

CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 694 520 A5

⑤① Int. Cl.⁷: A 61 M 005/142

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 00306/01

②② Date de dépôt: 21.02.2001

③① Priorité: 23.02.2000 US 09/511.438

②④ Brevet délivré le: 15.03.2005

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.2005

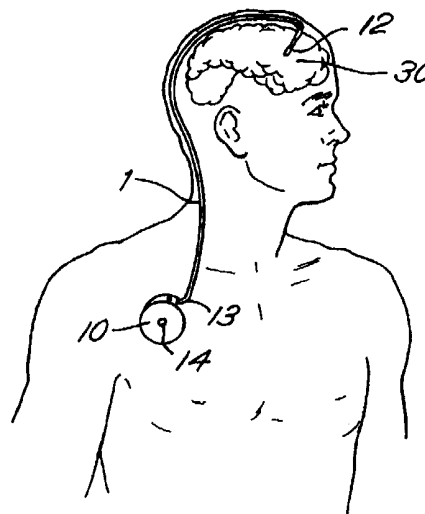
⑦③ Titulaire(s):
Medtronic, Inc.
7000 Central Avenue Northeast, Mail Stop 301
Minneapolis, MN 55432 (US)

⑦② Inventeur(s):
Mark Lent
4516 Edinbrook Terrace
Brooklyn Park, Minnesota 55433 (US)
Kenneth T. Heruth
4904 Bruce Avenue
Edina, Minnesota 55424 (US)
Thomas R. Prentice
8151 Hill Trail North
Lake Elmo, Minnesota 55042 (US)

⑦④ Mandataire:
Micheli & Cie ingénieurs-conseils
122, rue de Genève, Case postale 61
1226 Thônex (Genève) (CH)

⑤④ Dispositif implantable pour l'administration d'un médicament par microencapsulation.

⑤⑦ Dispositif implantable pour l'administration d'un médicament comprenant un médicament microencapsulé contenu dans au moins une capsule, un fluide vecteur qui va dissoudre le médicament quand le médicament est libéré de la capsule, un moyen pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule, un réservoir dans lequel le fluide vecteur dissout le médicament et une pompe électromécanique pour transporter le médicament dissous vers un cathéter, par lequel le médicament est amené vers le site visé chez le patient.



Description

Domaine de l'invention

Cette invention concerne des techniques d'administration de médicaments et plus particulièrement, elle concerne de telles techniques pour le traitement de maladies du système neurovégétatif.

Description de l'art connexe

Il existe un nombre d'appareils conventionnels et de méthodes conventionnelles pour administrer un médicament à un patient. Les systèmes d'administration conventionnels implantés font appel à deux approches générales. Une approche consiste à utiliser un dispositif d'administration d'un médicament qui est implanté et dans lequel les médicaments sont pompés depuis un réservoir vers un site visé dans le corps du patient, comme par exemple, dans les brevets US Nos 5 711 316, 4 692 147, 5 462 525 et 4 003 379. Le réservoir peut être rechargé à mesure que cela est nécessaire par l'orifice de remplissage, sans avoir à sortir le dispositif implanté du patient. Certains médicaments ne sont pas stables quand ils sont dissous pour l'administration dans un solvant servant de vecteur. D'autres médicaments ne sont stables que pendant une courte durée de temps après leur dissolution dans un solvant. Certains médicaments sont stables par exemple 30 à 90 jours seulement. Après cette durée de temps, le médicament va précipiter dans la solution ou les molécules du médicament peuvent subir une altération. Quand une quantité significative du médicament s'est dégradée, la solution doit être remplacée, même si une quantité encore utilisable est encore présente dans le réservoir. Lorsque cela se produit, le patient doit se rendre dans un centre médical pour que le réservoir soit vidé de la solution dégradée et rechargé avec une solution non dégradée.

