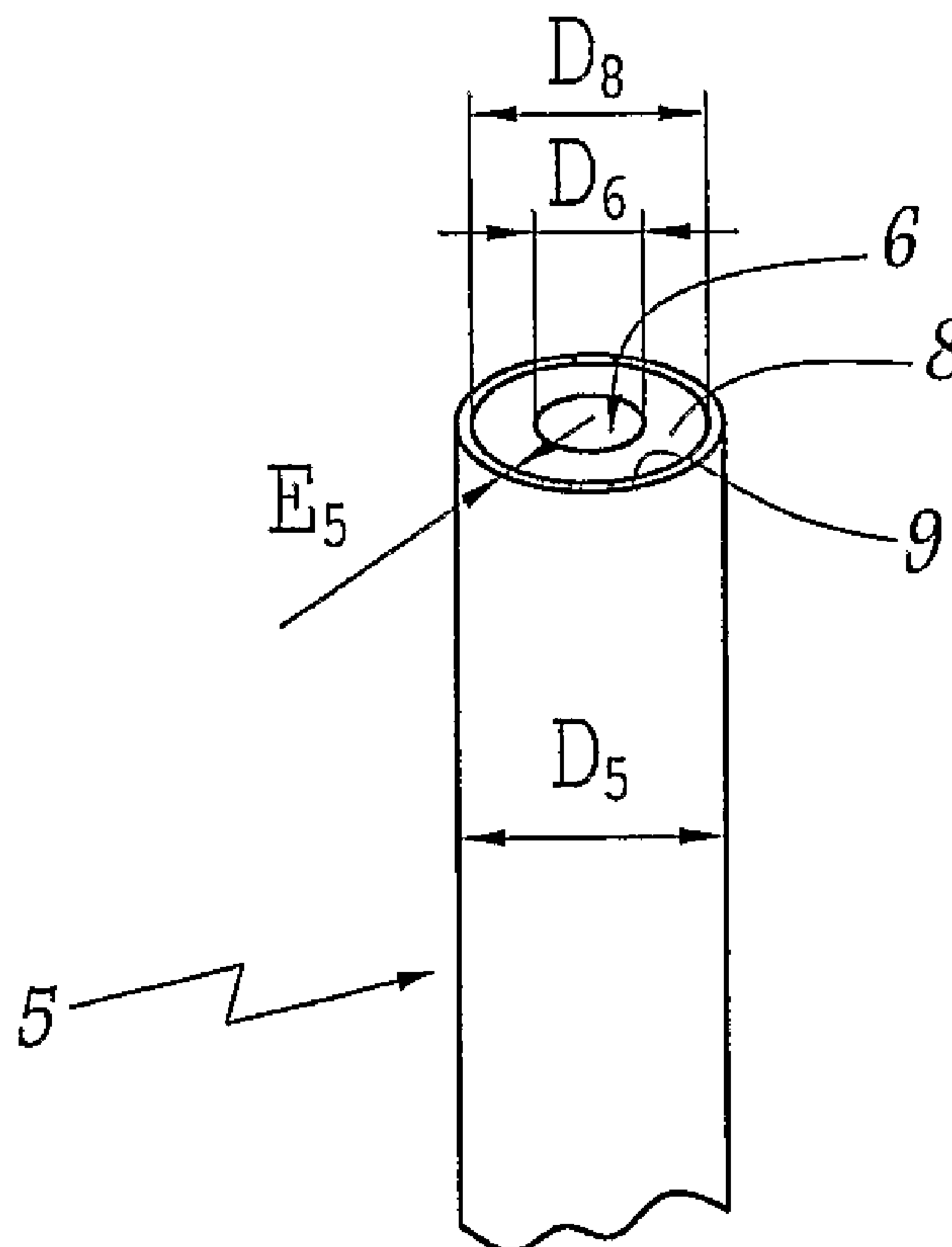




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2006/01/24  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/08/03  
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2011/05/24  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/05/30  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2006/000159  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/079709  
(30) Priorité/Priority: 2005/01/25 (FR0500758)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61F 6/14* (2006.01)  
(72) Inventeur/Inventor:  
LAFONT, CHARLES-DOMINIQUE, FR  
(73) Propriétaire/Owner:  
BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT, DE  
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION D'UN RESERVOIR CONTENANT UNE SUBSTANCE ACTIVE DIFFUSANT A TRAVERS LE RESERVOIR ET INSTALLATION POUR SA MISE EN OEUVRE  
(54) Title: METHOD FOR MAKING A RESERVOIR CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE DIFFUSED THROUGH THE RESERVOIR AND INSTALLATION THEREFOR



(57) Abrégé/Abstract:

Ce procédé permet de fabriquer un réservoir (5) contenant une substance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, le réservoir (5) comprenant une membrane (9) perméable à la substance active. Ce procédé comprend



**(57) Abrégé(suite)/Abstract(continued):**

des étapes consistant à : a) placer au moins un tube destiné à constituer la membrane (9) dans au moins un organe de maintien, les extrémités du tube étant ouvertes, b) injecter par une des extrémités du tube, en évacuant tout air résiduel présent dans le tube, une quantité d'un produit (8) contenant une substance active sous forme pâteuse, cette quantité correspondant sensiblement au volume interne libre du tube, c) fermer, lorsque le tube est plein, l'extrémité du tube opposée à l'extrémité à partir de laquelle l'injection est réalisée, d) poursuivre l'injection du produit (8) sous forme pâteuse dans le volume libre jusqu'à obtention du diamètre (D5) externe désiré pour le réservoir (5) en laissant le tube s'expandre radialement, e) effectuer la polymérisation du produit (8) lorsque le réservoir (5) a le diamètre (D5) externe désiré en maintenant le réservoir (5) dans l'organe de maintien. Le procédé est particulièrement destiné à la réalisation de stérilets hormonaux.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
3 août 2006 (03.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2006/079709 A3**(51) Classification internationale des brevets :  
A61F 6/14 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2006/000159(22) Date de dépôt international :  
24 janvier 2006 (24.01.2006)

