue en coupe longitudinale centrale de cette réalisation avec la cartouche d'aiguille en position, dans laquelle le dispositif est à l'état "prêt" ou de pré-injection;

la figure 3 est une vue en coupe centrale d'une cartouche d'aiguille, détachée;

la figure 4 est une vue en coupe longitudinale centrale d'un pellet;

la figure 5 est une vue en élévation de bout du pellet de la figure 4;

la figure 6 est une vue en coupe longitudinale centrale d'une réalisation de l'invention, la cartouche d'aiguille étant en position et le dispositif se trouvant en l'état "déchargé" ou de post-injection;

la figure 7 est une vue en perspective schématique et partiellement en coupe d'une première variante de pellet; et

la figure 8 est une vue schématique similaire montrant une deuxième variante de pellet.

Selon l'invention, le dispositif, repéré dans son ensemble en 10, comprend en gros : un élément de guidage 11 et une cartouche d'aiguille jetable 12 contenant un pellet 13.

L'élément de guidage 11 est réutilisable et est, de préférence, réalisé en métal. Il comporte un cylindre creux allongé 16, dont une première extrémité 17 présente des prises pour les doigts 18 sur la surface extérieure 19. Une paroi terminale ou capuchon fileté amovible 20 comporte un bossage central regardant vers l'intérieur 21 formant une butée, et une première ouverture traversante 22 et une deuxième ouverture traversante 23. Sa seconde extrémité 24 est partiellement fermée par une paroi 25 ayant une ouverture centrale 26. Un élément coulissant 30 est disposé à l'intérieur du cylindre 16; une première extrémité 31 de cet élément 30 a une prise 32 pouvant être saisie à la main et supportée sur l'extrémité d'un premier bras allongé 33 et d'un deuxième bras allongé 34 qui passe à travers les ouvertures respectives 22 et 23. Les extrémités opposées des bras 33 et 34 supportent un cylindre 37 ayant une cavité centrale 38 et des moyens de coopération 39 avec la cartouche, lesquels peuvent être du type à pattes ou à baïonnette pour une fixation rapide. Une variante de ces moyens (non représentée)

comporte une simple liaison par filetage.

La cartouche 12 comporte une aiguille creuse 40 ayant une pointe pointue 41, une deuxième extrémité 42 comportant un renflement 43 ayant des moyens de coopération correspondant aux moyens 39. Un obturateur 44 comporte une première extrémité 45 qui coopère avec la butée 21 et une deuxième extrémité 46 qui s'étend dans la base de l'aiguille 40 en 47.

Le pellet 15 contient 8 mg d'oestradiol et a un diamètre de 0,6 mm correspondant à l'alésage de l'aiguille, et 20 mm de longueur. Il peut contenir un corps ayant un diamètre approximatif de 0,2 mm d'un mélange de progestérone et d'oestradiol pour libérer de la progestine pendant le dernier tiers du cycle, ce noyau étant entouré par un manchon d'oestradiol pur d'un diamètre extérieur de 0,4 mm. Un pellet de cette dimension est calculé pour procurer des niveaux physiologiques normaux d'oestradiol pendant trois ou quatre semaines avant d'être complètement absorbé. Un ajustement de la dimension exacte et de la teneur en progestérone peut être nécessaire après des essais appropriés.

L'administration du pellet est évidente lorsqu'on considère le dessin. Pour assembler correctement le dispostif, la paroi terminale ou capuchon 20 fileté peut être d'abord enlevé du cylindre 16, avec ses bras coulissants 33-34 et son verrou 37. La cartouche jetable 12 est alors fixée sur le verrou 37 de façon que l'obturateur 44 passe à travers le cylindre et vienne reposer par son extrémité libre 15 sur la butée 21 du capuchon 20. La cartouche est alors enfoncée dans le cylindre 16 pour sortir par l'ouverture centrale 26 et le capuchon est revissé sur le cylindre 16. La figure 2 montre le dispositif assemblé 10 avec l'aiguille introduite dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une patiente. A ce moment, le pellet est disposé à l'emplacement d'implantation voulu et le dispositif est ensuite enlevé en laissant l'élément de guidage 11 à l'emplacement représenté;

en tenant les prises de cylindre 18, on déplace la prise coulissante 32 vers l'extérieur pour retirer l'aiguille 40 tout en maintenant l'obturateur 44 en place. Il en résulte que le pellet est dégagé in situ d'une manière progressive jusqu'à ce que l'élément coulissant 30 ait atteint sa position la plus à l'extérieur; à ce moment, l'extrémité 46 de l'obturateur a dépassé l'extrémité libre de l'aiguille. Le pellet est alors complètement dégagé et le dispositif peut être retiré sans difficulté.

