

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 561 628**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **85 03944**

⑤1 Int Cl⁴ : B 65 D 83/00; A 61 J 1/00; A 61 M 37/00.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 18 mars 1985.

③0 Priorité : US, 21 mars 1984, n° 591 824.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 39 du 27 septembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite : ALZA CORPORATION, so-
ciété enregistrée conformément aux lois de l'Etat de
Californie. — US.*

⑦2 Inventeur(s) : James B. Eckenhoff, Felix Theeuwes et
Joseph C. Deters.

⑦3 Titulaire(s) :

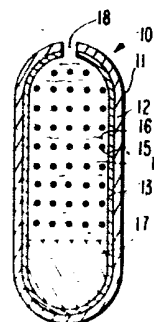
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova et
Lepeudry.

⑤4 Dispositif d'apport de substances à plusieurs éléments fonctionnant en système unitaire intégré.

⑤7 Dispositif destiné à l'apport d'un agent utile à un milieu
d'utilisation.

Le dispositif 10 comprend une paroi semi-perméable 12
entourant un compartiment 14 contenant une composition
thermosensible 16, et une composition dilatable 17. Un canal
18 ménagé dans la paroi relie le compartiment à l'extérieur du
dispositif.

Application notamment au domaine pharmaceutique.



FR 2 561 628 - A1

La présente invention concerne un dispositif d'apport nouveau et utile. Plus particulièrement, l'invention concerne un dispositif d'apport comprenant une paroi semi-perméable qui entoure au moins en partie (a) un compartiment interne ou (b) une capsule disposée intérieurement, et logeant dans (a) ou (b) une composition thermosensible d'agent utile et un élément dilatable d'actionnement. Les éléments constitutifs du dispositif agissent de concert pour délivrer l'agent utile en un certain temps à une vitesse réglée dans un milieu d'utilisation.

Les dispositifs destinés à l'apport d'un agent utile dans un milieu d'utilisation sont connus dans l'art préparatoire. Par exemple, le brevet des E.U.A. N° 3 760 984 accordé au breveté Theeuwes décrit un dispositif d'apport consistant en un récipient thermo-rétractable dont la surface extérieure porte un soluté osmotique et une couche distante en un polymère perméable au fluide. Ce dispositif est muni d'un bouchon permettant le remplissage du récipient. Le dispositif est actionné par l'absorption d'un fluide qui, dans le distributeur, dissout le soluté, de sorte qu'il se forme une solution exerçant une pression sur le récipient rétractable, ce qui le fait se rétracter et libérer l'agent du dispositif. Dans le brevet des E.U.A. N° 3 865 108, le breveté Hartop décrit un dispositif d'apport consistant en un tube compressible interne qui contient un médicament et est placé dans un élément de base constitué d'une matière gonflable. Le dispositif délivre le médicament du fait que la base et certaines parties absorbent le fluide du milieu, en sorte qu'il se dilate et comprime le tube compressible en provoquant l'expulsion du médicament du tube. Dans le brevet des E.U.A. N° 3 971 376, le breveté Wichterle décrit un dispositif d'apport consistant en une capsule présentant des parois unitaires constituées d'un gel réticulé gonflable dans les fluides. Une

éttoffe textile est noyée dans la matière pour conférer de la résistance mécanique et minimiser les problèmes dus aux mauvaises propriétés mécaniques associées à la matière, qui se présentent lors de l'absorption du fluide servant à actionner le dispositif. Dans le brevet des E.U.A. N° 3 987 790, les brevetés Eckenhoff et coll. décrivent un perfectionnement apporté à un dispositif osmotique, consistant en un conduit destiné à remplir une poche dans le dispositif. Le dispositif est actionné par un soluté à action osmotique qui absorbe un fluide dans le dispositif, ce fluide absorbé engendrant une pression hydraulique qui est appliquée contre la poche en la comprimant vers l'intérieur pour refouler l'agent hors du dispositif. Dans le brevet des E.U.A. N° 3 995 631, les brevetés Higuchi et coll. décrivent une poche portant sur sa surface externe une couche d'un soluté osmotique, et une paroi distante constituée d'une matière qui présente en partie une perméabilité réglée au fluide. En fonctionnement, il se forme une solution du soluté, laquelle solution comprime la poche en provoquant la libération de l'agent hors de la poche. Dans le brevet des E.U.A. N° 4 320 758, les brevetés Eckenhoff et coll. décrivent un dispositif d'apport consistant en une poche flexible, une gaine formée d'une dispersion d'un soluté à action osmotique dans un polymère soluble, et une paroi extérieure perméable au fluide. Le dispositif délivre le médicament par le fait que la gaine absorbe de l'eau dans l'espace compris entre la paroi extérieure et la poche, en sorte qu'il s'exerce une pression hydraulique sur la poche, laquelle pression provoque la compression de la poche et lui fait délivrer le médicament. Le brevet des E.U.A. N° 4 350 271 décrit un dispositif d'apport de fluide qui fonctionne par absorption d'eau dans une composition qui se dilate contre un fluide lipophile qui est délivré par un orifice.

Bien que les dispositifs d'apport susmentionnés soient utiles pour délivrer de nombreux agents dans un

milieu d'utilisation, et bien que ces dispositifs représentent un progrès commercial dans l'art préparatoire, les spécialistes se rendront compte qu'il existe des cas où un dispositif d'apport présentant un nouveau perfectionnement
5 inventif rencontrerait aussi de vastes domaines commerciaux d'utilisations et d'applications dans l'art préparatoire. Par exemple, si l'on proposait un dispositif d'apport ayant un agencement initial à capsule interne qui facilite la fabrication du dispositif et lui donne un meilleur rendement pour un moindre coût, et si le dispositif était réa-
10 lisé sans poche flexible et sans pièce de tissu, ce qui perfectionnerait le dispositif en réduisant le nombre d'étapes et d'éléments nécessaires à sa fabrication, un tel dispositif d'apport rencontrerait un succès immédiat
15 et représenterait également un progrès important de la technique. De même, si l'on proposait un dispositif d'apport surmontant la limitation des dispositifs d'apport de l'art antérieur selon laquelle ne sont délivrés que des agents sous forme de solution ou de suspension, le dispositif délivrant alors des agents solubles ou insolubles sous forme
20 fluide, semi-solide, ou analogue, un tel dispositif bénéficierait d'un succès immédiat et représenterait également une contribution intéressante dans les domaines de la science, de la médecine et du commerce.

25 En conséquence, un but immédiat de la présente invention est de fournir un dispositif destiné à l'apport d'agents utiles, sous toutes formes utiles, à un milieu d'utilisation, ce nouveau dispositif représentant un perfectionnement dans l'art préparatoire.

30 Un autre but de l'invention est de fournir un dispositif d'apport qui soit auto-contenu, à mise en activation spontanée et actionnement autonome dans des milieux fluides, qui soit facile à fabriquer, et puisse être utilisé pour apporter des agents utiles à des animaux, y compris les
35 êtres humains, et à d'autres milieux biologiques et non biologiques d'utilisation.

Un autre but de l'invention est de fournir un dispositif d'apport qui puisse loger une composition thermosensible hydrophobe comprenant des médicaments insolubles à solubles, laquelle composition thermosensible, en réponse à la température d'un milieu biologique environnant, change d'état et devient fluide, semi-solide, etc., pour accroître la libération à partir du dispositif.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport présentant un agencement initial à capsule interne, qui rend la fabrication du dispositif plus aisée et de moindre prix de revient, ce qui augmente le caractère pratique du dispositif.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport qui comprend un compartiment contenant une composition sensible à la température, un élément dilatable agencé parallèlement à la composition sensible à la température, une capsule interne contenant la composition et l'élément dans le compartiment de la capsule, une paroi externe semi-perméable entourant au moins en partie la capsule, et un canal de libération, lequel dispositif délivre la composition par les actions physico-chimiques conjointes de la composition, qui fond et devient fluide à semi-solide ou état analogue, la composition conservant une limite non miscible à l'interface de l'élément dilatable, et de l'élément dilatable, qui gonfle dans l'espace occupé par la composition en déplaçant une quantité équivalente de composition hors du dispositif.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport qui soit vide jusqu'à son remplissage avec une composition solide qui se liquéfie à des températures élevées, et qui, lorsqu'il est rempli, peut administrer la composition qui se liquéfie en suivant un régime posologique pharmaceutique complet pendant une certaine période de temps, et dont l'utilisation ne nécessite d'intervention qu'au début et à la fin du régime.

Un autre but encore de l'invention est de fournir

un dispositif d'apport qui puisse délivrer des médicaments utiles contenus dans un véhicule thermosensible lipophile pharmaceutiquement acceptable qui fond en présence d'énergie thermique absorbée à partir d'un milieu biologique d'utilisation par la composition libérable et qui est inoffensif, en sorte que sont sensiblement évitées une irritation des tissus des mammifères et une interaction avec le tissu protéique de ceux-ci.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif osmotique d'apport contenant une composition eutectique formée d'au moins deux composants et d'au moins un médicament, laquelle composition eutectique présente un point de fusion situé approximativement à la température d'un animal à sang chaud et est fournie à l'animal par le dispositif à ladite température.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport comportant une capsule interne qui loge une composition hydrophile thermosensible comprenant des médicaments insolubles à solubles, laquelle composition thermosensible, en réponse à l'arrivée d'énergie présente dans un milieu biologique d'utilisation, change d'état et devient apte à être libérée pour être fournie par le dispositif.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport comportant une capsule interne qui contient une composition thermoplastique et un composant dilatable, laquelle composition comprend un agent utile qui est chimiquement instable dans un milieu aqueux et peut être logé dans le dispositif dans un véhicule d'apport non aqueux, lequel agent est protégé dans le milieu non aqueux pendant la libération à partir du dispositif.