(25) Langue de dépôt : français

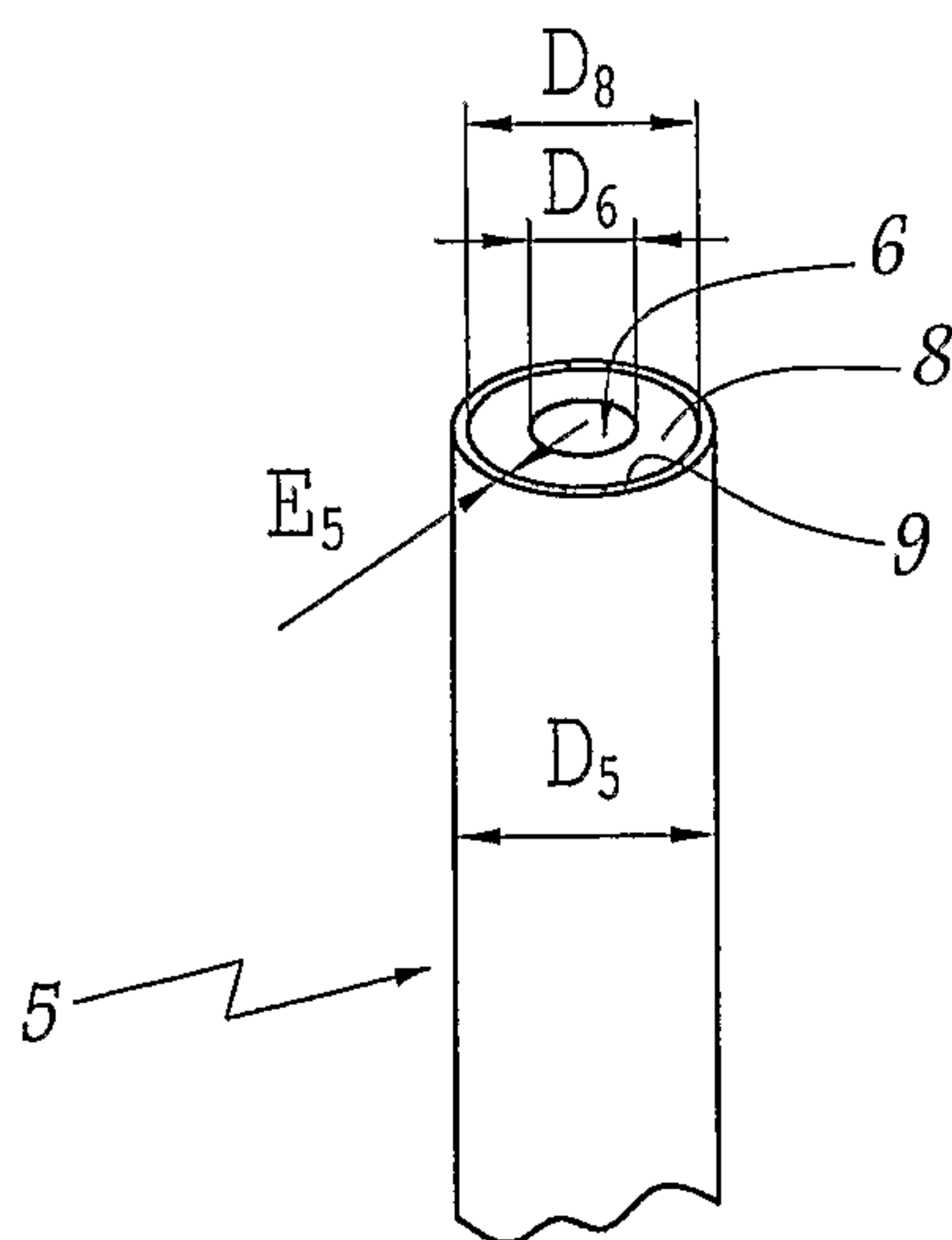
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0500758 25 janvier 2005 (25.01.2005) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SCHERING AKTIENGESellschaft [DE/DE];  
Mullerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LAFONT,  
Charles-Dominique [FR/FR]; 3, rue de Pologne, F-03300  
Cusset (FR).(74) Mandataires : MYON, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 56,  
avenue de Royat- B.P. 27, F-63401 Chamalieres Cedex  
(FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR MAKING A RESERVOIR CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE DIFFUSED THROUGH THE  
RESERVOIR AND INSTALLATION THEREFOR(54) Titre : PROCEDE DE FABRICATION D'UN RESERVOIR CONTENANT UNE SUBSTANCE ACTIVE DIFFUSANT A  
TRAVERS LE RESERVOIR ET INSTALLATION POUR SA MISE EN OEUVRE(57) Abstract: The invention concerns a method for making a reservoir (5) contain-  
ing an active substance and adapted to be introduced into a natural cavity of a living  
being, the reservoir (5) comprising a membrane (9) permeable to the active substance.  
Said method includes steps which consist in: a) placing at least one tube designed to  
constitute the membrane (9) in at least one retaining member, the ends of the tube being  
open; b) injecting through at least one of the tube ends, while expelling any residual air  
present in the tube, an amount of a product (8) containing an active substance in pasty  
form, said amount corresponding substantially to an inner free volume of the tube; c)  
when the tube is full, closing the end of the tube opposite the end from which the in-  
jection is performed; d) proceeding with the injection of the product (8) in pasty form  
into the free volume until achieving the outer desired diameter (D5) for the reservoir  
(5) by allowing the radial expansion of the tube; e) polymerizing the product (8) when  
the reservoir (5) reaches the desired outer diameter (D5) while maintaining the reser-  
voir (6) in the retaining member. The method is particularly designed for producing  
hormonal intrauterine contraceptive devices.(57) Abrégé : Ce procédé permet de fabriquer un réservoir (5) contenant une sub-  
stance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, le  
réservoir (5) comprenant une membrane (9) perméable à la substance active. Ce pro-  
cédé comprend des étapes consistant à : a) placer au moins un tube destiné à constituer la membrane (9) dans au moins un organe de  
maintien, les extrémités du tube étant ouvertes, b) injecter par une des extrémités du tube, en évacuant tout air résiduel présent dans  
le tube, une quantité d'un produit (8) contenant une substance active sous forme pâteuse, cette quantité correspondant sensiblement  
au volume interne libre du tube, c) fermer, lorsque le tube est plein, l'extrémité du tube opposée à l'extrémité à partir de laquelle  
l'injection est réalisée, d) poursuivre l'injection du produit (8) sous forme pâteuse dans le volume libre jusqu'à obtention du diamètre  
(D5) externe désiré pour le réservoir (5) en laissant le tube s'expandre radialement, e) effectuer la polymérisation du produit (8)  
lorsque le réservoir (5) a le diamètre (D5) externe désiré en maintenant le réservoir (5) dans l'organe de maintien. Le procédé est  
particulièrement destiné à la réalisation de stérilets hormonaux.

WO 2006/079709 A3

**WO 2006/079709 A3**



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:**

21 septembre 2006

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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



PROCEDE DE FABRICATION D'UN RESERVOIR CONTENANT UNE  
SUBSTANCE ACTIVE DIFFUSANT A TRAVERS LE RESERVOIR ET  
INSTALLATION POUR SA MISE EN OEUVRE

5 L'invention a trait à un procédé de fabrication d'un réservoir contenant une substance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, ce réservoir étant enveloppé par une membrane perméable à la substance active.

De tels réservoirs sont utilisés comme dispositifs contraceptifs intra-utérins  
10 également dénommés stérilets hormonaux. Ce type de réservoir comprend une membrane tubulaire, généralement réalisée dans un matériau à base de silicone. Un produit contenant notamment une matrice, à base de silicone, et une hormone contraceptive est enveloppé par cette membrane. La membrane est perméable à l'hormone, celle-ci diffusant, de manière régulière, de l'intérieur  
15 du réservoir vers la cavité utérine. De tels stérilets comprennent également un support inerte, à base de polymère, sur lequel est fixé le réservoir afin d'assurer le maintien en position du dispositif dans la cavité utérine.

Ce mode d'administration de produits contraceptifs permet d'utiliser de très faibles doses journalières d'hormones progestatives, celle-ci étant délivrées  
20 directement au niveau de l'organe cible. L'efficacité de ces dispositifs est comparable à celle des contraceptifs à base d'hormone à prise par voie orale. Leur durée d'action se situe entre deux et cinq ans et, à la différence des stérilets comprenant, en lieu et place du réservoir, un fil de cuivre, ils sont non allergiques. Ces stérilets hormonaux sont notamment utilisés en cas

d'hyperménorrhée, ce qui se produit fréquemment avec des stérilets à base de cuivre.

La membrane entourant le réservoir est formée à partir d'un tube de silicone de faible diamètre et d'une épaisseur de paroi la plus petite possible.

5 Les contraintes techniques ne permettent pas, néanmoins, de réaliser des tubes de silicone d'une épaisseur de paroi inférieure à 0,4 millimètre et d'un diamètre inférieur à 1,5 millimètres. Or, la diffusion de l'hormone à travers la membrane doit être lente, continue et régulière, quelle que soit la quantité d'hormones présentes dans le réservoir. Ceci n'est possible, en application des  
10 lois de FICK sur la diffusion membranaire, que pour des épaisseurs de membrane beaucoup plus faibles.

Compte tenu des dimensions maximales du réservoir imposées par la morphologie, il est connu, par exemple de EP-A-0 652 738, d'insérer un cylindre d'un produit contenant une hormone dans un tube de silicone. Cette  
15 insertion permet d'étendre radialement le tube de silicone et d'amener, par étirement, la paroi du tube à l'épaisseur voulue en jouant sur les propriétés élastiques du silicone. Dans ce procédé un tube de silicone est maintenu en place et reçoit, dans sa lumière, une ébauche. Cette ébauche comprend un moyen d'injection d'air sous pression qui dilate le tube. On remplace ensuite,  
20 progressivement, cette ébauche par un cylindre, réalisé au préalable, de produit contenant l'hormone. L'étape finale permet de solidariser la membrane autour du cylindre en diminuant la pression de l'air à l'intérieur du tube.