La plupart des dispositifs conventionnels conservent le médicament à administrer dans un réservoir, le médicament étant dissous dans un solvant liquide, tel que l'eau ou une solution saline. La solution conservée est fortement diluée, par exemple elle contient 1-5% de médicament, pour 95-99% de vecteur. En outre, le réservoir du dispositif pour l'administration du médicament doit être suffisamment grand pour recevoir le solvant requis et le réservoir doit être rechargé fréquemment. Dans ces conditions, il serait souhaitable de pouvoir disposer de dispositifs et de méthodes permettant d'administrer des médicaments qui ne sont pas stables quand ils sont dissous dans un solvant et de pouvoir le faire de manière contrôlée. Il serait également souhaitable de pouvoir disposer de dispositifs plus petits n'ayant pas le réservoir de grande taille nécessaire avec les dispositifs et les méthodes conventionnelles.

Une seconde approche consistait à utiliser des capsules implantées qui vont permettre au médicament dans la capsule d'être transféré à l'extérieur de la paroi de la capsule par diffusion et/ou par dissolution de la paroi de la capsule, voir par exemple, les brevets US Nos. 5 106 627 et 5 639 275. Un inconvénient majeur avec cette approche est qu'elle fait ap-

pel à un système d'administration passif du médicament et que l'administration du médicament ne peut pas être contrôlée après l'implantation des capsules chez le patient. En outre, des capsules additionnelles doivent être implantées après que les capsules précédentes se sont dissoutes ou ont été consommées.

Par ailleurs, les systèmes de détection conventionnels sont d'une utilité limitée par le fait que certaines substances ne sont pas mesurables directement en utilisant des détecteurs conventionnels. Dans ces circonstances, on doit faire réagir la substance avec un réactif pour produire une substance qui peut être mesurée directement en utilisant des détecteurs conventionnels. Par exemple, avec des détecteurs conventionnels, on peut doser directement l'oxygène, mais pas le glucose, si bien que l'on fait réagir une oxydase avec le glucose, pour produire de l'oxygène, dont le niveau peut ensuite être mesuré directement par le détecteur et ce niveau correspond au niveau du glucose au site visé. Une manière conventionnelle de fournir un réactif pour produire une substance mesurable consiste à placer une quantité fixe d'un réactif initial dans un détecteur jetable. Un inconvénient de cette approche conventionnelle est que, quand le réactif est consommé, il n'y a aucun moyen de remplacer le réactif consommé, sauf d'enlever le détecteur jetable et de le remplacer avec un nouveau détecteur jetable contenant du réactif. Il serait souhaitable de pouvoir disposer d'une autre méthode pour apporter une quantité suffisante de réactif afin de produire la substance mesurable directement, en particulier pour augmenter la durée de vie utile d'un détecteur.

La présente invention vise à remédier à ces difficultés que l'art antérieur n'a pas résolues.

Résumé de l'invention

A cet effet, la présente invention propose un dispositif implantable pour l'administration d'un médicament selon la revendication 1 et/ou les revendications dépendantes.

Une forme d'exécution préférée de l'invention peut fournir un système d'administration contrôlée pour un médicament. Le médicament est conservé dans un dispositif implantable sous une forme solide. De petites quantités du médicament, par exemple 1 microgramme, sont encapsulées dans un matériau inerte, par exemple un polymère stable. Le médicament encapsulé est conservé dans un réservoir du dispositif implantable. En outre, il peut y avoir un apport de vecteur pur au dispositif d'administration implantable. Il peut s'agir d'un vecteur séparé tel que de l'eau conservée dans un système de réservoir séparé. Egalement, le vecteur pur peut être rechargé.

Le vecteur peut également être un fluide du corps, comme par exemple le liquide céphalo-rachidien provenant du corps du patient. Ce concept de dissoudre un médicament dans un flux de fluide circulant dans le corps est décrit dans le brevet US No. 5 643 207, qui est inclus ici par référence.

Quand on souhaite effectuer une administration d'un médicament, une partie du médicament encapsulé est introduite en quantité contrôlée par le dispositif implantable dans le fluide vecteur. Les capsules

sont cassées, ce qui libère le médicament à dissoudre dans le fluide vecteur à l'intérieur du dispositif. Le fluide vecteur avec le médicament dissous est alors injecté par une pompe électromécanique du dispositif vers le site visé chez le patient.