Un autre but encore de l'invention est de fournir un dispositif d'apport comportant une paroi semi-perméable entourant au moins en partie un compartiment qui contient une composition thermosensible renfermant un agent actif, et un moyen pour refouler la composition à travers un canal reliant le compartiment à l'extérieur du dispositif.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention seront évidents pour les spécialistes de l'art préparatoire au vu de la description détaillée suivante, faite en regard des dessins et des revendications annexées.

5 Sur les dessins, qui ne sont pas à l'échelle mais sont donnés pour illustrer diverses formes de réalisation de l'invention, les figures sont les suivantes :

la Figure 1 est une vue d'un dispositif d'apport structuré en une seule pièce et réalisé en vue de l'adminis-
10 tration orale d'un médicament utile à un animal à sang chaud ;

la Figure 2 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 1 faite suivant la longueur verticale du dispositif, pour montrer le compartiment interne contenant un élément thermosensible thermodynamique et un élément dila-
15 table constitutifs du dispositif qui est fabriqué sous forme d'un système en une seule pièce ;

la Figure 3 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 1 et de la Figure 2, la Figure 3 représentant le dispositif, qui comporte une paroi semi-perméable entou-
20 rant un compartiment rempli de la composition sensible à la température et un élément d'actionnement, en fonctionnement et en train de libérer un agent utile ;

la Figure 4 est une vue d'un dispositif d'apport comportant deux pièces télescopiques et réalisé pour déli-
25 vrer en un certain temps un agent utile ;

la Figure 5 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 4, représentant le corps du dispositif démunie du capuchon à emboîtement télescopique du dispositif ;

la Figure 6 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 4, montrant le corps coiffé télescopiquement par un capuchon emboîté, le compartiment du dispositif étant chargé avec une composition contenant un agent sensible à la température et avec un élément d'actionnement dilatable ;

la Figure 7 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 4 et de la Figure 6, qui montre le dispositif,
35

comportant une paroi semi-perméable entourant un compartiment, en fonctionnement et libérant un agent utile en un temps donné;

la Figure 8 est une vue en coupe du corps d'une capsule comportant un bouchon gonflable dilatable situé dans l'em-
5 bouchure de la capsule ;

la Figure 9 est une vue en coupe telle que celle de la Figure 8 du corps d'une capsule comportant un bouchon gonflable dilatable agencé parallèlement à une composition contenant un agent thermo-sensible ; et

10 la Figure 10 est un graphe montrant le profil de libération d'une composition de médicament, à partir d'un dispositif d'apport et au cours d'une période prolongée de temps.

Sur les dessins et dans la description, des éléments semblables de figures correspondantes sont identifiés
15 par les mêmes références. Les termes précédemment mentionnés dans le mémoire et dans la description des dessins, ainsi que les objets auxquels ils s'appliquent, sont décrits par ailleurs plus en détail dans la description.

20 En se reportant maintenant pour plus de détails aux figures qui sont des exemples de dispositifs d'apport nouveaux et utiles pour délivrer un agent utile, lesquels exemples ne sont pas limitatifs, on voit représenté sur la Figure 1 un exemple d'un dispositif d'apport qui est iden-
25 tifié par la référence numérique 10. Sur la Figure 1, le dispositif 10 comporte un corps 11 constitué d'une paroi 12 qui entoure et définit un compartiment interne, non représenté sur la Figure 1, et un canal 18 indiqué par des pointillés.

30 La Figure 2 est une vue en coupe du dispositif 10 de la Figure 1. Le dispositif 10 de la Figure 2 comprend un corps 11 et une paroi 12. La paroi 12 est formée d'une composition apte à former une paroi polymérique semi-perméable sensiblement perméable au passage d'un fluide externe et
35 sensiblement imperméable au passage d'un agent utile et

autres ingrédients contenus dans le dispositif 10. La paroi 12 est non toxique et elle conserve son intégrité physique et chimique, c'est-à-dire qu'elle ne subit pas d'érosion durant la période de libération. Le dispositif 10 est réa-
5 lisé, au cours de sa fabrication finale, de façon à comporter une capsule unitaire unique 13. C'est-à-dire que la capsule 13 ne peut pas être facilement séparée en plusieurs parties. La capsule 13 peut être d'une structure dure ou molle, comme on l'entend ici et dans l'acception subséquente
10 du terme "capsule". En outre, sur la Figure 2, la capsule 13 entoure un espace ou compartiment interne 14. Le compartiment 14 contient un agent utile 15, identifié par des points, une composition thermosensible 16 sensible à la chaleur, identifiée par des lignes ondulées, et un élément
15 d'actionnement 17 qui est en contact de surface avec la surface de la composition 16. L'élément d'actionnement 17 est, dans un mode de réalisation préféré, un élément dilatable 17 dont la forme correspond à la forme intérieure de la paroi de la capsule 13 et du compartiment 14. L'élément
20 dilatable 17 sous forme stratifiée est réalisé à partir d'une composition d'hydrogel, qui est non réticulée ou facultativement réticulée, et il est doué de propriétés osmotiques, par exemple une aptitude à absorber un fluide extérieur à travers la paroi semi-perméable 12, et donne
25 lieu à un gradient de pression osmotique en travers de la paroi semi-perméable 12 vis-à-vis d'un fluide extérieur au dispositif 10. Dans un autre mode de réalisation, l'élément d'actionnement 17 peut être un soluté solide à action osmotique qui absorbe le fluide à travers la paroi semi-per-
30 méable 12. Le dispositif 10 est réalisé avec un canal 18 qui est ménagé dans la paroi semi-perméable 12 et à travers la capsule 13. Le canal 18 communique avec le compartiment 14 et l'extérieur du dispositif 10 afin de libérer l'agent utile 15 à partir du dispositif 10.

35 Sur la Figure 2, la composition thermo-sensible 16 sensible à la chaleur constitue un moyen de libération

et un véhicule d'entraînement pour l'agent utile 15. L'agent utile 15, qui est logé dans le compartiment 14 et peut être délivré par le dispositif 10, fait partie des agents qui sont insolubles à très solubles tant dans les fluides aqueux
5 que dans un milieu lipophile.

La composition thermosensible 16, contenant l'agent 15 à l'état dispersé ou dissous d'une façon homogène ou hétérogène, est constituée, dans un mode de réalisation actuellement préféré, d'une matière anhydre thermosensible
10 hydrophile ou hydrophobe ayant des propriétés analogues à celles d'un solide à la température ambiante de 21°C, plus ou moins quelques degrés centigrades, et présentant un point de fusion s'approchant des températures du corps des mammi-
fères, soit 37°C à quelques degrés centigrades près. Dans
15 la présente invention, on emploie les expressions "point de fusion", "point de ramollissement" ou "se liquéfie à" pour indiquer la température à laquelle la composition thermosensible fond, subit une dissolution ou se dissout en formant un véhicule libérable tel qu'il puisse être utilisé
20 pour libérer l'agent 15 du dispositif 10.

La Figure 3 représente en fonctionnement le dispositif 10 des Figures 1 et 2, en train de délivrer un agent utile 15 à un milieu fluide d'utilisation. En fonctionnement, lorsque le milieu d'utilisation est à une température de 37°C, plus ou moins quelques degrés, le dispositif 10 libère l'agent 15 par une conjonction d'actions thermodynamiques et cinétiques. C'est-à-dire que, en fonctionnement, la composition thermosensible 16 fond et passe en une phase libérable fluide, semi-solide, ou analogue,
25 pour libérer l'agent 15 par le canal 18. En même temps que fond la composition 16, le fluide est absorbé par l'élément hydrophile 17 à travers la paroi semi-perméable 12 dans une tendance vers un équilibre osmotique, en sorte qu'il fait continuellement gonfler, se dilater ou se remplir
30 l'élément 17 dont le volume s'accroît et, simultanément, l'élément 17 se dilate dans le compartiment 14 tout en main-

tenant une limite non miscible intacte à l'interface. En même temps que le fluide externe est absorbé dans le dispositif 10 à travers la paroi semi-perméable 12, la paroi de capsule 13, constituée d'une matière pouvant se dissoudre dans les fluides, se dissout lentement et lubrifie l'intérieur du dispositif, ce qui favorise l'expansion sans perturbation de l'élément 17 et la libération continue résultante de la composition 16. Simultanément, à mesure que l'élément dilatable 17 augmente de volume, il applique une pression contre la composition 16 et la pousse de façon à réduire son volume. L'apparition simultanée de la dilatation de l'élément 17, de la contraction du compartiment 14 et de la fusion de la composition 16 fait que la composition 16 contenant l'agent 15 est libérée vers l'extérieur du dispositif 10 par le canal 18. Les Figures 2 et 3, considérées ensemble, illustrent le dispositif 10 en fonctionnement et libérant l'agent 15. La Figure 2 représente le dispositif 10 au début d'une période de libération de l'agent, et la Figure 3 représente le dispositif 10 vers la fin d'une période de libération de l'agent. La fusion de la composition 16, la non-miscibilité de la composition 16 à l'élément 17, et le gonflement, le remplissage et la dilatation du moyen 17, avec son augmentation de volume concomitante, que l'on voit sur la Figure 3, en même temps que la diminution correspondante simultanée du volume du compartiment 14 que l'on voit sur la Figure 3, assurent la libération en continu de l'agent 15 à une vitesse réglée en un certain temps.