Pour un dispositif complètement jetable comme il est exigé, il est possible d'éliminer l'élément de guidage et de placer manuellement les moyens de coopération sur un renflement quelque peu agrandi de la cartouche, qui peut être saisi entre l'index et le majeur de la main, et l'extrémité extérieure de l'obturateur peut être équipée de moyens de coopération avec le pouce. Auquel cas, des moyens d'indexation sont prévus sur la surface extérieure de l'obturateur pour indiquer le moment où l'aiguille a été complètement retirée.

Comme il a été précédemment mentionné, la configuration préférée du pellet comporte un noyau de filaments d'un polymère biodégradable biologiquement inerte, sous la forme représentée sur les figures 7 et 8 du dessin. la figure 7 montre un pellet d'oestradiol, coupé schématiquement pour représenter à la fois une section longitudinale et une section transversale. Dans ce pellet, le noyau a 0,60 mm de diamètre approximativement et la couche d'oestradiol a une épaisseur de 0,025 mm approximativement et contient 1,0 mg de B-oestradiol par cm de longueur. La figure 8 montre un pellet similaire pour l'administration séquentielle d'abord d'oestradiol pur, puis d'une combinaison d'oestradiol et de progestinogène pour simuler le cycle menstruel normal. Dans ce pellet un noyau de filaments d'un diamètre approximatif de 0,60 mm est entouré d'une première couche d'une épaisseur approximative de 0,02 mm, contenant 0, 75mg/cm de longueur d'un mélange de B-oestradiol et de Norgestrel dans un rapport pondéral de 2 à 1. Les deux pellets sont conçus pour délivrer environ 100 microgrammes d'oestradiol par jour pendant approximativement 21 à 23 jours. Le pellet représenté sur la figure 8 délivre en outre environ 50 microgrammes par jour de Norgestrel pour les dix-douze derniers jours du cycle. Des

essais préliminaires suggèrent que la densité de la couche d'oestradiol soit environ 2 mg/mm³ et que les taux d'absorption satisfaisants sont obtenus avec une surface d'environ 40-50 mm². Le pellet représenté sur la figure 7 a une surface initiale d'environ 45 mm² et une surface finale (à la fin de l'absorption de la couche d'oestradiol) d'environ 43 mm². Il contient environ 2,2 mg d'oestradiol.

Les pellets peuvent être fabriqués par un certain nombre de procédés. Le noyau de fibres peut être revêtu en le plongeant dans un bain d'oestradiol et en l'étirant à travers une filière alors qu'il est encore chaud pour déterminer le diamètre extérieur, en le plongeant de façon répétitive dans une solution d'oestradiol et de solvant volatil pour former un revêtement de l'épaisseur désirée, ou en pulvérisant un revêtement d'oestradiol dans un solvant volatil sur un noyau de fibres en rotation avec un jet fin sous pression. La façon la plus appropriée de le faire est d'amener le noyau depuis une source jusqu'à une zone de traitement et d'enrouler ensuite le noyau traité, après séchage ou solidification, sur une broche de stockage. Les pellets eux-mêmes peuvent être de force variable en faisant varier leur longueur effective, des pellets individuels étant coupés dans un filament allongé à intervalles désirés, de préférence en utilisant un équipement automatique.

La présente invention s'applique également à l'administration de pellets d'un agent contraceptif à base de peptide. La lulibérine (LHRH) est un décapeptide qui est libérée de l'hypothalamus et stimule la glande pituitaire pour secréter les hormones gonadotropes à base de glycoprotéines, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), qui à leur tour régularisent la fonction des ovaires ou des testicules, les faisant produire les hormones sexuelles et également des oeufs ou du sperme.

Il apparaît, d'après des travaux récents, que certains ana-

logues du LHRH substitués par un acide D-aminé peuvent inhiber la secrétion pituitaire de FSH et de LH. Sont particulièrement intéressants ces analogues qui présentent une puissante activité antagoniste du LHRH et aucune activité antagoniste. Du fait que ces peptides produisent un état hypogonadique (c'est-à-dire que les testicules ou les ovaires sont au repos), lequel état est réversible lorsque l'administration du produit cesse, ils peuvent avoir des applications pharmaceutiques dans diverses conditions médicales dans lesquelles un tel état est souhaitable. Ces conditions concernent par exemple le cancer de la prostate, le cancer du sein, la contraception féminine, la contraception masculine, l'endométriose et la puberté précoce.