Les capsules peuvent être cassées de toute manière appropriée par un moyen quelconque de libération du médicament, faisant appel à un quelconque mécanisme approprié, comme par exemple les ondes ultrasonores, le broyage ou l'écrasage mécanique, la dissolution chimique ou le fractionnement chimique; l'application d'un courant électrique pour déclencher une réaction chimique; un chauffage ou l'application d'une pression (par exemple une pression hydrostatique). Ainsi, le moyen de libération du médicament peut comprendre, à titre d'exemple un élément émetteur d'ultrasons, un dispositif de broyage ou d'écrasage mécanique, un appareil de dissolution chimique ou de fractionnement chimique, un émetteur de courant électrique, un dispositif chauffant ou un dispositif de compression.

Un objectif de la présente invention est de fournir des dispositifs implantables pour l'administration de médicaments qui soient plus petits que les dispositifs conventionnels, ainsi que des méthodes de mise en œuvre.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir des dispositifs implantables et des méthodes permettant d'administrer un médicament pendant des durées de temps plus longues, sans avoir à recharger, comme cela est requis dans les dispositifs conventionnels faisant appel à des méthodes conventionnelles.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir des dispositifs implantables et des méthodes pour administrer des médicaments qui ne sont pas stables quand ils sont dissous dans un fluide.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir de nouvelles méthodes permettant de recharger avec les réactifs nécessaires pour des réactions chimiques permettant de produire des substances qui peuvent être directement mesurées en utilisant des détecteurs conventionnels, ainsi que d'augmenter la durée de vie des détecteurs.

Ceux versés dans l'art comprendront ces avantages, ainsi que d'autres avantages des appareils et des méthodes susmentionnés, par comparaison avec les dispositifs conventionnels.

Breve description des dessins

Les fig. 1A et 1B sont des représentations schématiques du dispositif de la présente invention, implanté chez un patient.

La fig. 2 est une représentation schématique d'une forme d'exécution préférée de la présente invention, comprenant une pompe électromécanique, un médicament microencapsulé dans un réservoir et un cathéter.

La fig. 3 est une représentation schématique d'une autre forme d'exécution préférée du dispositif d'administration implantable de la présente invention, comprenant une pompe électromécanique, un réservoir, un médicament microencapsulé dans un récipient de prémélange et un cathéter.

La fig. 4 est une représentation schématique d'une autre forme d'exécution préférée de l'invention, ayant une réserve de réactif microencapsulé qui, quand il est libéré de la capsule, peut réagir avec une première substance pour produire une seconde substance qui peut être mesurée par des détecteurs conventionnels.

Description des formes d'exécution préférées

Lorsqu'on se reporte aux fig. 1A et 1B, un système ou un dispositif implantable 10 réalisé conformément à la forme d'exécution préférée peut être implanté sous la peau du patient. Le dispositif implantable 10 a un orifice 14 dans lequel une aiguille hypodermique peut être introduite, à travers la peau, pour injecter une quantité de microcapsules 31 contenant un médicament ou un remède 29. Le cathéter 1 est positionné pour amener l'agent à des sites cibles spécifiques 30 chez le patient. Le dispositif 10 peut prendre la forme du dispositif représenté dans le brevet US No. 4 692 147 (Duggan), accordé à Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, disponible commercialement sous la désignation de pompe d'injection SynchroMed, le contenu de ce brevet étant inclus ici par référence. Le dispositif 10 est référencé comme dans le brevet susmentionné.

Comme cela est par ailleurs représenté sur la fig. 2, le médicament 29 est maintenu dans la capsule 31 par la paroi 32 de la capsule. Comme représenté sur la fig. 2, la paroi 32 de la capsule peut être cassée par des ondes ultrasonores 40 émises par un émetteur d'ultrasons 41. Des parois cassées 32' de la capsule sont représentées sur la fig. 2. Une fois le médicament 29 libéré de la capsule 31, il se dissout dans un fluide vecteur 50 dans un réservoir de mélange 51. Dans une forme d'exécution préférée, un filtre 52 est placé à la sortie 53 du réservoir 51. Le filtre 52 permettra aux ions 29 du médicament dans le fluide 50 de sortir du réservoir 51, mais il ne permet pas au matériau de la capsule ouverte 31 de sortir du réservoir 51. Le fluide vecteur 50 est amené au réservoir 51 par la voie d'entrée 54. Le fluide vecteur 50 peut être un fluide approprié quelconque, en particulier un fluide corporel.