La Figure 4 illustre un dispositif d'apport 20 comprenant deux parties, un corps 21 et un capuchon 22, et réalisé sous forme d'un dispositif unitaire. Le dispositif 20 est fabriqué commodément en deux parties, l'une 22 glissant sur l'autre partie 21 et la coiffant. Les parties 21 et 22 entourent et encapsulent complètement un compartiment interne, non représenté sur la Figure 4. Le dispositif 20 comprend également un canal 30, indiqué en pointillés.

La Figure 5 est une vue en coupe du dispositif de la Figure 4, démunie de son capuchon. Sur la Figure 5, le dispositif 20 comporte un corps 21 consistant essentiellement en une paroi semi-perméable 23 qui entoure au moins en partie la capsule interne du corps 21 et se trouve en contact intime avec celle-ci, excepté au niveau de l'embouchure 25 de la capsule 21. La capsule utilisée pour constituer le dispositif comprend deux parties, le corps de capsule 21 recevant les ingrédients et le capuchon 22, comme on le voit sur la Figure 6. La capsule 21 entoure un compartiment 26 contenant un agent utile 27, identifié par des points, une composition thermosensible 28 sensible à la chaleur, identifiée par des traits ondulés, et un élément d'actionnement 29 dilatable et gonflable, travaillant en piston et agencé parallèlement à la surface de contact mise en interface de la composition 28. Les matières dont sont constitués les parties et éléments de la Figure 5 sont les mêmes que celles mentionnées à propos des Figures 1 à 3, et elles seront décrites plus en détail dans le présent mémoire.

La Figure 6 est une vue en coupe du dispositif des Figures 4 et 5. La Figure 6 représente un dispositif 20 coiffé d'un capuchon 22. Sur la Figure 6, le capuchon 22 est ajusté sur la capsule 21 après que le corps 21, plus grand, ait été rempli de la totalité des médicaments, compositions thermosensibles et éléments d'actionnement appropriés prédéterminés. La Figure 6 montre qu'après l'ajustement du capuchon 22 sur le corps 21, une paroi semi-perméable 23 est appliquée sur la surface externe du corps 21 et du capuchon 22. Dans une variante de fabrication, la capsule 21 est remplie des ingrédients respectifs et une paroi semi-perméable est appliquée, sauf à l'embouchure, puis elle est coiffée du capuchon 22. Le capuchon 22, emboîté télescopiquement sur le corps 21, est alors revêtu d'une paroi semi-perméable 23. Dans l'une ou l'autre variante de fabrication, un canal 30 est pratiqué à travers la paroi semi-

perméable 23 et la paroi du capuchon 22 pour libérer l'agent 27 du dispositif 20. La Figure 7 représente le dispositif 20 en fonctionnement. Sur la Figure 7, le dispositif est représenté tel qu'il est vers la fin de la période de libération et ne comprenant qu'une paroi semi-perméable 23. Le
5 dispositif 20 fonctionne de la manière décrite ci-dessus à propos du dispositif 10.

La Figure 8 représente un autre mode de réalisation destiné à améliorer la fabrication et l'utilité du
10 dispositif d'apport. Sur la Figure 8 est représenté un corps qui, tel le corps 31, est une capsule dans un mode de réalisation préféré, et qui est muni d'un bouchon dilatable 32 inséré dans l'embouchure 33 du corps 31. Le corps peut être constitué d'une matière semi-perméable ou d'une matière
15 hydrophile. Un canal 34 est pratiqué à travers la paroi 35 du corps 31, à distance du bouchon dilatable 32, pour introduire un instrument de remplissage dans le corps 31 afin de remplir un compartiment 36. La Figure 9 représente le compartiment 36 rempli d'une composition thermosensible 37 contenant un agent utile 38. Une fois que le compartiment
20 a été rempli, le corps ou la capsule est revêtu et entouré d'une paroi semi-perméable 39. La paroi semi-perméable constitue, dans chaque mode de réalisation, un moyen pour absorber le fluide jusque dans l'élément dilatable 32 et
25 elle ferme l'embouchure 33 de manière à assurer que la dilatation du bouchon 32 s'effectuera dans un seul sens dans le compartiment 36 vers le canal 34. Dans ce mode de fabrication, un canal 34 est percé à travers la paroi semi-perméable de façon colinéaire par rapport au canal de la
30 paroi de capsule, afin de libérer l'agent 38 de la capsule. Dans un autre mode de fabrication, une paroi semi-perméable 39 est appliquée autour d'une capsule vide munie d'un bouchon dans son embouchure, un canal est percé à travers la paroi semi-perméable et la paroi de la capsule, puis le
35 compartiment de la capsule est rempli d'une composition thermosensible contenant l'agent utile.

Bien que les Figures 1 à 9 représentent divers dispositifs d'apport pouvant être réalisés conformément à l'invention, il est évident que ces dispositifs ne doivent pas être considérés comme limitant l'invention, du fait

5 que le dispositif d'apport peut revêtir une grande diversité de structures, dimensions et formes en vue de l'apport d'agents utiles au milieu d'utilisation. Par exemple, le dispositif peut être réalisé pour une utilisation orale et il peut être fait pour être utilisé comme dispositif d'ap-

10 port buccal, en implant, en glande artificielle, cervical, intra-utérin, auriculaire, nasal, dermique, vaginal, ano-rectal, sous-cutané ou chez les ruminants, par exemple dans le bonnet du bétail. Le dispositif peut également être structuré, dimensionné et conformé pour libérer un agent

15 actif dans des courants, des aquariums, des champs, des usines, des réservoirs, des installations de laboratoire, des serres chaudes, des moyens de transport, des hôpitaux, des moyens navals et militaires, des cliniques vétérinaires, des cliniques, des fermes, des parcs zoologiques, des

20 chambres de malades, des réacteurs chimiques, et autres milieux d'utilisation.

D'après la mise en pratique de la présente invention, il a maintenant été découvert de façon surprenante que le dispositif 10 et le dispositif 20 pouvaient être

25 réalisés avec une capsule présentant deux formes distinctes, classées, aux fins de la présente invention, en capsules osmotiques dures et en capsules osmotiques molles. La capsule osmotique dure se compose de deux parties, un capuchon et un corps, qui s'adaptent ensemble après que le corps, plus

30 grand, ait été rempli avec une composition d'agents appropriés prédéterminée. On réalise cette adaptation en faisant glisser ou en emboîtant télescopiquement la section de capuchon sur la section de corps, en entourant et encapsulant ainsi complètement les compositions d'agents utiles. Les

35 capsules dures sont réalisées en plongeant des moules dans

un bain contenant une solution d'une matière apte à former des parois de capsule, de façon à revêtir le moule avec la matière. Les moules sont ensuite retirés, refroidis et séchés dans un courant d'air. La capsule est ôtée du moule et ébarbée pour donner une paroi présentant un compartiment interne. Le capuchon qui coiffe télescopiquement le corps recevant la composition d'agent est réalisé d'une manière analogue. Ensuite, la capsule osmotique fermée et remplie est enrobée dans une paroi ou couche semi-perméable. La paroi semi-perméable peut être appliquée aux parties de la capsule soit avant soit après que les parties ont été réunies pour former la capsule finale. Dans un autre mode de réalisation, les capsules dures peuvent être réalisées de manière que chaque partie comporte des bagues de blocage assorties à proximité de leur extrémité ouverte et qui permettent de réunir et de bloquer ensemble le corps et le capuchon à recouvrement après remplissage avec la composition d'agent. Dans ce mode de réalisation, deux bagues de blocage assorties sont formées dans le capuchon et le corps, et ces bagues constituent un moyen de blocage pour maintenir la capsule fermement assemblée. La capsule peut être remplie manuellement avec la composition d'agent, ou bien elle peut être remplie de la composition d'agent à l'aide d'une machine. Dans son stade final de fabrication, la capsule dure est enrobée par une couche semi-perméable, perméable au passage du fluide et sensiblement imperméable au passage de l'agent utile, comme décrit ci-après.