Dans le même esprit, US-A-5 400 804 décrit un procédé de réalisation d'un réservoir tubulaire contenant une substance contraceptive. Un réservoir



tubulaire, entouré d'une gaine, coiffe une aiguille disposée dans un moule. L'aiguille envoie de l'air pour augmenter le diamètre interne du réservoir. Une fois le diamètre augmenté, une tige formant support remplace l'aiguille.

De tels procédés nécessitent de disposer d'une longueur de tube identique  
5 à la longueur du cylindre de produit. Autrement dit, celui-ci doit être fabriqué au préalable et découpé à la bonne longueur, il en est de même pour le tube de silicone. Par ailleurs, l'injection d'air sous pression, peut être mal maîtrisée et/ou le tube mal maintenu lors de cette injection. Il peut alors se former, sur la membrane du tube, une hernie dans laquelle se loge une bulle d'air. Enfin, de  
10 tels systèmes ne permettent pas de solidariser efficacement la membrane externe avec le cylindre interne.

C'est à ces inconvénients qu'entend plus particulièrement remédier l'invention en proposant un procédé et un équipement pour réaliser un réservoir contenant une substance active dans lequel une membrane mince est aisément  
15 mise en place, tout en évitant la formation d'hernie sur cette membrane.

A cet effet, l'invention a pour objet un procédé de fabrication d'un réservoir contenant une substance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, ce réservoir comprenant une membrane perméable à la substance active, caractérisé en ce qu'il comprend des étapes consistant à :

- 20 - a) placer au moins un tube destiné à constituer cette membrane dans au moins un organe de maintien, les extrémités du tube étant ouvertes,
- b) injecter par une des extrémités du tube, en évacuant tout air résiduel présent dans ce tube, une quantité d'un produit contenant une substance active

sous forme pâteuse, cette quantité correspondant sensiblement au volume interne libre du tube,

- c) fermer, lorsque le tube est plein, l'extrémité du tube opposée à l'extrémité à partir de laquelle l'injection est réalisée,

5       - d) poursuivre l'injection du produit sous forme pâteuse dans le volume libre du tube jusqu'à obtention du diamètre externe désiré pour le réservoir en laissant le tube s'expandre radialement,

- e) effectuer la polymérisation du produit lorsque le réservoir a le diamètre externe désiré en maintenant le réservoir dans l'organe de maintien.

10       Un tel procédé permet, en une seule opération, de réaliser le réservoir et de le remplir de substance active. Il n'est plus nécessaire de fabriquer à part un cylindre de produit. L'injection du produit en absence d'air, sous pression, permet une répartition homogène de celui-ci dans le tube tout en évitant la présence d'hernies ou de bulles d'air.

15       Selon des aspects avantageux, mais non obligatoires de l'invention, le procédé peut incorporer une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Après l'étape e), on tronçonne le réservoir à la longueur finale désirée.
- Lors de l'étape a), on insère une tige dans le volume interne du tube.
- Lors de l'étape a), on place simultanément plusieurs tubes dans au

20   moins un organe de maintien.

- On effectue les étapes b) à e) simultanément sur tous les tubes placés dans au moins un organe de maintien.



L'invention concerne également une installation permettant de mettre en œuvre un procédé tel que décrit ci-dessus et, plus spécifiquement, un installation qui comprend :

- 5       - Au moins un organe de maintien d'au moins un tube destiné à former la membrane,
- au moins un organe d'injection d'un produit contenant la substance active dans le tube,
- au moins un organe de fermeture d'au moins une extrémité du tube après son remplissage avec le produit.
- 10       - Avantageusement, l'organe de maintien comporte au moins un moule définissant un logement de réception du tube lors de son remplissage et lors de la polymérisation du produit.
- L'organe de fermeture comprend une tige et un plateau d'obturation d'une extrémité du tube et d'une extrémité du logement.
- 15       - L'organe de maintien est équipé, sur une face interne, de points d'accrochage de la paroi du tube adaptés pour éviter le retrait et/ou l'extension longitudinale de la paroi lors de l'injection du produit et/ou de la polymérisation.
- La tige est recouverte d'un matériau non adhérent à la tige, notamment une gaine.
- 20       - Le logement comprend au moins une zone de réception d'au moins un organe de positionnement des extrémités du tube.
- Le logement comprend deux zones de réception, chacune étant disposée au voisinage d'une extrémité du logement et adaptée pour recevoir un organe de positionnement.

- Ces organes sont des bagues munies d'une collerette radiale.
- Ces bagues ont un diamètre interne voisin du diamètre externe désiré pour le réservoir.

L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui va suivre d'un procédé et de deux modes de réalisation d'une installation conformes à l'invention, donnée uniquement à titre d'exemple et faite en se référant aux dessins annexés dans lesquels :

10 - La figure 1 est une vue en perspective d'un stérilet hormonal équipé d'un réservoir réalisé selon l'invention,

- la figure 2 est une vue en perspective du réservoir du stérilet de la figure 1,

- la figure 3 est une vue en perspective, à la même échelle que la figure 2, d'un tube de silicone vide destiné à former la membrane entourant le réservoir de la figure 2,

- la figure 4 est une coupe schématique et longitudinale, à une autre échelle, d'un premier type de moule formant un moyen de maintien d'un tube de silicone lors de la mise en œuvre du procédé,

20 - la figure 5 est une coupe schématique, longitudinale, à la même échelle que la figure 4, d'un premier moyen d'injection du produit dans le tube,

- les figures 6 à 10 sont des coupes schématiques, longitudinales, illustrant les différentes étapes du procédé utilisant les matériels des figures 4 et 5 et

- la figure 11 est une coupe schématique, latérale, longitudinale d'un second type de moule et d'un moyen d'injection du produit dans le tube.

Un stérilet intra-utérin 1 comprend un support 2 réalisé en un matériau inerte et non allergique à base de polymère. Ce support 2 a globalement la  
5 forme d'un T aux branches 3 recourbées en direction de sa tige 4, de manière à être configuré globalement en forme d'ancre de marine. Un réservoir 5 est positionné sur la tige 4 du support 2. Le réservoir est configuré en cylindre à base circulaire et pourvu d'une lumière centrale et longitudinale 6. Le diamètre  $D_6$  de cette lumière est adapté pour permettre l'insertion à jeu réduit de la tige 4  
10 dans le réservoir 5. Le réservoir 5 est bloqué en translation sur la tige 4 par deux bossages 70, 71 situés respectivement au voisinage des extrémités de la tige 4. Le bossage terminal 70 de la tige 4 est muni d'un orifice 72 permettant le passage de fils facilitant le retrait du stérilet dans la cavité utérine.

Le cylindre 5 comprend, en section transversale, outre la lumière centrale  
15 6, une zone intermédiaire entre la paroi externe du réservoir et la lumière 6. Cette zone, dont l'épaisseur est généralement comprise entre 1 mm et 2 mm s'étend sur toute la longueur du réservoir 5. Elle est remplie par un tube 8 de produit solide. Ce produit solide comprend environ 20% à 40% d'un principe actif, notamment une hormone progestative, par exemple du levonorgestrel. La  
20 quantité d'hormone est suffisante pour assurer l'efficacité du dispositif pendant 2 à 5 ans avec une libération hormonale entre 20 et 25µg/24 heures ce qui permet une action contraceptive efficace. Le reste du produit 8 est composé essentiellement de silicone.



La paroi externe du réservoir 5 est formée par une membrane continue 9, réalisant ainsi un manchon protecteur autour du tube 8. Seules les sections terminales du cylindre 5 sont dépourvues de membrane. Cette membrane est à base d'un silicone ou d'un mélange de silicones. Ce ou ces silicones, sont  
5 avantageusement, de type différent de celui entrant dans la composition du produit 8, notamment en ce qui concerne la charge en silice.