Dans une forme d'exécution préférée, le réservoir 51 peut être vidé du matériau constituant la capsule, par exemple en accédant au réservoir 51 avec une aiguille hypodermique par l'orifice 14. Les morceaux de la capsule vidée seront suffisamment petits pour passer par l'aiguille hypodermique et pour être évacués du réservoir 51.

Dans une autre forme d'exécution préférée, la pompe électromécanique 60 va pomper le mélange de médicament 29 et de fluide 50 vers le cathéter 1, et le cathéter 1 transporte ensuite le mélange par son extrémité proximale 13, par l'intérieur 34 du cathéter 1 et par les ouvertures 35 à l'extrémité distale 12 du cathéter 1, vers le site visé 30 dans le corps du patient.

Le dispositif 10 est capable de changer l'administration du médicament 29 sur la base de la lecture d'un détecteur 100 mesurant les conditions à un site visé 30 dans le corps du patient. Une autre possibilité est que le dispositif 10 soit programmé pour l'ad-

ministration du médicament et/ou que l'administration du médicament par le dispositif 10 puisse être changée depuis l'extérieur du corps du patient par l'intermédiaire d'une unité de télémétrie 101. A titre d'exemple, comme représenté sur la fig. 2, le dispositif 10 peut avoir un circuit de commande électrique 91 qui contrôle l'émetteur ultrasonore 41 par l'intermédiaire du trajet 95 de contrôle de l'émetteur acoustique et donc les ondes ultrasonores 40 venant de celui-ci. Ceux versés dans l'art comprendront que le circuit de commande électrique 91 peut également contrôler le flux de fluide vecteur 50 vers le réservoir 51 par l'intermédiaire du trajet 93 de contrôle du fluide vecteur et du dispositif 43 de contrôle du débit du fluide vecteur. Ceux versés dans l'art comprendront également que le circuit de commande électrique 91 peut également être utilisé pour contrôler à volonté la pompe 60 par l'intermédiaire du trajet 94 de contrôle de la pompe. Ainsi, le circuit de commande électrique 91 peut être utilisé pour ajuster à volonté le pompage du mélange du médicament dissous 29 et du fluide vecteur 50 au site du patient 30.

On envisage que le dispositif ci-dessus faisant appel à la méthode d'administration du médicament décrite permettra une administration du médicament pendant une durée d'environ un an. Dans cette forme d'exécution, une quantité suffisante de médicament encapsulé serait stockée dans le dispositif 10 pour durer le temps nécessaire. A la fin de cette durée de temps, le dispositif implantable 10 peut être, selon les circonstances, rechargé par l'intermédiaire de l'orifice 14 ou être sorti du corps.

Comme représenté sur la fig. 3, dans une autre forme d'exécution préférée, le médicament encapsulé 29 peut être stocké dans un récipient de prémélange 71 et à l'extérieur du réservoir 51. Le médicament 29 peut être administré en une quantité contrôlée choisie à volonté à partir du récipient de prémélange 71 vers le réservoir 51, par l'intermédiaire de n'importe quel dispositif d'administration approprié 44. Quand une administration particulièrement précise de médicament est requise, un détecteur de concentration 90 du médicament peut être placé dans le réservoir 51. Le détecteur 90 peut envoyer des signaux de détection par le trajet pour signaux 92 vers un circuit de commande électronique 91 dans le dispositif 10. Le circuit de commande 91 contrôle le dispositif d'administration contrôlée 44 du médicament par l'intermédiaire du trajet 45 pour les signaux de contrôle, de sorte que le dispositif d'administration contrôlée du médicament 44 introduit du médicament 29 dans le réservoir 51 uniquement quand la concentration en médicament 29 dans le réservoir 51 tombe en dessous d'une limite prédéterminée. Le détecteur 90 peut également mesurer la concentration de médicament 29 et le circuit de commande 91 peut ajuster le dispositif d'administration contrôlée 43 du fluide par l'intermédiaire du trajet 93 de contrôle du fluide, afin d'injecter de manière précise dans le réservoir 51 la quantité de fluide vecteur 50 qui est nécessaire pour amener une quantité spécifique de médicament 29 au patient. Sur la fig. 3, le médicament encapsulé 29 peut être amené au récipient de prémélange 71 par l'intermédiaire de l'orifice 15. Dans cette forme d'exécution

préférée, l'orifice 14 est utilisé uniquement pour évacuer les capsules cassées 32'.