La capsule osmotique molle, telle qu'utilisée par la présente invention, se constitue, de préférence, d'une seule pièce dans sa forme finale. En général, la capsule osmotique molle est de construction étanche et encapsule la composition d'agent utile. La capsule molle est réalisée par divers procédés comprenant le procédé à plaques, le procédé à matrices rotatives, le procédé à matrices à mouvement alternatif, et le procédé en continu. Le pro-

5 cédé à plaques utilise un jeu de moules. Une feuille chaude d'une matière préparée de formation de paroi de capsule est placée sur le moule inférieur et la composition d'agent est versée dessus. Une seconde feuille de la matière de formation de paroi est placée sur la composition d'agent et est ensuite recouverte par le moule supérieur. Le jeu de moules est placé sous une presse et une pression est appliquée, avec ou sans chauffage, pour former une capsule unitaire molle. La capsule est lavée avec un solvant pour éliminer 10 l'excès de composition d'agent de l'extérieur de la capsule, et la capsule séchée à l'air est enrobée dans une couche de matière semi-perméable.

Le procédé à matrices rotatives utilise deux pellicules continues de matière de formation de paroi de capsule qui convergent entre deux matrices rotatives et un 15 injecteur en coin. Le procédé effectue le remplissage et le scellement des capsules en deux opérations coïncidentes. Dans ce procédé, les feuilles de matière de formation de paroi de capsule sont avancées sur des rouleaux-guides, puis descendent entre l'injecteur en coin et les rouleaux 20 de matrice. La composition d'agent à encapsuler s'écoule par gravité dans une pompe volumétrique. La pompe dose la composition d'agent passant par l'injecteur en coin et allant jusqu'aux feuilles situées entre les rouleaux de matrice. La partie inférieure de l'injecteur en coin présente de petits orifices alignés avec les alvéoles des 25 rouleaux de matrice. La capsule est à peu près à moitié fermée lorsque la pression exercée par la composition d'agent pompée refoule les feuilles dans les alvéoles des matrices, dans lesquelles les capsules molles sont simultanément remplies, conformées, scellées hermétiquement et découpées à partir des feuilles de matière formatrice de paroi. Le scellement de la capsule molle est réalisé par 30 la pression mécanique des rouleaux de matrice et par le chauffage, à l'aide du coin, des feuilles de matière formatrice de paroi. Après fabrication, les capsules remplies 35

de la composition d'agent sont séchées en présence d'air forcé, et une couche semi-perméable y est appliquée par les procédés décrits ci-après.

Le procédé à matrices à mouvement alternatif
5 produit des capsules molles en faisant avancer deux pellicules de matière formatrice de paroi de capsule entre des matrices verticales. Les matrices, à mesure qu'elles s'ouvrent et se ferment, agissent comme une plaque verticale continue en formant, rangée après rangée, des alvéoles sur
10 la pellicule. Les alvéoles sont remplis de la composition d'agent et, à mesure que les alvéoles passent entre les matrices, ils sont scellés, conformés et découpés à partir de la pellicule mobile sous forme de capsules remplies de la composition d'agent. Une couche semi-perméable y est
15 appliquée pour former le dispositif d'apport osmotique à capsule molle. Le procédé en continu est un système de fabrication qui utilise également des matrices rotatives, avec la particularité supplémentaire que ce procédé permet de remplir avec succès une capsule molle avec un agent
20 actif sous forme de poudre sèche, en plus de la possibilité d'encapsuler des liquides. La capsule molle remplie issue du procédé en continu est enrobée dans une matière polymérique semi-perméable pour former la capsule osmotique molle.

25 Le dispositif d'apport de la présente invention peut être muni d'une paroi constituée d'une matière semi-perméable qui n'affecte pas nuisiblement un hôte ou animal, qui est perméable au passage d'un fluide externe du type aqueux, par exemple l'eau et les fluides biologiques, tout
30 en restant essentiellement imperméable au passage d'agents, y compris de médicaments, et qui conserve son intégrité en présence d'une composition thermotropique thermosensible, c'est-à-dire ne fond pas ni ne s'érode en sa présence. Les matières sélectivement semi-perméables constituant la
35 paroi extérieure sont sensiblement insolubles dans les fluides, elles sont atoxiques et ne sont pas érodables.

Des matières représentatives destinées à constituer la paroi semi-perméable comprennent les homopolymères semi-perméables, les copolymères semi-perméables, etc. Dans un premier mode de réalisation, des exemples de matières typiques comprennent les esters cellulosiques, les mono-
5 esters cellulosiques, les diesters cellulosiques, les triesters cellulosiques, les éthers cellulosiques, les ester-éthers cellulosiques, et leurs mélanges. Ces polymères cellulosiques présentent un degré de substitution, D.S.,
10 sur leur motif d'anhydroglucose allant de plus de 0 jusqu'à 3 inclusivement. Par "degré de substitution" on entend le nombre moyen de groupes hydroxyle initialement présents sur le motif d'anhydroglucose qui sont remplacés par un groupe substituant, ou transformés en un autre groupe.
15 Le motif d'anhydroglucose peut être partiellement ou totalement substitué par des groupes tels que des groupes acyle, alcancyle, aroyle, alkyle, alcényle, alcoxy, halogène, carboalkyle, alkylcarbamate, alkylcarbonate, alkylsulfonate, alkylsulfamate et des groupes analogues de formation de
20 polymère semi-perméable.

Les matières semi-perméables sont typiquement des éléments choisis dans la classe consistant en l'acylate de cellulose, le diacylate de cellulose, le triacylate de cellulose, l'acétate de cellulose, le diacétate de cellulose,
25 le triacétate de cellulose, les mono-, di- et trialcanylates, mono-, di- et trialcénylates, mono-, di- et triaroylates de cellulose, etc. Des exemples de polymères comprennent l'acétate de cellulose ayant un D.S. de 1,8 à 2,3 et une teneur en groupes acétyl de 32 à 39,9 % ; le diacétate de cellulose ayant un D.S. de 1 à 2 et une teneur en groupes
30 acétyl de 21 à 35 % ; le triacétate de cellulose ayant un D.S. de 2 à 3 et une teneur en groupes acétyl de 34 à 44,8 %, etc. Des polymères cellulosiques plus spécifiques comprennent le propionate de cellulose ayant un D.S. de 1,8 et une
35 teneur en groupes propionyle de 38,5 % ; l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyl de

1,5 à 7 % et une teneur en groupes propionyle de 39 à 42 % ;
l'acétate-propionate de cellulose ayant une teneur en grou-
pes acétyl de 2,5 à 3 %, une teneur moyenne en groupes
propionyle de 39,2 à 45 % et une teneur en groupes hydro-
5 xyle de 2,8 à 5,4 % ; l'acétate-butyrate de cellulose ayant
un D.S. de 1,8, une teneur en groupes acétyl de 13 à 15 %,
et une teneur en groupes butyryl de 34 à 39 % ; l'acétate-
butyrate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyl
de 2 à 29,5 %, une teneur en groupes butyryl de 17 à 53 %
10 et une teneur en groupes hydroxyle de 0,5 à 4,7 % ; les
triacylates de cellulose ayant un D.S. de 2,9 à 3, par
exemple le trivalérate de cellulose, le trilaurate de cel-
lulose, le tripalmitate de cellulose, le trioctanoate de
cellulose et le tripropionate de cellulose ; les diesters
15 cellulosiques ayant un D.S. de 2,2 à 2,6, par exemple le
disuccinate de cellulose, le dipalmitate de cellulose, le
dioctanoate de cellulose, le dicaprylate de cellulose, etc. ;
des esters cellulosiques mixtes tels que l'acétate-valérate
de cellulose, l'acétate-succinate de cellulose, le propio-
20 nate-succinate de cellulose, l'acétate-octanoate de cellu-
lose, le valérate-palmitate de cellulose, l'acétate-hepto-
nate de cellulose, etc. Des polymères semi-perméables sont
connus d'après le brevet des E.U.A. N° 4 077 407 et on peut
les produire par les modes opératoires décrits dans Encyclo-
25 pedia of Polymer Science and Technology, Vol. 3, pages 325
à 354, 1964, édité par Interscience Publishers, Inc.,
New York.

D'autres polymères semi-perméables comprennent
l'acétaldéhyde-acétate de diméthylcellulose ; l'acétate-
30 éthylcarbamate de cellulose ; l'acétate-méthylcarbamate de
cellulose ; le diméthylamino-acétate de cellulose ; les
polyamides semi-perméables ; les polyuréthanes semi-per-
méables ; les polysulfanes semi-perméables ; les polysty-
rènes sulfonés semi-perméables, des polymères réticulés
35 sélectivement semi-perméables formés par coprécipitation
d'un polyanion et d'un polycation, comme décrit dans les

brevets des E.U.A. N° 3 173 876 ; 3 276 586 ; 3 541 005 ;
3 541 006 et 3 546 142 ; les caoutchoucs siliconés sélec-
tivement semi-perméables ; les polymères semi-perméables
tels que décrits par Loeb et Sourirajan dans le brevet des
5 E.U.A. N° 3 133 132 ; les dérivés de polystyrène semi-
perméables ; le poly(styrènesulfonate de sodium) semi-
perméable ; le chlorure de poly(vinylbenzyltriméthyl)-
ammonium semi-perméable ; le polymère semi-perméable ayant
une perméabilité au fluide de 10^{-1} à 10^{-7} cm³.25μm/cm²h.bar
10 exprimée par bar de différence de pression hydro-
statique ou osmotique en travers d'une paroi semi-perméable.
Ces polymères sont connus en pratique d'après les brevets
des E.U.A. N° 3 845 770 ; 3 916 899 et 4 160 020 et Hand-
book of Common Polymers, de J.R. Scott et W.J. Roff, 1971,
15 édité par CRC Press, Cleveland, Ohio.