Comme illustré aux figures 2 et 3, la membrane tubulaire est formée à partir d'un tube 10 qui présente un diamètre interne  $D_{10}$  environ 2 à 3 fois plus petit que le diamètre externe  $D_8$  du produit 8. L'épaisseur  $E_{10}$  de sa paroi est  
10 plus importante que l'épaisseur  $E_5$  de la membrane 9 finale. L'épaisseur de la paroi est inversement proportionnelle au diamètre externe du tube.

L'extension radiale du tube 10 lui permet d'entourer le produit 8 en formant le réservoir 5 de diamètre externe  $D_5$ , avec une épaisseur  $E_5$  de paroi suffisamment faible pour former une membrane. Les propriétés élastiques des  
15 silicones et leur porosité permettent de satisfaire les contraintes techniques évoquées précédemment. D'autres matériaux inertes, non allergiques, élastiques, extensibles et perméables aux substances actives sont utilisables pour la réalisation d'un réservoir 5 par un procédé tel que décrit ci-après.

Comme représenté à la figure 4 un premier type de moule, en deux  
20 parties séparables, est réalisé dans un matériau rigide mais poreux, de manière à permettre le passage d'air humide entre l'intérieur et l'extérieur du moule. En effet, la polymérisation de certains silicones se fait en présence d'eau, dans ce cas il est nécessaire de maintenir une hygrométrie élevée à l'intérieur du moule. Avantageusement, le moule est en aluminium, ou en un alliage d'aluminium, et

pourvu de petits orifices, par exemple d'un diamètre compris entre 0,2 et 0,3 mm, régulièrement répartis sur le moule. En variante, le moule peut être en un matériau fritté ou en silice comprimé. La partie principale 11 du moule définit un logement central 12 cylindrique à base circulaire et centré sur un axe  $X_{12}$ . Le diamètre interne  $D_{12}$  du logement 12 est sensiblement identique au diamètre externe final  $D_5$  du réservoir 5.

Une tige 13, par exemple métallique, est positionnée longitudinalement dans le logement 12, selon l'axe  $X_{12}$ . Cette tige a un diamètre externe  $D_{13}$  correspondant sensiblement au diamètre interne du réservoir 5 fini, c'est-à-dire au diamètre  $D_6$  de la lumière 6. La tige 13 est solidaire, au niveau de l'une de ses extrémités 13A, d'un support ou plateau 14, globalement en forme de disque, de diamètre  $D_{14}$  supérieur au diamètre  $D_{12}$ . La tige 13 traverse, sur toute sa longueur, le moule 11, sans toucher les parois 120 du logement 12. A une extrémité, le logement 12 communique à travers un convergent 12A avec un orifice 15 de diamètre inférieur au diamètre  $D_{12}$ .

Le plateau 14 est disposé à l'extérieur du moule 11, du côté du débouché 12B du logement 12 opposé au convergent 12A.

L'orifice 15 permet l'insertion d'un embout d'un premier type de moyen d'injection représenté schématiquement à la figure 5. Ce moyen d'injection 16, globalement en forme de seringue, comprend un corps principal 17 dans lequel un piston 18 se déplace de manière étanche. Ce piston 18 est creux, de manière à permettre le passage de la tige 13 lorsque l'embout d'insertion 19 du corps 17 est en place dans l'orifice 15 du moule 11. Ce dispositif d'injection 16



est relié, éventuellement, à une réserve de produit de manière à pouvoir fonctionner en continu.

Comme représenté à la figure 6, la première étape du procédé de fabrication du réservoir 5 consiste à positionner, dans le sens de la flèche  $F_1$  à la figure 6 et sur la tige 13, le tube ou manchon 10 de silicone après avoir inséré l'embout 19, en force, dans une extrémité du tube 10. Une fois que le manchon 10 coiffe la tige 13, l'embout 19 du système d'injection 16 est positionné dans le moule comme représenté à la figure 7.

Un mouvement du piston 18 en direction de l'autre extrémité 11A du moule, selon la flèche  $F_2$ , déplace vers l'espace annulaire 20 compris entre la tige 13 et la face interne du tube 10 le produit 8 sous forme pâteuse. Ce produit 8, qui comporte le principe actif, présente une viscosité qui varie en fonction du pourcentage de principe actif. La viscosité d'un produit à base de silicones n'est pas mesurée directement. Il est connu, pour les silicones, d'apprécier indirectement cette viscosité par une mesure de la vitesse d'écoulement du produit sous une pression donnée. Une méthode utilisée est donnée par la norme américaine ASTM-033 où la vitesse d'écoulement est exprimée en grammes par minute. En l'espèce, le produit 8 a une vitesse d'écoulement supérieure à 2 grammes par minute et de préférence, comprise entre 2,8 et 3 grammes par minute. En variante l'injection est effectuée par une vis sans fin ou un système à membrane.

L'injection du produit 8 se fait de manière lente, régulière et continue par exemple sous l'action d'une force, électrique, pneumatique ou mécanique exercée sur le piston 18. La quantité injectée est déterminée de manière à



remplir sensiblement le volume annulaire 20 disponible dans le tube 10 de silicone ainsi maintenu dans le logement 12. Cette injection s'effectue sans déformation radiale et/ou longitudinale notable du tube 10, compte tenu de la quantité injectée et de la vitesse d'injection. Par ailleurs, le moule assure le  
5 maintien en place du tube 10.

Comme représenté aux figures 7 et 8, l'extrémité 21 du tube 10, opposée à l'orifice 15 reste ouverte pendant toute la durée de l'injection du produit 8. Une fois le tube 10 rempli, le remplissage étant facilité par l'ouverture de l'extrémité 21, ce qui permet d'évacuer tout l'air résiduel du volume 20, le piston  
10 18 n'est toujours pas en butée contre l'embout 19 inséré dans l'extrémité du moule équipée de l'orifice 15, compte tenu de la quantité de produit 8 présente initialement dans le dispositif 16 comme représenté à la figure 8.

Lors de cette étape, le tube 10 est entièrement rempli par le produit 8, à l'exception du volume occupé pour la tige 13. Le produit est uniformément  
15 reparti dans l'espace annulaire 20, il est notamment exempt de bulles d'air au voisinage de la paroi du tube 10.

Dans l'étape suivante, illustrée à la figure 9, l'extrémité 21 du tube 10 est obturée par le plateau 14 du fait de son déplacement selon la flèche  $F_3$  par coulissement sur la tige 13. Le plateau 14 ferme alors le débouché 12B et  
20 l'extrémité 21 du tube 10. Seul un passage pour la tige 13 est préservé dans le système de fermeture. La tige 13 est immobilisée par exemple, par un dispositif de mâchoires, de vannes à guillotine. En variante non représentée, l'extrémité 21 et le débouché 12B sont fermés par un système à guillotine ou à pince. Cette obturation de l'extrémité 21 étant effectuée, le produit 8 ne peut plus

s'évacuer par cette extrémité du tube 10 opposée à la seringue 16. On poursuit l'injection du produit 8 dans le tube 10 selon la flèche  $F_4$ . Cette seconde injection a lieu sous une pression plus forte que la première. Compte tenu des propriétés élastiques de la paroi 9 du tube 10 en silicone, celle-ci se dilate radialement dans le sens des flèches  $F_5$  et  $F'_5$  jusqu'à venir au contact de la face interne 11A du moule 11 qui définit le logement 12. Du fait que la pression exercée par le produit 8 sur la paroi 9 est constante et uniformément répartie sur cette paroi 9, on dilate le tube 10 en évitant toute hernie et en réalisant une paroi 9 dont l'épaisseur finale est régulière en tout point de la paroi. On forme ainsi une membrane dont la porosité et le coefficient de diffusion sont optimaux et réguliers. La quantité de produit 8 injectée lors de cette étape est notamment fonction du diamètre final  $D_5$  du réservoir 5, c'est-à-dire, en pratique, fonction du diamètre interne  $D_{12}$  du logement 12.

L'injection est terminée lorsque la face externe de la paroi 9 du tube 10 et la face interne 11A du moule 11 sont en contact, sur toute leur surface respective.