L'utilisation des techniques ci-dessus permet de nombreuses applications dans le domaine de l'administration des médicaments, pour traiter de nombreuses maladies, en particulier des désordres moteurs, avec un degré de précision au niveau du contrôle qui ne pouvait être atteint auparavant.

Par ailleurs, selon la présente invention, on peut recharger en réactifs utilisés pour produire une substance mesurée par des détecteurs conventionnels. Une forme d'exécution préférée est représentée sur la figure 4. Par exemple, une oxydase 400 peut être contenue dans les microcapsules 404, qui sont contenues, à leur tour, dans le réservoir 401 du détecteur. Dans cette forme d'exécution, un fluide 402 contenant du glucose est amené depuis un site visé au réservoir 401 du détecteur, où le fluide 402 contenant du glucose réagit avec l'oxydase 400 pour produire de l'oxygène. Le détecteur 403 peut mesurer l'oxygène produit et comme la quantité d'oxygène est directement proportionnelle à la quantité de glucose dans le fluide 402 contenant du glucose, on peut déterminer la quantité de glucose. L'oxydase 400 peut être fournie au réservoir 401 du détecteur de toute manière appropriée. Lorsque l'oxydase dans le détecteur est épuisée, de l'oxydase additionnelle peut être libérée des microcapsules, en permettant au détecteur de continuer à fonctionner. Comme représenté sur la fig. 4 par exemple, les microcapsules 404 contenant de l'oxydase 400 peuvent être apportées en insérant une aiguille hypodermique (non représentée) à travers la peau du patient et à travers l'orifice 405, pour apporter de l'oxydase 400 au réservoir 401 du détecteur. Par ailleurs, lorsque l'oxydase 400 est consommée dans la réaction avec le glucose, elle peut être rechargée à volonté en introduisant une aiguille hypodermique (non représentée) à travers la peau du patient et par l'orifice d'entrée 405 pour amener de l'oxydase additionnelle 400 au réservoir 401 du détecteur. Le fluide 402 contenant du glucose et provenant du site visé peut être amené de toute manière appropriée. Par exemple, le détecteur 403 peut être placé au site visé de manière à ce que le fluide 402 contenant du glucose puisse traverser une membrane semi-perméable 406 et venir en contact avec les microcapsules 404 et donc l'oxydase 400, lorsque celle-ci est libérée des microcapsules 404. Dans une autre variante, le fluide 402 contenant du glucose peut être amené depuis le site visé par l'intermédiaire d'une pompe (non représentée) jusqu'au réservoir 401 du détecteur.

Ceux versés dans l'art comprendront que l'administration du médicament conformément à la présente invention peut être réalisée en déterminant les conditions physiologiques au site visé 30 du patient. Par exemple, une détermination des cellules hyperexcitées peut se faire avec un détecteur 100, comme représenté sur les fig. 2 et 3 ou avec un détecteur 403, comme représenté sur la fig. 4.

Par ailleurs, le détecteur 100 peut envoyer un signal électrique au circuit de commande électrique 91, qui, comme représenté à titre d'exemple sur la fig. 3, contrôle le mélange du médicament 29 et du fluide vecteur 50. Le détecteur 403 représenté sur la

fig. 4 peut également être utilisé pour envoyer un signal à un circuit de commande électrique 91, qui à son tour, peut réguler l'administration du médicament à partir d'un dispositif implantable d'administration d'un médicament; en particulier un de ceux représentés sur les fig. 2 et 3.

Ceux versés dans l'art comprendront que les capsules peuvent être cassées partout moyen approprié, en particulier avec des ondes ultrasonores, un écrasage ou un broyage mécanique; par dissolution chimique ou par fractionnement chimique; par l'application d'un courant électrique pour déclencher une réaction chimique; par chauffage; ou par l'application d'une pression (par exemple une pression hydrostatique).

Ceux versés dans l'art comprendront que les formes d'exécution préférées peuvent être modifiées ou adaptées sans se départir de l'esprit véritable de l'invention et sans sortir du domaine d'application de l'invention, tel qu'il est défini par les revendications annexées.