Les matières utilisées pour former l'élément ou
couche interne et le bouchon, gonflables et dilatables, sont
des substances polymériques pures, et des substances poly-
mériques en mélange avec des agents osmotiques qui inter-
20 agissent avec l'eau ou un fluide biologique, absorbent le
fluide et gonflent ou se dilatent jusqu'à un état d'équi-
libre. Le polymère présente la capacité de retenir une
fraction importante du fluide absorbé dans la structure
moléculaire polymérique. Les polymères sont, dans un mode
25 de réalisation préféré, des gels polymères qui peuvent
gonfler ou se dilater à un très haut degré, généralement
de 2 à 50 fois en volume. Les polymères hydrophiles gon-
flables, également connus en tant qu'osmopolymères, peuvent
être non réticulés ou légèrement réticulés. Les réticula-
30 tions peuvent être des liaisons covalentes ou ioniques, le
polymère ayant la capacité de gonfler en présence de fluide
et, lorsqu'il est réticulé, il ne se dissout pas dans le
fluide. Le polymère peut être d'origine végétale, animale
ou synthétique. Les matières polymériques utiles aux pré-
35 sentes fins comprennent le poly(méthacrylate d'hydroxy-
alkyle) ayant un poids moléculaire compris entre 5000 et

5 000 000 ; la poly(vinylpyrrolidone) ayant un poids moléculaire compris entre 10 000 et 360 000 ; les hydrogels anioniques et cationiques ; les complexes de polyélectrolytes ; l'alcool polyvinylique ayant une faible teneur en
 5 acétate résiduel ; un mélange gonflable de gélose et de carboxyméthylcellulose ; une composition gonflable comprenant de la méthylcellulose en mélange avec une gélose faiblement réticulée ; un copolymère gonflable à l'eau produit par dispersion d'un copolymère finement divisé d'anhydride
 10 maléique et de styrène, d'éthylène, de propylène ou d'isobutylène ; un polymère gonflable à l'eau de N-vinyl-lactames ; etc.

D'autres polymères gélifiables absorbant et retenant les fluides, utiles pour constituer l'élément de poussée
 15 dilatable hydrophile, comprennent la pectine ayant un poids moléculaire compris entre 30 000 et 300 000 ; les polysaccharides tels que la gélose, la gomme arabique, la gomme de karaya, la gomme adragante, les algines et la gomme guar ; le polymère carboxylique acide Carbopol[®] et ses sels ;
 20 des polyacrylamides ; des polymères d'indène et d'anhydride maléique gonflables à l'eau ; l'acide polyacrylique Goodrite[®] ayant un poids moléculaire de 80 000 à 200 000 ; des polymères de type poly(oxyde d'éthylène) Polyox[®] ayant un poids moléculaire de 100 000 à 5 000 000 et plus ; des
 25 copolymères greffés d'amidon ; des polymères d'échange de polyanions et de polycations ; des copolymères amidon-polyacrylonitrile ; des polymères acryliques Aqua-Keep[®] ayant une absorbabilité de l'eau d'environ 400 fois son poids initial ; des diesters de polyglucane ; un mélange d'alcool
 30 polyvinylique réticulé et de poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) ; la zéine disponible sous forme de prolamine ; le poly-(éthylène-glycol) ayant un poids moléculaire de 4000 à 100 000 ; etc. Dans un mode de réalisation préféré, la paroi dilatable est formée à partir de polymères et de
 35 compositions polymériques qui sont thermoformables. Des exemples représentatifs de polymères doués de propriétés

hydrophiles sont connus d'après les brevets des E.U.A. N° 3 865 108 ; 4 002 173 ; 4 207 893 ; 4 327 725, et Handbook of Common Polymers, de Scott et Roff, édité par Cleveland Rubber Company, Cleveland, Ohio.

- 5 Le composé à action osmotique qui peut être utilisé pur ou en mélange homogène ou hétérogène avec le polymère gonflable pour constituer un élément de poussée est un soluté à action osmotique qui est soluble dans le fluide absorbé dans le polymère gonflable et donne lieu à un gradient de pression osmotique à travers la paroi semi-perméable vis-à-vis d'un fluide externe. Les composés à action osmotique sont également connus en tant qu'osmagents. Les osmagents à action osmotiques utiles aux présentes fins comprennent des composés solides choisis dans la classe
- 10 consistant en le sulfate de magnésium, le chlorure de magnésium, le chlorure de sodium, le chlorure de lithium, le sulfate de potassium, le sulfate de sodium, le mannitol, l'urée, le sorbitol, l'inositol, le saccharose, le glucose, etc. La pression osmotique en bars, des osmagents convenant à l'invention est supérieure à zéro bar, et elle va généralement de zéro bar à 500 bars ou davantage.

- Le polymère dilatable gonflable, en plus qu'il constitue un moyen d'actionnement pour la libération d'un agent utile à partir du dispositif d'apport, sert en outre
- 25 de matrice de support pour un soluté à action osmotique. Le soluté osmotique peut être mélangé de façon homogène ou hétérogène avec le polymère pour donner la paroi dilatable ou la poche dilatable souhaitée. La composition comprend, dans un mode de réalisation actuellement préféré, (a) au moins un polymère et au moins un soluté osmotique, ou (b)
- 30 au moins un soluté osmotique solide. En général, une composition comprendra environ 20 % à 90 % en poids de polymère et 80 % à 10 % en poids de soluté osmotique, une composition actuellement préférée comprenant 35 % à 75 % en
- 35 poids de polymère et 65 % à 25 % en poids de soluté osmotique.

Le terme "thermosensible" tel qu'employé aux fins de la présente invention, englobe les compositions thermostoplastiques susceptibles de se ramollir ou de devenir libérables en réponse à un apport de chaleur, et de durcir de nouveau lorsqu'elles refroidissent. Ce terme englobe également les compositions thermotropiques susceptibles de subir un changement en réponse à une application d'énergie en gradient. Elles sont sensibles à la température par leur réponse à l'application ou au retrait d'énergie. Le terme "thermosensible" tel qu'employé aux fins de la présente invention désigne, dans un mode de réalisation préféré, la propriété physico-chimique d'un véhicule d'agent selon laquelle il présente les propriétés d'un solide ou analogue de solide à des températures allant jusqu'à 33°C et devient fluide, semi-solide ou visqueux lorsqu'il est perturbé par la chaleur à des températures dépassant 32°C, ordinairement situées dans la plage de 32 à 40°C. Le support thermosensible est sensible à la chaleur et il présente la propriété de fondre, se dissoudre, subir une dissolution, se ramollir, ou se liquéfier aux températures élevées, en formant ainsi une composition pouvant être libérée, ce qui permet au dispositif d'apport de délivrer le véhicule thermosensible contenant l'agent utile en mélange homogène ou hétérogène. Le véhicule thermosensible peut être lipophile, hydrophile ou hydrophobe. Une autre propriété importante du véhicule est son aptitude à maintenir la stabilité de l'agent qu'il renferme, pendant le stockage et pendant la libération de l'agent. Des compositions thermosensibles représentatives, avec leurs points de fusion, sont les suivantes :

Beurre de cacao, 32-34°C ; beurre de cacao et 2 % de cire d'abeilles, 35-37°C ; monostéarate et distéarate de propylène-glycol, 32-35°C ; huiles hydrogénées telles que de l'huile végétale hydrogénée, 36-37,5°C ; 80 % d'huile végétale hydrogénée et 20 % de monopalmitate de sorbitanne, 39-39,5°C ; 80 % d'huile végétale hydrogénée et 20 % de Polysorbate 60, 36-37°C ; 77,5 % d'huile végétale hydrogénée

20 % de trioléate de sorbitanne et 2,5 % de cire d'abeilles, 35-36°C ; 72,5 % d'huile végétale hydrogénée, 20 % de trioléate de sorbitanne, 2,5 % de cire d'abeilles et 5,0 % d'eau distillée, 37-38°C ; mono-, di- et triglycérides

5 d'acides ayant 8 à 22 atomes de carbone, comprenant des acides saturés et insaturés tels que les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique et arachidonique ; triglycérides d'acides gras saturés avec des mono- et di-

10 glycérides, 34-35,5°C ; mono- et distéarates de propylène-glycol, 33-34°C ; huile de graine de cotonnier partiellement hydrogénée, 35-39°C ; un polymère séquencé de polyoxyalkylène et de propylène-glycol ; des polymères séquencés comprenant de l'oxyde de 1,2-butylène auquel est ajouté de

15 l'oxyde d'éthylène ; des copolymères séquencés d'oxyde de propylène et d'oxyde d'éthylène ; des alcools gras et graisses durcis, 33-36°C ; hexadiénol et monostéarate de glycéryl-triéthanolamine-lanoline hydratée, 38°C ; mélanges eutectiques de mono-, di- et triglycérides, 35-39°C ; Witepsol[®] N° 15, triglycéride d'acide gras végétal avec

20 des monoglycérides, 33,5-35,5°C ; Witepsol[®] H32 exempt de groupes hydroxyle, 31-33°C ; Witepsol[®] W25 ayant un indice de saponification de 225-240 et un point de fusion de 33,5-35,5°C ; Witepsol[®] E75 ayant un indice de saponification de 220-230 et un point de fusion de 37-39°C ; un polyalkylène-glycol tel que le polyéthylène-glycol 1000, un polymère

25 linéaire d'oxyde d'éthylène, 38-41°C ; polyéthylène-glycol 1500 fondant à 38-41°C ; monostéarate de polyéthylène-glycol, 39-42,5°C ; 33 % de polyéthylène-glycol 1500, 47 % de polyéthylène-glycol 6000 et 20 % d'eau distillée, 39-41°C ;

30 30 % de polyéthylène-glycol 1500, 40 % de polyéthylène-glycol 4000 et 30 % de polyéthylène-glycol 400, 33-38°C ; un mélange de mono-, di- et triglycérides d'acides gras saturés ayant 11 à 17 atomes de carbone, 33-35°C ; etc.