Il convient alors d'attendre la polymérisation du produit dans le tube 10. La polymérisation d'un produit à base de silicone sur un élément lui-même en silicone permet une liaison efficace entre les composants, de manière analogue à un soudage. La porosité, à la fois de la paroi 9 et du matériau constitutif du moule 11, permet de maintenir dans le moule une hygrométrie suffisante pour assurer une polymérisation rapide et complète du produit 8. On réalise ainsi un réservoir 5 dans lequel le produit 8 est maintenu efficacement et régulièrement réparti dans la membrane 9, ce qui améliore la diffusion hormonale.



Afin d'éviter tout retrait et/ou extension longitudinale lors de l'injection du produit 8, la face interne 11A n'est pas lisse mais présente des aspérités, non représentées, suffisamment importantes pour former des points d'accrochage de la paroi 9 du tube 10 évitant ainsi son retrait et/ou son extension longitudinale lors de l'injection du produit 8 et/ou de la polymérisation. Si nécessaire, une pause dans l'injection est effectuée pour laisser le temps au tube 10 de reprendre ses dimensions longitudinales initiales.

On réalise ainsi, en une seule opération, la fabrication du produit 8 et son insertion dans le réservoir 5.

Dans une dernière étape, non illustrée, on retire la tige 13 du moule 11 dans le sens de la flèche  $F_6$  à la figure 10, ce qui permet d'extraire le réservoir 5 du logement 12. La tige peut ensuite être extraite du réservoir.

Lors de la polymérisation, une adhérence du produit 8 sur la tige 13 peut compromettre un retrait aisé de cette dernière hors du moule 11.

Pour éviter cette adhérence, on recouvre la tige 13 d'un matériau non adhérent à la tige 13. Avantageusement il s'agit d'une gaine 130. Cette gaine 130, de faible épaisseur est réalisée dans un matériau biocompatible et inerte vis-à-vis des autres composants du stérilet 1.

Cette gaine 130 est positionnée sur la tige 13 préalablement à la mise en place de celle-ci dans le moule 11.

Outre un retrait aisé de la tige 13, cette gaine 130 participe à l'étanchéité entre les extrémités de la tige 13 avec le piston 18 et le plateau 14.



En variante, la gaine 130 est remplacée par un revêtement de surface de la tige 13 non adhérent au produit 8. Dans un autre mode de réalisation, le matériau constitutif de la tige 13 est lui-même non adhérent au produit 8.

Selon un aspect non représenté de l'invention, le moule 11 peut être formé de deux demi-coquilles complémentaires et définissant ensemble le logement 12. Dans ce cas, après la polymérisation, le moule est ouvert pour permettre le retrait du réservoir 5.

10 Lorsque la tige 13 a été retirée, l'ensemble précité est tronçonné à la longueur souhaitée en fonction de la longueur de la tige 4 qui est ensuite introduite dans la lumière 6. En pratique, la longueur du logement 12 peut permettre de réaliser plusieurs réservoirs 5 bout à bout.

Dans une variante non représentée, le moule 11 comporte plusieurs gorges disposées en parallèle et/ou en étoile, permettant ainsi la réalisation simultanée et en parallèle, de plusieurs réservoirs. Le dispositif d'injection 16 est adapté en conséquence.

En variante, le dispositif d'injection 16 est équipé d'un moyen d'alimentation en continu du corps principal 17 avec du produit 8.

20 Dans un autre mode de réalisation le moule 11 est dépourvu de tige analogue à la tige 13. Le réservoir obtenu est un cylindre plein. Il est alors nécessaire de réaliser un support différent de celui décrit précédemment. Ce peut être, par exemple, un support équipé de moyens d'accrochage de type anneau ouvert.

En variante, l'installation comprend un moule 11 dont la longueur du logement 12 est plus faible que celle décrite. Ces moules sont adaptés pour

recevoir, en lieu et place de la tige centrale 13, la tige 4 d'un support 2. Dans ce cas, on réalise en une seule opération le stérilet hormonal prêt à l'usage par surmoulage du réservoir 5 sur la tige 4. Dans ce cas, la longueur du logement 12 correspond sensiblement à la longueur du stérilet 1, l'étape de tronçonnage  
5 n'étant plus nécessaire.

La figure 11 illustre un autre type de moule et un autre moyen d'injection du produit conforme à l'invention. Cet autre moule 22 comprend un demi moule inférieur 23 et un demi moule supérieur 24. Le moule 22 est réalisé dans un matériau similaire à celui du moule 11 afin de permettre le maintien d'une  
10 hygrométrie élevée dans le moule.

Le demi moule inférieur 23 comprend un logement central 25A de dimensions et de forme adaptées aux dimensions souhaitées du réservoir 5. En l'espèce, le logement 25A est, semi-cylindrique à base circulaire. Au voisinage des extrémités de ce logement 25A, des entailles 26 sont ménagées.

15 Les sections d'extrémité du demi moule 23 sont équipées, en partie supérieure, d'une rainure 27. Ces rainures 27 ont une forme et des dimensions adaptées pour recevoir la tige 13.

Le demi moule supérieur 24 est similaire au demi moule 23. Il comprend un logement central 25B semi-cylindrique à base circulaire. Ce logement 25B,  
20 similaire au logement 25A, a des dimensions et une forme adaptée aux dimensions souhaitées du réservoir 5. En particulier, le demi moule 24 est équipé de rainures 27 et d'entailles 26 de formes et de dimensions similaires à celles du demi moule 23. Les entailles 26 et les rainures 27 de chaque demi moule 23, 24 sont avantageusement placées en regard lorsque le moule 22 est

fermé. Dans cette configuration, le moule 22 comprend un logement central 25 formé par les logements 25A et 25B des demi-moules 23 et 24.

Le demi moule 24 est pourvu de deux orifices 28, 29 disposés au voisinage de ses extrémités. Ces orifices 28, 29 sont perpendiculaires à un axe longitudinal  $X_{25}$  du logement 25B lorsque le moule est fermé. Ils permettent une communication entre l'extérieur du moule 22 et le logement 25 lorsque le moule est fermé.

L'orifice 28 est traversant et débouche dans le logement 25B, entre une entaille 26 et la paroi 25C d'extrémité du logement 25B. Le débouché extérieur de cet orifice a un diamètre interne voisin du diamètre externe de l'embout 19 d'une seringue 16.

L'orifice 29 ménagé sur l'autre extrémité du demi-moule 24 forme un puits borgne. Cet orifice est traversé, au voisinage de son extrémité fermée, par un canal 30. Ce canal est orienté selon une direction globalement parallèle à l'axe  $X_{25}$  lorsque le moule est fermé. Le canal 30 met en communication l'extérieur et le logement 25. Ce canal 30 reçoit un organe obturateur 31, par exemple un pion en polymère rigide. Ce pion 31 est déplaçable dans le canal 30, de manière à obturer ce dernier et empêcher toute communication, par le canal 30 ou l'orifice 29, entre le logement 25 et l'extérieur.

L'orifice 28 est également traversé par un canal 32 dans lequel se déplace un organe obturateur 33 en forme de pion. Ce canal 32 est borgne, son extrémité fermée étant située dans la paroi du demi moule 24. Il est disposé au voisinage du débouché de l'orifice 28. Le canal 32 est orienté parallèlement à l'axe  $X_{25}$  lorsque le moule est fermé.



Ces organes d'obturation 31, 33 ont une longueur et un diamètre suffisants pour obturer de manière étanche les canaux 30, 32 correspondants.

Lorsque l'on veut réaliser un stérilet 1 on insère à chaque extrémité d'un tube 10, par exemple au moyen d'une pince de type écarteur, un organe de positionnement 34. Cet organe est formé par une bague 34 réalisée en un matériau rigide, inerte et biocompatible. Cette bague 34 est équipée d'une collerette radiale 35 s'étendant vers l'extérieur. Le diamètre interne  $D_{34}$  de la bague 34 est voisin du diamètre externe  $D_5$  souhaité du réservoir 5. Ainsi les extrémités du tube 10 coiffant les bagues 34 ont un diamètre proche de leur diamètre final lorsque le réservoir 5 est réalisé. La tige 13, également recouverte d'une gaine 130 analogue à celle mentionnée ci-dessus, est ensuite insérée dans la lumière du tube 10. L'ensemble est alors positionné dans le demi moule inférieur 23, de manière à ce que les extrémités de la tige 13 reposent dans les rainures 27. On positionne le tube 10 dans le demi moule 23 de manière à ce que les collerettes 35 des bagues 34 d'extrémité soient insérées, à jeu réduit dans les entailles 26 correspondantes.