Revendications

1. Dispositif implantable pour l'administration d'un médicament, comprenant: un médicament microencapsulé contenu dans au moins une capsule, un fluide vecteur qui dissout le médicament quand celui-ci est libéré de la capsule, un moyen de libération pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule, un réservoir dans lequel le fluide vecteur dissout le médicament et une pompe électromécanique pour transporter le médicament dissout vers un cathéter, par lequel le médicament est administré.

2. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen de libération pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un émetteur d'ultrasons qui émet suffisamment d'ondes acoustiques pour casser la capsule et l'ouvrir.

3. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen de libération du médicament pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un dispositif d'écrasage ou de broyage mécanique qui exerce une force suffisante pour casser la capsule et l'ouvrir.

4. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen de libération du médicament pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un appareil de dissolution chimique ou de fractionnement chimique pour casser la capsule et l'ouvrir.

5. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen de libération pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un émetteur de courant électrique pour déclencher une réaction chimique dans la capsule pour casser la capsule et l'ouvrir.

6. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un dispositif de chauffage qui fournit de la chaleur pour casser la capsule et l'ouvrir.

7. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le moyen pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule comprend un dispositif de compression qui exerce une pression sur la capsule pour casser la capsule et l'ouvrir.

8. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le dispositif comprend, en outre, un détecteur qui détecte une condition physiologique au site auquel le médicament est délivré.

9. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le dispositif est adapté à être programmé.

10. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le dispositif est adapté à être programmé par télé-métrie.

11. Dispositif selon la revendication 8, dans lequel le dispositif a un circuit de commande électrique qui reçoit des signaux du détecteur et qui contrôle le moyen de libération du médicament pour libérer le médicament microencapsulé de la capsule, sur la base des signaux du détecteur

12. Dispositif selon la revendication 8, dans lequel le dispositif a un circuit de commande électrique qui reçoit des signaux du détecteur et contrôle la quantité de médicament administrée sur la base des signaux du détecteur.

13. Dispositif selon la revendication 8, dans lequel le moyen de libération réagit au signal du détecteur pour réguler une dose thérapeutique du médicament.

14. Dispositif selon la revendication 1, dans lequel le dispositif a, en outre, un récipient de prémélange qui contient le médicament microencapsulé et qui fournit le médicament microencapsulé au réservoir pour le mélanger avec le fluide vecteur.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

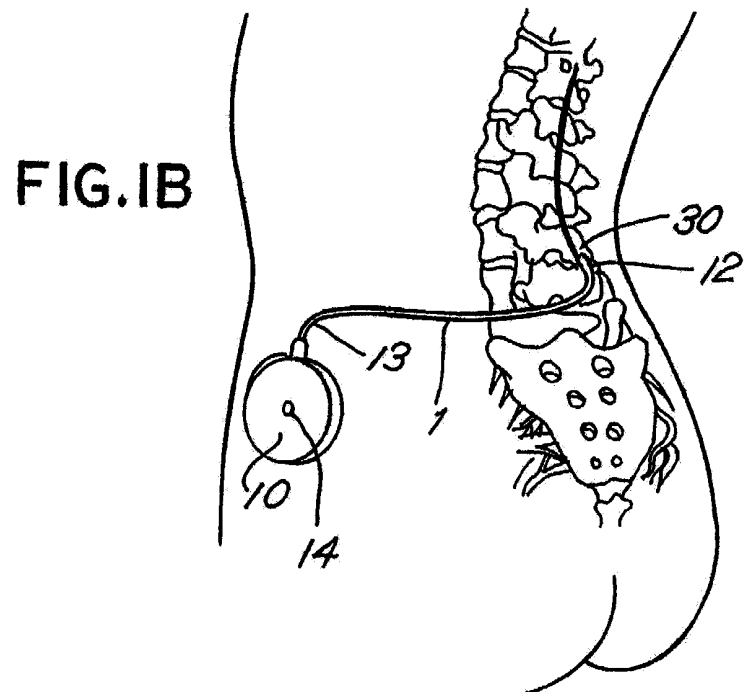
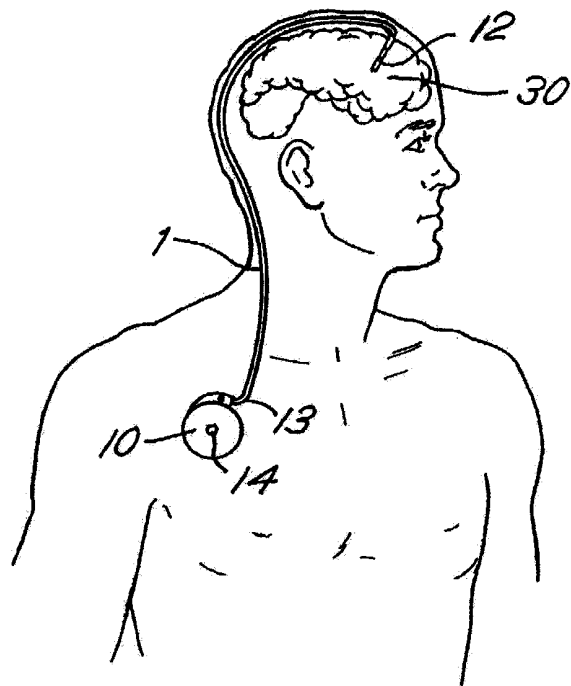
50