La composition thermosensible constitue un moyen pour

35 stocker un agent utile dans une composition solide à une température de 20-33°C, pour maintenir une limite non

miscible à l'interface de la composition gonflante, et pour libérer l'agent sous forme d'une composition pouvant s'écouler à une température supérieure à 33°C, et de préférence située dans la plage de 33 à 40°C. La composition
5 thermosensible, lorsqu'elle est libérée dans un milieu biologique, est facilement excrétée, métabolisée, assimilée, etc., pour une utilisation efficace de l'agent utile.

Les matières utilisées pour former la capsule sont les matières disponibles dans le commerce comprenant
10 de la gélatine, la gélatine ayant une viscosité de 1,5 à 3 mPa.s et une résistance Bloom allant jusqu'à 150 grammes ; la gélatine ayant un degré Bloom de 160 à 250 ; une composition comprenant de la gélatine, de la glycérine, de l'eau et du bioxyde de titane ; une composition comprenant
15 de la gélatine, de l'érythrosine, de l'oxyde de fer et du bioxyde de titane ; une composition comprenant de la gélatine, de la glycérine, du sorbitol, du sorbate de potassium et du bioxyde de titane ; une composition comprenant de la gélatine, de la gomme arabique, de la glycérine et
20 de l'eau ; etc.

L'expression "agent utile", telle qu'employée ici, désigne toute composition, formulation, mélange ou composé qui peut être apporté afin de produire un effet
25 bénéfique et utile prédéterminé. Les agents utiles comprennent les algicides, antioxydants, purificateurs d'air, biocides, catalyseurs, réactifs chimiques, cosmétiques, médicaments, désinfectants, fongicides, aliments, inhibiteurs de fertilité, activateurs de fertilité, adjuvants alimentaires, agents de fermentation, germicides, insecti-
30 cides, atténuateurs de microorganismes, nutriments, activateurs de croissance des végétaux, inhibiteurs de croissance des végétaux, conservateurs, surfactifs, agents de stérilisation, stérilisants sexuels, vitamines, et autres compositions qui sont utiles au milieu, à l'environnement,
35 aux habitats et aux animaux. L'agent peut être insoluble à très soluble dans la matière sensible à la température logée dans le dispositif d'apport.

Dans la description et les revendications annexées, le terme "médicament" englobe toute substance à action physiologique ou pharmacologique qui produit un effet local ou systémique chez les animaux, y compris les mammifères à sang chaud, les êtres humains et les primates, les oiseaux, les poissons, les animaux domestiques, de sport et de ferme, les animaux de laboratoire, et les animaux de parcs zoologiques. Le terme "physiologique", tel qu'employé ici, se rapporte à l'administration d'un médicament visant à produire des taux et fonctions normaux. Le terme "pharmacologique" marque des variations de réponse aux quantités de médicament administrées à l'hôte. Stedman's Medical Dictionary, 1966, édité par Williams et Wilkins, Baltimore, Maryland. Les médicaments actifs qui peuvent être délivrés comprennent, sans limitations, des médicaments minéraux et organiques, des médicaments sous forme solide, des médicaments sous forme d'huile, des médicaments qui agissent sur le système nerveux, des dépresseurs, hypnotiques, sédatifs, stimulants psychiques, tranquillisants, anti-convulsifs, relaxants musculaires, anti-parkinsoniens, analgésiques, anti-inflammatoires, anti-malariens, agents hormonaux, contraceptifs, sympathomimétiques, diurétiques, anti-parasitaires, néoplastiques, hypoglycémiantes, agents ophtalmiques, électrolytes, agents diagnostiques et médicaments cardiovasculaires. La quantité d'agent présente dans le dispositif peut être de 0,05 ng à 20 g ou plus. Pour des applications médicales, le dispositif peut contenir diverses quantités, par exemple 25 ng, 1 mg, 5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1,5 g, etc. Le dispositif peut être utilisé une, deux ou trois fois par jour ; il peut être utilisé deux fois par semaine, etc.

La composition formatrice de paroi semi-perméable peut être appliquée en agencement laminaire à la surface de la capsule par moulage, formage, atomisation à l'air, immersion ou enduction au pinceau avec une composition formatrice de paroi semi-perméable. D'autres techniques

qui peuvent être mises en oeuvre pour appliquer la paroi semi-perméable sont le procédé d'enrobage en lit d'air fluidisé et les procédés d'enrobage à turbine. Le procédé à lit d'air fluidisé consiste à mettre en suspension et à
5 secouer les capsules dans un courant d'air et une composition formatrice de paroi semi-perméable jusqu'à ce que la paroi entoure et enrobe les capsules. Ce processus peut être répété avec une autre composition formatrice de paroi semi-perméable de façon à former une paroi semi-perméable stratifiée. Le procédé à lit d'air fluidisé est décrit dans
10 le brevet des E.U.A. N° 2 799 241 ; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pages 451 à 459, 1979 ; et ibid, Vol. 49, pages 82 à 84, 1960. D'autres techniques classiques de fabrication sont décrites dans Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46,
15 pages 62 à 70, 1969 ; et dans Pharmaceutical Sciences, de Remington, 14ème Edition, pages 1626 à 1678, 1970, édité par Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvanie.

Des exemples de solvants convenant pour la fabrication de la paroi semi-perméable comprennent les solvants
20 minéraux et organiques inertes qui ne nuisent pas aux matières, à la paroi de la capsule, à l'agent utile, à la composition thermosensible, à l'élément dilatable, ni au dispositif final. Les solvants comprennent, en gros, les éléments choisis dans la classe consistant en solvants
25 aqueux, alcools, cétones, esters, éthers, hydrocarbures aliphatiques, solvants halogénés, solvants cycloaliphatiques, aromatiques, hétérocycliques, et leurs mélanges. Des exemples de solvants comprennent l'acétone, le diacétone-alcool, le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'alcool
30 butylique, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de n-butyle, la méthyl-isobutyl-cétone, la méthyl-propyl-cétone, le n-hexane, le n-heptane, l'éther monoéthylique de l'éthylène-glycol, l'acétate monoéthylique de l'éthylène-glycol, le dichlorure
35 de méthylène, le dichlorure d'éthylène, le dichlorure de propylène, le tétrachlorure de carbone, le nitroéthane,

le nitropropane, le tétrachloréthane, l'éther d'éthyle, l'éther d'isopropyle, le cyclohexane, le cyclooctane, le benzène, le toluène, le naphta, le 1,4-dioxanne, le tétrahydrofuranne, le diglyme, l'eau, et leurs mélanges tels
5 que acétone et eau, acétone et méthanol, acétone et alcool éthylique, dichlorure de méthylène et méthanol, et dichlorure d'éthylène et méthanol. En général, pour les présentes fins, la paroi semi-perméable est appliquée à une température inférieure de quelques degrés au point de fusion de
10 la composition thermosensible. Ou alors, la composition thermoplastique peut être chargée dans le dispositif après application de la paroi semi-perméable.

Le terme "orifice" ou "canal", tel qu'employé ici, englobe des moyens et systèmes ménagés dans la paroi
15 et convenant pour libérer une composition d'agent utile hors du dispositif. L'orifice peut être formé par forage mécanique ou au laser, ou par érosion d'un élément érodable de la paroi, par exemple un bouchon de gélatine. L'orifice peut être un polymère inséré dans la paroi semi-perméable,
20 lequel polymère est un polymère poreux et présente au moins un pore, ou bien il s'agit d'un polymère microporeux qui présente au moins un micropore. Une description détaillée des orifices et des dimensions maximales et minimales préférées pour un orifice se trouve dans les brevets des E.U.A.
25 N° 3 845 770 et 3 916 899.

Les exemples suivants sont simplement destinés à illustrer la présente invention et ils ne doivent en aucune façon être considérés comme limitatifs du cadre de l'invention, à mesure que ces exemples et d'autres qui
30 leur sont équivalents deviendront plus clairs pour les spécialistes au vu de la présente description, des dessins et des revendications annexées.