On referme le moule 22 en rabattant le demi moule supérieur 24. Ainsi, les rainures 27 et les entailles 26 du demi moule 24 coiffent les parties libres de la tige 13 et des collerettes 35. On maintient et on positionne ainsi exactement le tube 10 et la tige 13 dans le moule 22.

Dans une première étape, similaire à celle précédemment décrite, on injecte le produit 8 sous forme pâteuse par l'orifice 28 après avoir inséré l'embout 19 d'une seringue dans le débouché de ce dernier. Le pion 33 est en position de retrait afin de permettre le passage du produit dans les logements

25A et 25B. Le produit 8 pénètre dans le tube 10. L'air contenu dans le tube 10 est repoussé hors du moule 22 et sort par l'orifice 29 dont le passage est libre, le pion 31 étant en position de retrait.

Lorsque le produit pâteux 8 occupe l'ensemble de l'espace disponible  
5 entre le tube 10 et la gaine 130 concentriques, on obture l'orifice 29 en repoussant le pion 31 en direction du logement 25B. On poursuit alors l'injection du produit 8 jusqu'à obtenir le diamètre désiré du réservoir 5. lors de l'injection, le tube 10 est maintenu en place par les bagues 34, il ne peut donc y avoir d'expansion longitudinale du tube 10, seule l'expansion radiale est permise. En  
10 fin d'opération on obture l'orifice 28 d'injection en repoussant le pion 33 au fond du canal 32.

La polymérisation est effectuée en milieu humide de manière similaire à celle précédemment décrite. En fin de procédé, on ouvre le moule et l'on retire aisément la tige 13 qui coulisse librement à l'intérieur de la gaine 130. On  
15 tronçonne le réservoir à la longueur voulue. Cette découpe s'effectue notamment au niveau des bagues 34.

En variante, on dispose plusieurs moules 22 en parallèles, alimentés par un dispositif de type seringue à embouts multiples de manière à réaliser, en parallèles, plusieurs réservoirs 5.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un réservoir (5) contenant une substance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, ledit réservoir (5) comprenant une membrane (9) perméable à ladite substance active, caractérisé en ce qu'il comprend des étapes consistant à:

- a) placer au moins un tube (10) destiné à constituer ladite membrane dans au moins un organe de maintien (11 ; 22), les extrémités dudit tube étant ouvertes,

- b) injecter (16) par une desdites extrémités dudit tube (10), en évacuant tout air résiduel présent dans ledit tube, une quantité d'un produit (8) contenant une substance active sous forme pâteuse, cette quantité correspondant sensiblement au volume interne libre (20) dudit tube (10),

- c) fermer, lorsque ledit tube (10) est plein, l'extrémité (21) du tube opposée à l'extrémité à partir de laquelle l'injection (16) est réalisée,

- d) poursuivre l'injection (16) dudit produit (8) sous forme pâteuse dans ledit volume libre (20) jusqu'à obtention du diamètre ( $D_5$ ) externe désiré pour ledit réservoir (5) en laissant ledit tube s'expandre radialement ( $F_5$ ,  $F'_5$ ),

- e) effectuer la polymérisation dudit produit (8) lorsque le réservoir (5) a le diamètre ( $D_5$ ) externe désiré en maintenant le réservoir (5) dans l'organe de maintien (11 ; 22).

20 2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'après l'étape e), on tronçonne le réservoir (5) à la longueur finale désirée.

3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on insère une tige (13) dans le volume interne (20) dudit tube (10).



4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que lors de l'étape a), on place simultanément plusieurs tubes (10) dans au moins un organe de maintien.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on effectue les étapes b) à e) simultanément sur tous les tubes (10) placés dans au moins un organe de maintien.

6. Installation pour réaliser un réservoir (5) contenant une substance active et adapté pour être introduit dans une cavité naturelle d'un être vivant, ledit réservoir étant enveloppé par une membrane (9) perméable à ladite substance active, caractérisée en ce qu'elle comprend:

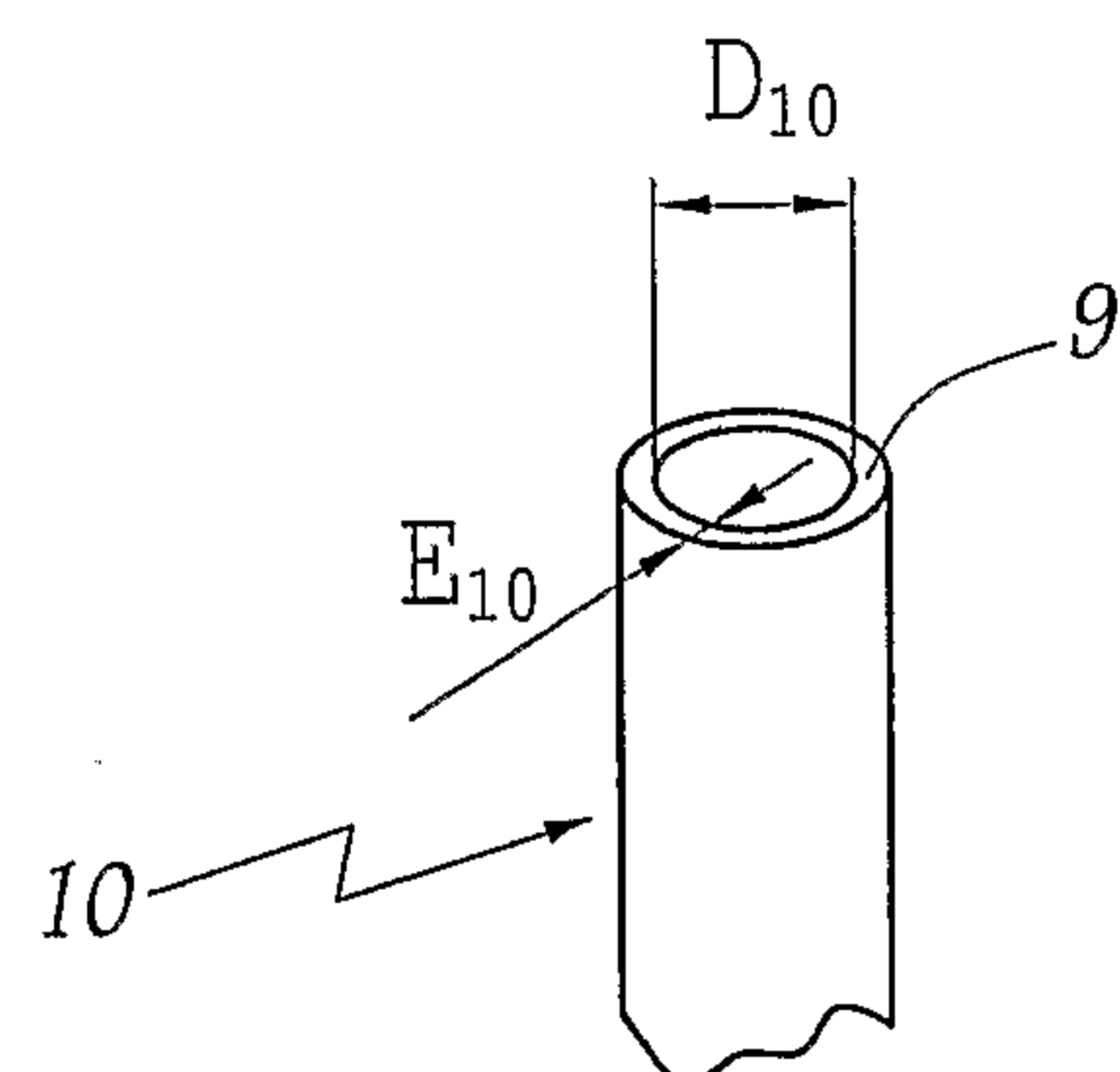
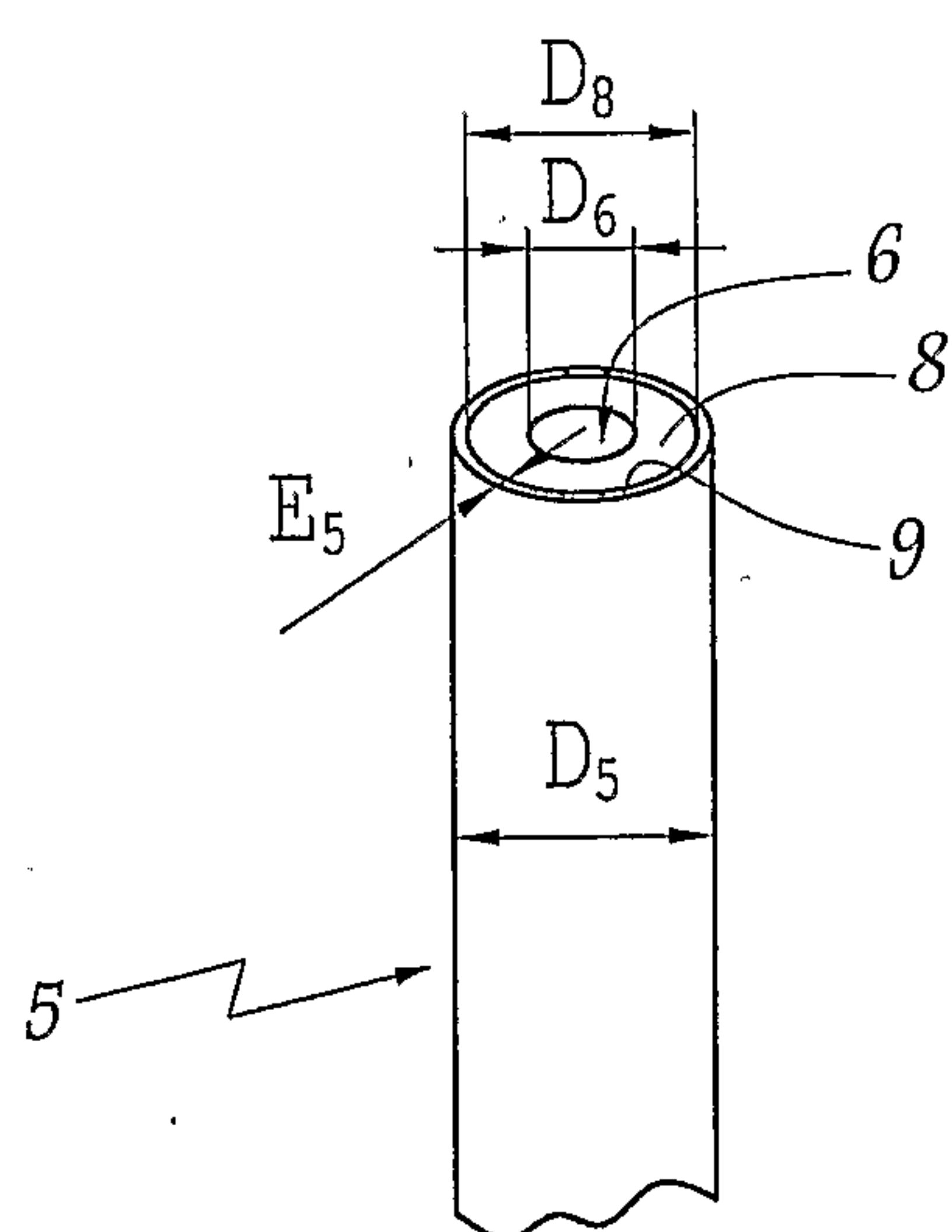
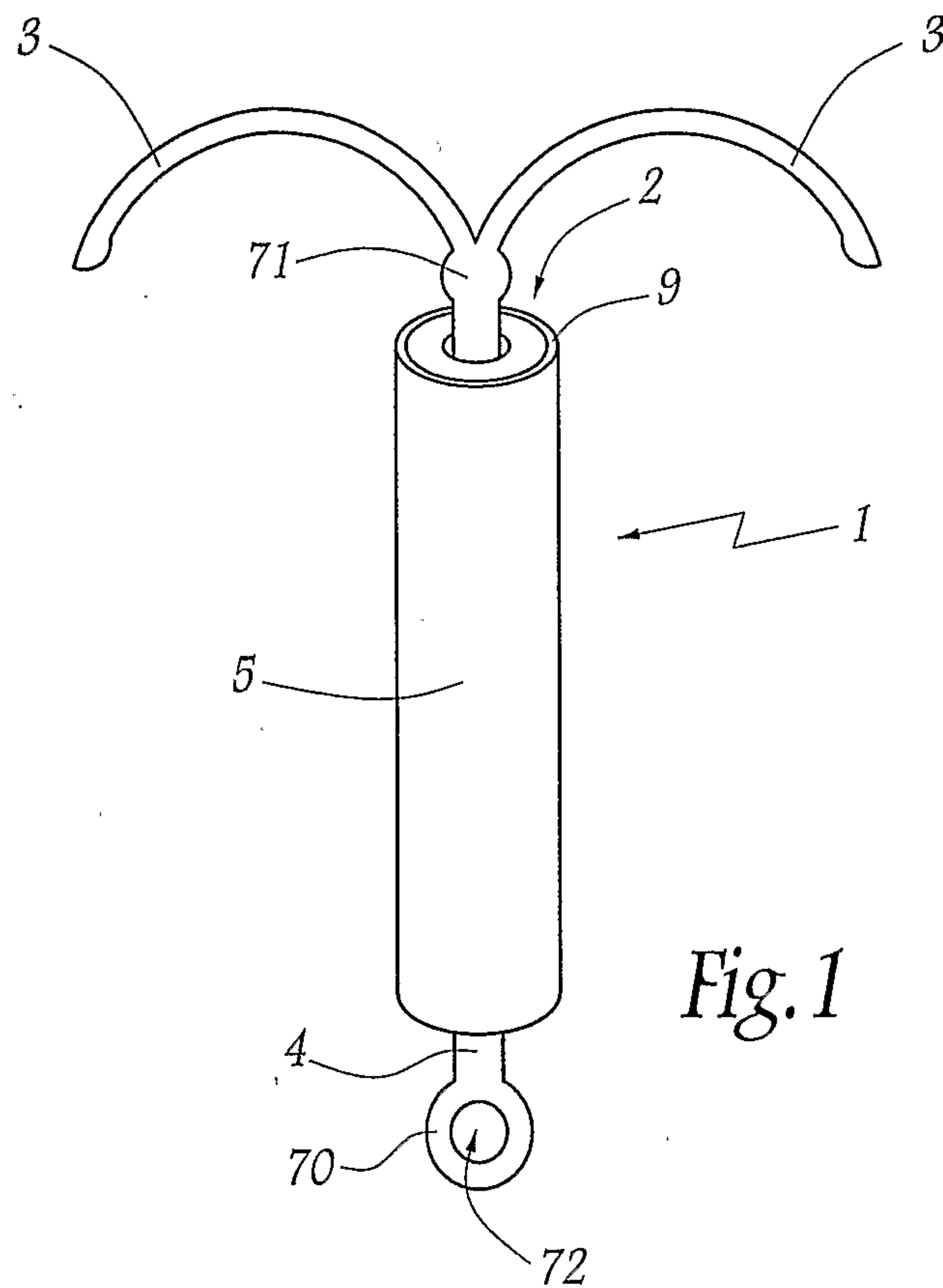
- au moins un organe de maintien (11 ; 22) d'au moins un tube (10) destiné à former ladite membrane (9), ledit organe de maintien comportant au moins un moule (11 ; 22) définissant un logement (12 ; 25) de réception dudit tube (10) lors de son remplissage et lors de la polymérisation dudit produit (8),
- au moins un organe d'injection (16, 17, 18) d'un produit (8) contenant la substance active dans ledit tube; et
- au moins un organe de fermeture (14, 13 ; 31) d'au moins une extrémité (21) dudit tube après son remplissage avec le produit.