Les traitements ci-dessus sont déjà connus dans la technique. Cependant, on n'avait pas trouvé un procédé approprié pour administrer ces peptides aux humains. Ils sont aisément détruits dans le système gastro-intestinal de sorte qu'aucune préparation orale active n'est possible. Il est donc souhaitable de disposer d'un système pour l'administration parentérale précise, à long terme et dosée.De façon idéale,l'injection ne devrait être répétée qu'une fois par semaine, une fois par mois, voire moins souvent. Du fait qu'une quantité aussi faible que 10 à 50 microgrammes par jour de ces substances sont efficaces, le pellet cylindrique revêtu de l'invention dans une cartouche contenant une fine aiguille serait idéal. Il existe des analogues relativement insolubles (par exemple NAc-1A1a(1)-para chloro-dPhe (2)-dTryp(3,6) LHRH), dont les caractéristiques ont été publiées et qui sont dans le domaine publique.

Un traitement approprié comprendrait un pellet revêtu d'environ 1,5 mg d'un analogue lipophile insoluble dans l'eau, avec une surface calculée pour libérer environ 50 microgrammes par jour pendant 30 jours. Lorsqu'il est utilisé à des fins de contraception, on doit fournir les hormones stéroïdes normales du sexe, du fait que l'analogue supprime

leur production ainsi que la génèse des gamètes. Chez les femmes, ce but peut être atteint en donnant en même temps un pellet d'oestrogène et de progestinogène séquentiel, et même dans la même aiguille d'implantation que pour le pellet d'analogue du LHRH. Chez les hommes, on aurait à employer un autre procédé pour donner du testostérone.

Les avantages de ce système pour la contraception seraient l'élimination de la nécessité de prendre une pilule journalière, et les stéroïdes ne seraient donnés qu'en dose physiologique, par comparaison aux larges doses exigées pour la contraception, du fait que l'analogue du LHRH est l'agent contraceptif réel, et également par voie parentérale, ce qui éviterait les effets des stéroïdes à haute dose sur le foie. Cette application éliminerait les effets toxiques connus pour être associés à la pilule de contrôle des naissances, tels qu'hypertension, phlébite et embolie, risque accru de troubles coronariens, etc.

Revendications.

1. Dispositif (10) pour effectuer l'implantation sub-cutanée d'un médicament sous forme d'un pellet solide, caractérisé en ce qu'il comporte un élément de guidage allongé rigide (11) comportant un premier élément relativement fixe (16) et un deuxième élément (30) associé à coulissement au premier élément, ce premier élément ayant des moyens coopérant avec la main (18) et des moyens de butée (21), le deuxième élément ayant une première et une deuxième extrémité, des moyens coopérant avec la main (32) disposés sur la première extrémité (31) et des moyens (39) coopérant avec une cartouche sur la deuxième extrémité, une cartouche allongée jetable ne servant qu'une fois (12) comportant une aiguille creuse (40) ayant une première extrémité libre (41) et une deuxième extrémité (42) ayant un renflement (43), ce renflement ayant des moyens de coopération correspondants aux moyens (39) de coopération avec la cartouche sur le deuxième élément et pouvant coopérer sélectivement avec eux; un pellet allongé (15) contenant un médicament et disposé à coulissement à l'intérieur de l'aiguille (40) et un obturateur allongé (44) d'une longueur supérieure à la longueur de l'aiguille, cet obturateur ayant une première extrémité (46) initialement disposée à coulissement (en 47) dans la deuxième extrémité de l'aiguille, et une première extrémité (45) libre et venant en butée sur la butée (21) du premier élément, d'où il résulte que, lorsqu'on introduit sous la peau cette extrémité libre de l'aiguille, le pellet est disposé à l'intérieur du corps du patient par le mouvement du deuxième élément dans une direction donnée par rapport au premier élément pour retirer l'aiguille, l'obturateur empêchant le mouvement du pellet, la cartouche contenant l'obturateur étant jetée après une seule utilisation.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le premier élément a un cylindre creux (16), que le deuxième élément comporte deux bras (33, 34) se terminant à

leurs premières extrémités en une prise annulaire (32) et à leurs secondes extrémités par un cylindre (37) portant les moyens de coopération avec la cartouche d'aiguille.

3. Elément d'aiguille jetable à une seule utilisation pour l'implantation sub-cutanée de pellets contenant un médicament, caractérisé en ce qu'il comporte une aiguille creuse (40) ayant une première extrémité libre (41) et une deuxième extrémité (42) se terminant en un renflement (43), un pellet allongé (15) d'un diamètre correspondant au diamètre intérieur de l'élément d'aiguille et disposé à coulissement à l'intérieur, et un obturateur (44) d'une longueur effective supérieure à la longueur de l'élément d'aiguille et initialement partiellement disposé à l'intérieur de cet élément d'aiguille, d'où il résulte qu'un mouvement relatif entre l'aiguille et l'obturateur dans une direction donnée éjecte le pellet, le renflement ayant des moyens de coopération avec un instrument pour immobiliser l'obturateur par rapport à lui.