EXEMPLE 1

On prépare un dispositif d'apport de la façon
35 suivante : Tout d'abord, on dispose le corps d'une capsule

à deux parties en sorte que son embouchure soit tournée vers le haut et on charge l'extrémité hémisphérique de la capsule avec une composition dilatable-gonflable. La composition comprend 30 % en poids de chlorure de sodium et
5 70 % en poids de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 3 000 000. On mélange les ingrédients dilatables de formation dans un mélangeur du commerce pendant 20 minutes en chauffant pour obtenir une composition homogène. On introduit la composition chauffée dans l'extrémité
10 hémisphérique de la capsule pour former une couche qui occupe environ le quart de la capsule. Ensuite, on coiffe le corps de la capsule avec le capuchon de la capsule et perce un orifice de remplissage à travers le capuchon pour établir une communication avec le compartiment de la capsule
15 assemblée. Puis, on introduit une composition thermosensible de médicament dans le compartiment de la capsule par l'orifice de remplissage de façon à remplir le compartiment. Enfin, on applique une paroi semi-perméable autour de la capsule assemblée et perce un canal de sortie à travers
20 la paroi semi-perméable en sorte qu'il communique avec l'orifice de remplissage pour que la composition de médicament puisse être libérée du dispositif.

EXEMPLE 2

On prépare un dispositif d'apport de la façon
25 suivante : Tout d'abord, on dispose le corps d'une capsule à deux parties en sorte que son embouchure soit tournée vers le haut et on charge l'extrémité hémisphérique arrondie de la capsule avec une couche de 500 mg de Cyanamer[®], un hydrogel ayant un poids moléculaire d'environ 200 000.
30 Ensuite, on coiffe le corps de la capsule avec le capuchon de la capsule. Puis, on forme une paroi semi-perméable autour de la capsule assemblée. On forme la paroi semi-perméable en mélangeant 85 g d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétylène de 39,8 % avec 200 ml de
35 chlorure de méthylène et 200 ml de méthanol, et en enrobant par pulvérisation la capsule assemblée dans un appareil

à lit d'air fluidisé jusqu'à ce qu'une paroi semi-perméable de 0,25 mm d'épaisseur entoure la capsule. On sèche la capsule et perce au laser un canal de 1,0 mm communiquant avec le compartiment de la capsule à travers la paroi semi-perméable et la paroi de la capsule. Ensuite, on chauffe et liquéfie un mélange eutectique thermosensible constitué de 77 % de graisse neutre dont le point de fusion est 35-37°C et de 19,5 % de paraffine dont le point de fusion est 52°C, et on y ajoute 3,5 % d'acide acétylsalicylique. On fait ensuite refroidir le mélange chauffé jusqu'à environ 40°C, on l'injecte par le canal dans le compartiment de la capsule, et on fait refroidir le dispositif jusqu'à la température ambiante.

EXEMPLE 3

On prépare comme suit un dispositif destiné à apporter un agent utile à un animal à sang chaud : On remplit un moule dont la forme et la structure correspondent à l'embouchure et au diamètre interne du corps d'une capsule avec une composition de formation dilatable comprenant 30 parties de monométhacrylate d'éthylène-glycol, 0,12 partie de diméthacrylate d'éthylène-glycol et 10 parties d'une solution aqueuse à 0,13 % de disulfate de sodium dans de l'éthanol aqueux. La composition polymérise à 30°C et, 20 minutes après l'équilibre à la température ambiante, on retire la phase solide du moule. On place ensuite la couche dilatable solide dans l'embouchure de la capsule, de façon à ménager un compartiment interne pour le médicament dans l'espace compris entre l'extrémité hémisphérique arrondie de la capsule et la surface interne de la couche de polymère dilatable. On perce ensuite dans l'extrémité hémisphérique un orifice de remplissage-sortie reliant l'extérieur de la capsule et le compartiment interne. On peut remplir à ce moment le compartiment avec une composition de médicament thermosensible, ou bien on peut éventuellement le remplir plus tard.

Par exemple, on peut remplir le compartiment

avec une composition fondue comprenant 2,5 % de phénobarbital, 20,5 % de glycérogélatine et 77 % de beurre de cacao, un glycéride d'acides stéarique, palmitique et laurique, pour former, par refroidissement jusqu'à la température
5 ambiante, la composition thermosensible superposée à la couche dilatable. On ferme ensuite le corps de la capsule en faisant glisser le capuchon par-dessus l'embouchure de la capsule.

On prépare ensuite une solution à 15 % en poids
10 d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyl de 39,8 %, et on enrobe la capsule totalement assemblée d'une paroi semi-perméable en la plongeant dans la solution à 15 reprises, la première fois pendant 10 secondes, puis pendant 1 minute à chaque immersion, avec une période de
15 séchage intermédiaire de 5 minutes. Après le traitement par immersion, on fait sécher les dispositifs à une température ambiante d'environ 22°C pendant 10 jours. Ce mode opératoire permet d'appliquer une paroi semi-perméable d'environ 2 mm. On perce au laser à travers la paroi semi-
20 perméable un canal qui relie l'extérieur du dispositif à l'orifice de remplissage-sortie et à la couche thermosensible.

EXEMPLE 4

On fabrique comme suit un dispositif d'apport destiné à délivrer une composition d'agent utile : Tout
25 d'abord, on remplit l'extrémité hémisphérique d'une capsule de gélatine avec 3,25 g d'une composition fondue consistant essentiellement en 30 % de chlorure de sodium et 70 % d'oxyde de polyéthylène, qualité pour coagulant. Ensuite, on plonge dans l'eau sur deux millimètres le capuchon de
30 la capsule, puis on fait glisser le capuchon par-dessus l'embouchure pour recouvrir le corps de la capsule. Sous l'action de l'eau, le capuchon et le corps de la capsule se lient fermement. Ensuite, on perce un orifice de sortie de 1,3 mm à travers l'extrémité du capuchon de la
35 capsule de gélatine assemblée. On introduit ensuite 9,9 g d'une composition thermosensible de médicament consistant

en une suspension à 15 % de théophylline avec 8 % de Cabosil[®] anhydre dans du distéarate de polyéthylène-glycol 400, à travers l'orifice réservé au médicament dans le compartiment à médicament de la capsule à 50°C, pour former
5 une couche en contact intime avec le bouchon dilatable situé à l'extrémité hémisphérique de la capsule. La composition thermosensible de médicament vient de plus au contact de la paroi interne de la capsule de gélatine. Ensuite, on enrobe la capsule assemblée dosée avec une paroi d'acétate-butyrate de cellulose contenant 10 % de polyéthylène-glycol 400.
10 La paroi semi-perméable est appliquée au moyen d'une turbine d'enrobage à grande vitesse. Le solvant utilisé pour la formation de la paroi est essentiellement un mélange de 95 parties en poids de chlorure de méthylène et 5 parties en poids de méthanol. Il est appliqué à la surface externe
15 de la capsule une paroi de l'acétate-butyrate de cellulose ayant une épaisseur de 0,03 mm. La Figure 10 montre la vitesse de libération en microgrammes par heures à 37°C.

Une application de l'invention concerne une méthode d'administration d'un médicament utile à une vitesse
20 réglée à la voie vaginale ou ano-rectale d'un animal à sang chaud, laquelle méthode comprend les étapes de : (A) introduction dans la voie d'un dispositif d'apport comportant : (1) une paroi extérieure constituée d'une composition polymérique semi-perméable, perméable au passage d'un fluide
25 et sensiblement imperméable au passage d'un médicament ; cette paroi entourant (2) une capsule contenant une couche d'une composition d'agent utile située dans le compartiment constituée d'une quantité posologique unitaire de médicament, pour réaliser un programme thérapeutique, dans un
30 véhicule thermosensible qui fond à la température et constitue un moyen pour transporter le médicament hors du dispositif ; (3) une couche d'un hydrogel dilatable situé dans la capsule, ladite couche étant en contact avec la composition thermosensible de médicament ; et (4) un orifice
35 qui traverse la paroi extérieure et la paroi de la capsule

quicommunique avec la composition thermosensible de médicament ; (B) absorption du fluide à travers la paroi semi-perméable à une vitesse déterminée par la perméabilité de la paroi semi-perméable et par le gradient de pression osmotique à travers la paroi semi-perméable, entraînant la dilatation et le gonflement de la couche d'hydrogel ; (C) fusion de la composition de médicament jusqu'à formation d'une composition apte à l'écoulement ; et (D) libération de la composition de médicament utile du compartiment par la dilatation continue de la couche contre la composition fondue, par laquelle la composition est délivrée dans la voie en passant par l'orifice à une vitesse réglée et en une quantité à action thérapeutique de façon à produire l'effet médical désiré au cours d'une période prolongée de 1 heure à plusieurs mois, de préférence de 1 heure à 24 heures. Un exemple de médicament pouvant être délivré par utilisation du dispositif d'apport est un oestrogène conjugué délivré dans une composition comprenant 0,875 mg d'oestrogènes conjugués dans une base thermosensible.