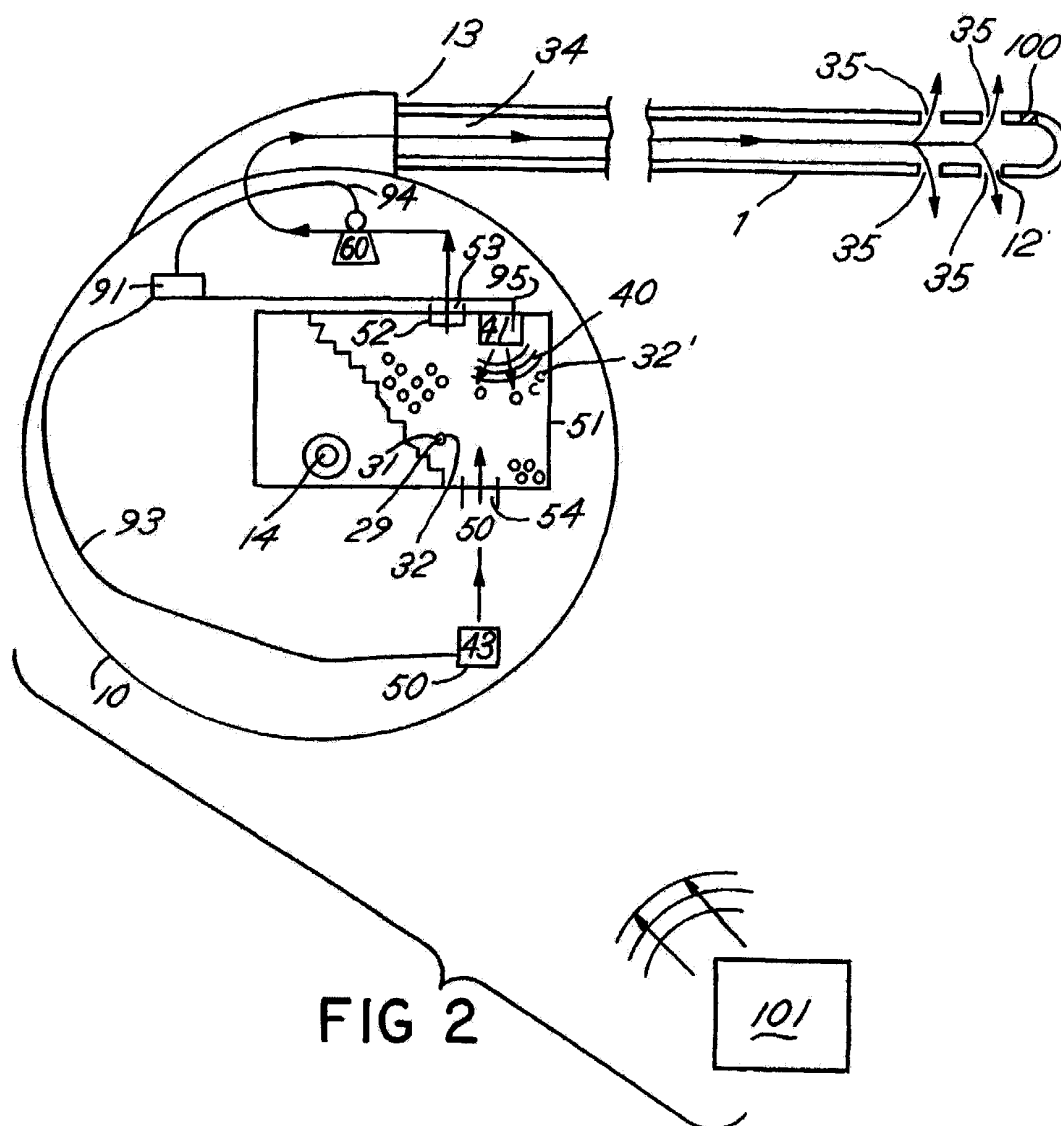
55

60

65