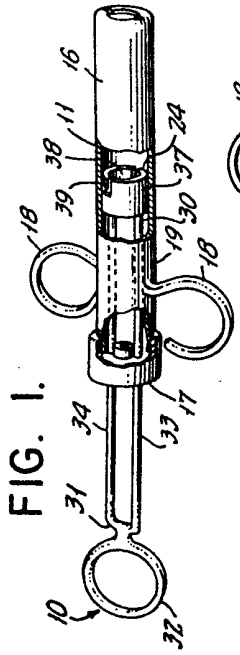


FIG. 1.

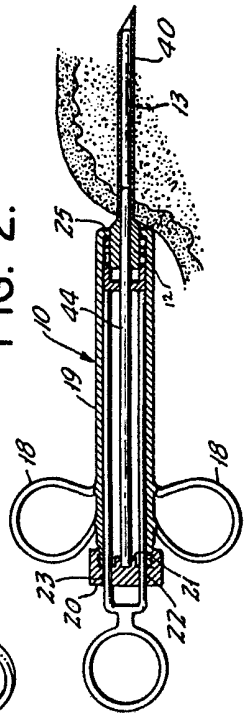


FIG. 2.

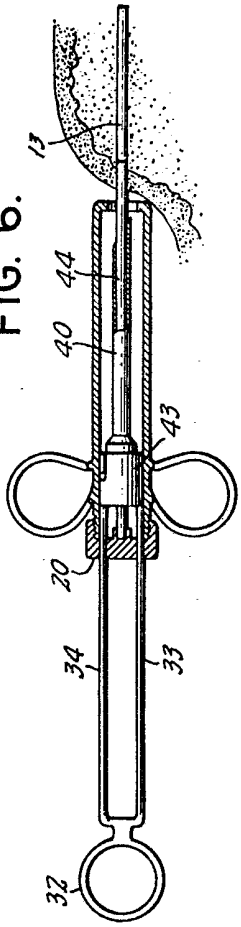


FIG. 6.

FIG. 4.



FIG. 5.

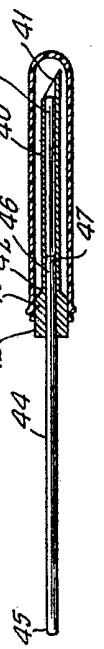


FIG. 3.

FIG. 7.

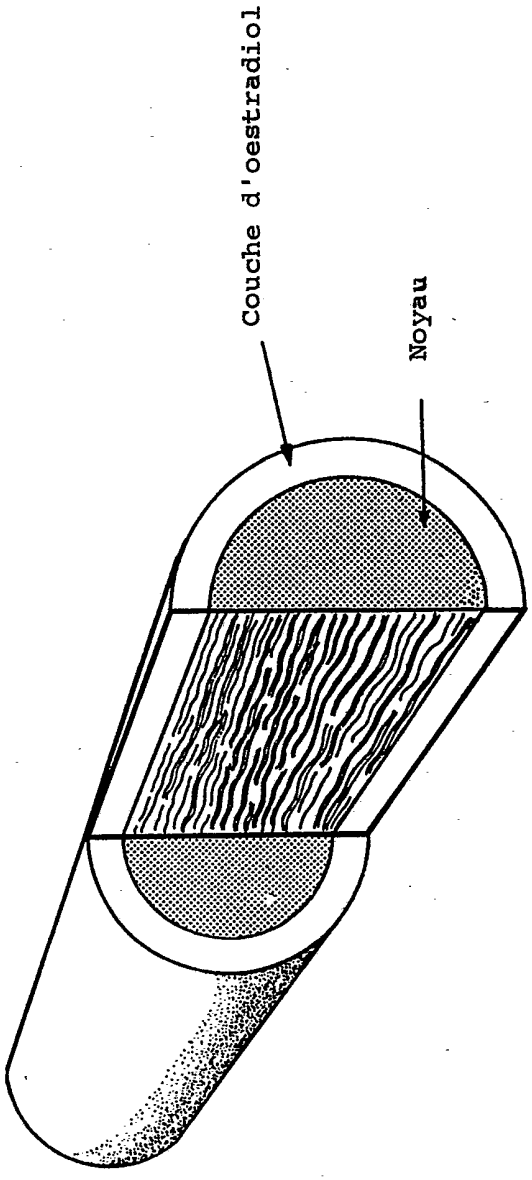


FIG. 8.