Bien que la description qui précède concerne des modes de réalisation préférés de l'invention, il est évident que des variantes et modifications peuvent y être apportées conformément aux principes inventifs décrits, sans sortir du cadre de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile à un milieu d'utilisation, caractérisé en ce qu'il comprend :

5 (a) une capsule (13) ayant un compartiment interne (14 , 26,36);

(b) une composition (16, 28, 37) thermosensible d'agent utile (15, 27, 38) qui est à l'état solide jusqu'à 32°C et fond à une température supérieure à 32°C dans le compartiment
10 de la capsule ;

(c) une composition hydrophile (17, 29, 32) qui constitue un moyen pour absorber un fluide et gonfler dans le compartiment, ladite composition hydrophile étant en contact avec la composition thermosensible ;

15 (d) une paroi (12, 23, 39) entourant la capsule, la paroi étant constituée au moins en partie d'une composition semi-perméable qui est perméable au passage du fluide et sensiblement imperméable au passage de l'agent utile ; et

(e) un canal (18, 30, 34) traversant la paroi et communiquant avec la composition thermosensible d'agent utile
20 pour libérer l'agent du dispositif en un certain temps.

2. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que la capsule comprend
25 un corps (21) et un capuchon (22) adapté emboîté télescopiquement pour définir le compartiment (26).

3. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que la capsule est une
30 capsule (31) en une seule pièce ayant un compartiment interne (36).

4. Dispositif pour l'apport d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition hydrophile comprend un hydrogel et un soluté à action osmotique.
35

5. Dispositif pour l'apport d'une composition thermosensible d'agent selon la revendication 1, caractérisé en

ce que la composition hydrophile comprend de l'oxyde de polyéthylène, de l'acide polyacrylique et ses sels, du polyéthylène-glycol et, éventuellement, un soluté à action osmotique.

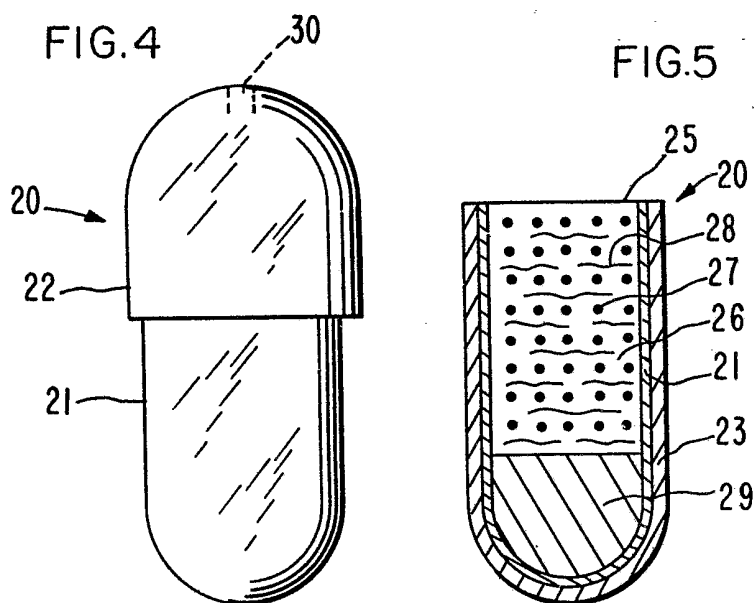
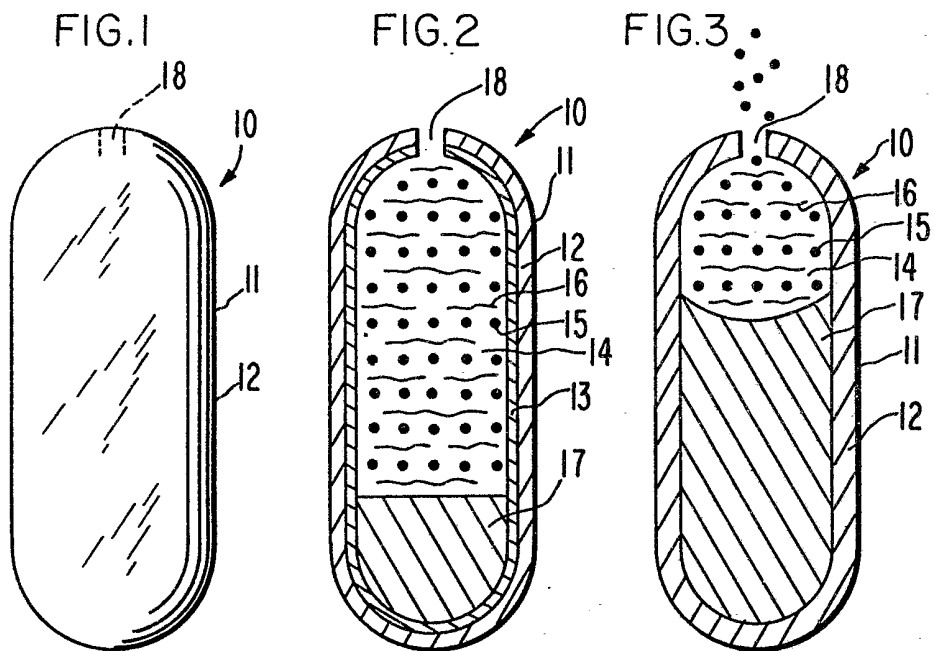
5 6. Dispositif pour l'apport d'une composition thermosensible d'agent selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition de paroi semi-perméable est consitutée d'un élément choisi dans la classe consistant en les esters
10 cellulose, les diesters de cellulose, les éthers de cellulose, les ester-éthers de cellulose, les acylates de cellulose, les diacylates de cellulose, les triacylates de cellulose, l'acétate de cellulose, le diacétate de cellulose, le triacétate de cellulose et l'acétate-butyrate de cellulose.

15 7. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que la composition thermosensible comprend un élément choisi dans la classe consistant en les esters de glycérol d'acides gras saturés, le
20 polyéthylène-glycol, les copolymères séquencés d'oxyde de butylène et d'oxyde de propylène, les polymères séquencés d'oxyde de propylène et d'oxyde d'éthylène, et les polymères séquencés de polyoxyalkylène et propylène-glycol.

25 8. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que le compartiment loge une couche de composition thermosensible d'agent utile.

30 9. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'une composition thermosensible d'agent utile selon la revendication 1, caractérisé en ce que le compartiment loge une couche de la composition hydrophile.

35 10. Dispositif pour l'apport à une vitesse réglée d'un agent utile à un milieu biologique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la capsule est une capsule de gélatine.



2/3

FIG.6

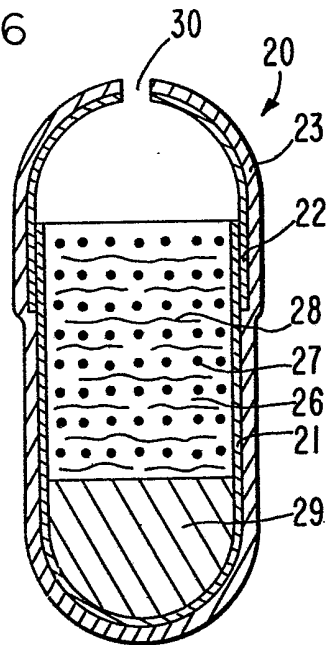


FIG.7

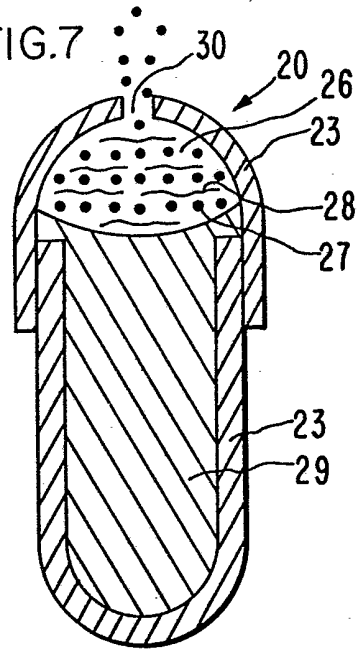


FIG.8

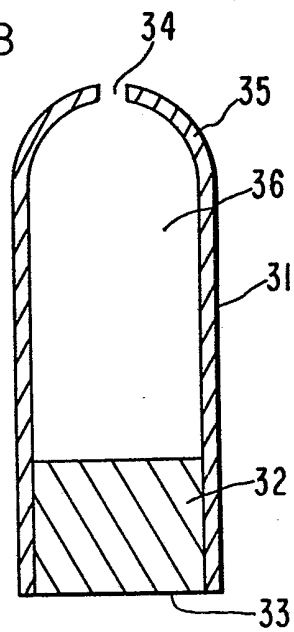
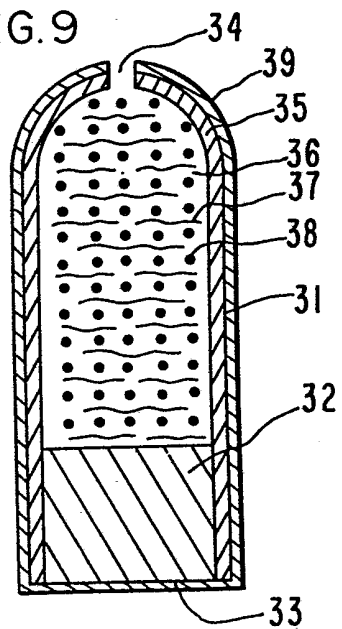


FIG.9



3/3