5





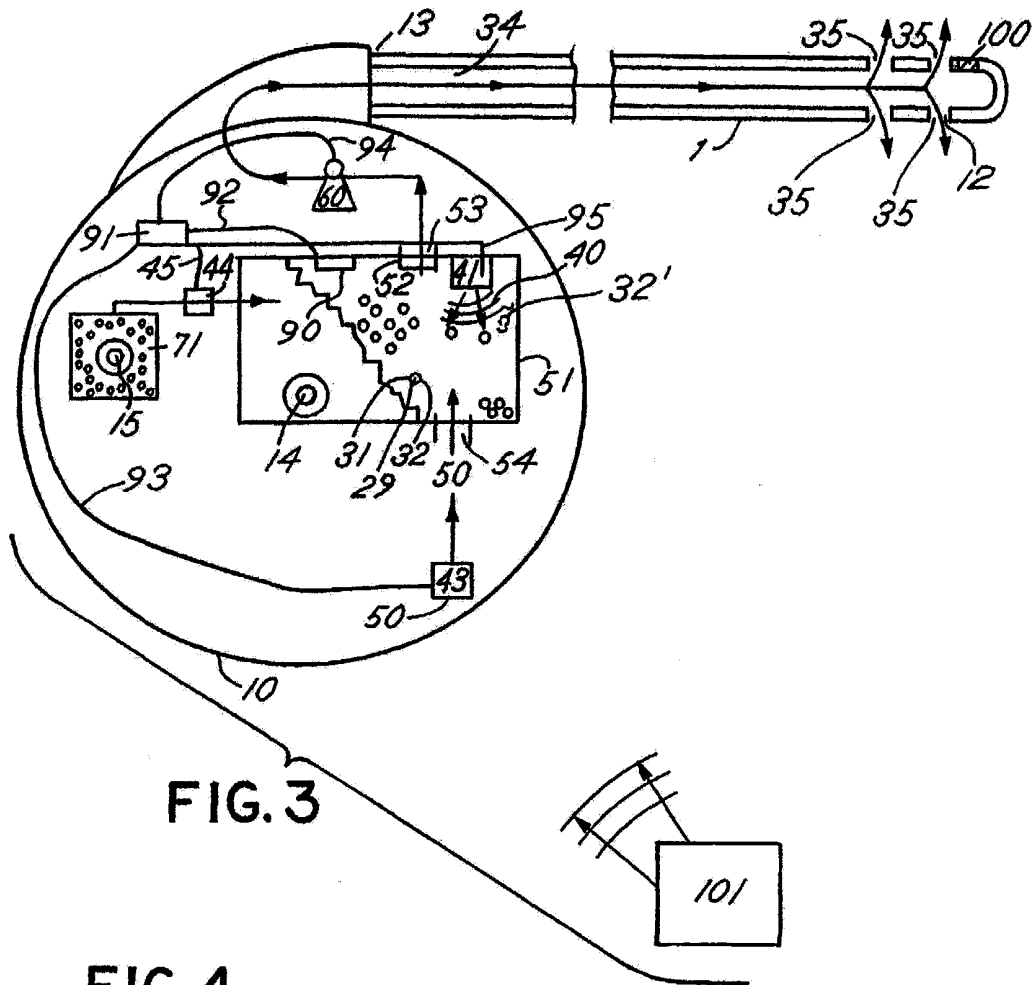


FIG. 4