7. Installation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'organe de fermeture comprend une tige (13) et un plateau (14) d'obturation d'une extrémité (21) du tube (10) et d'une extrémité (12B) du logement (12).

8. Installation selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit organe de maintien (11) est équipé, sur une face interne (11A), de points d'accrochage de la paroi (9) du tube (10) adaptés pour éviter le retrait et/ou l'extension longitudinale de ladite paroi (9) lors de l'injection du produit (8) et/ou de la polymérisation.

9. Installation selon la revendication 7, caractérisé en ce que la tige (13) est recouverte d'un matériau non adhérent à la tige (13).
10. Installation selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit matériau non adhérent à la tige est une gaine.
11. Installation selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit logement (25) comprend au moins une zone (26) de réception d'au moins un organe de positionnement (34, 35) des extrémités du tube (10).
- 10 12. Installation selon la revendication 11, caractérisée en ce que le logement (25) comprend deux zones de réception (26), chacune étant disposée au voisinage d'une extrémité du logement (25) et adaptée pour recevoir un organe de positionnement (34, 35).
13. Installation selon la revendication 12, caractérisée en ce que lesdits organes sont des bagues (34) munies d'une collerette radiale (35).
14. Installation selon la revendication 13, caractérisée en ce que lesdites bagues (34) ont un diamètre interne ( $D_{34}$ ) voisin du diamètre externe ( $D_5$ ) désiré pour le réservoir (5).

1/5





2/5

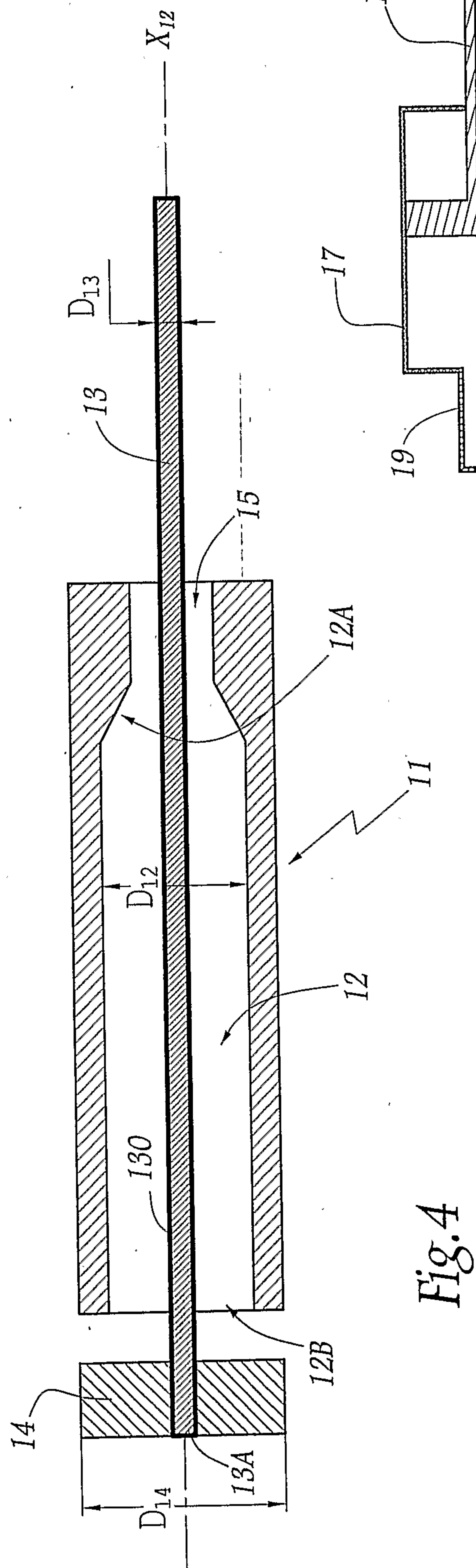


Fig. 4

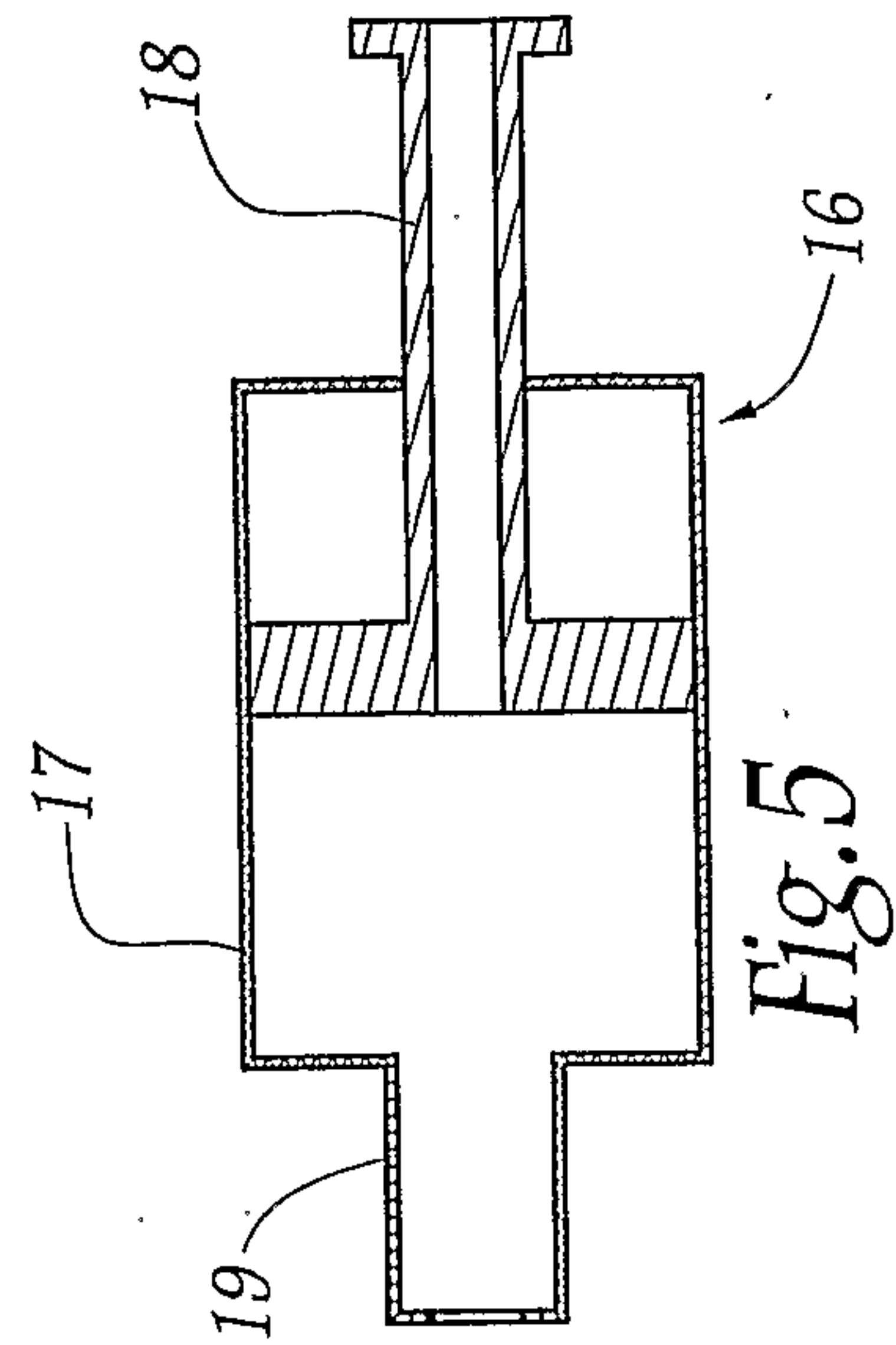


Fig. 5

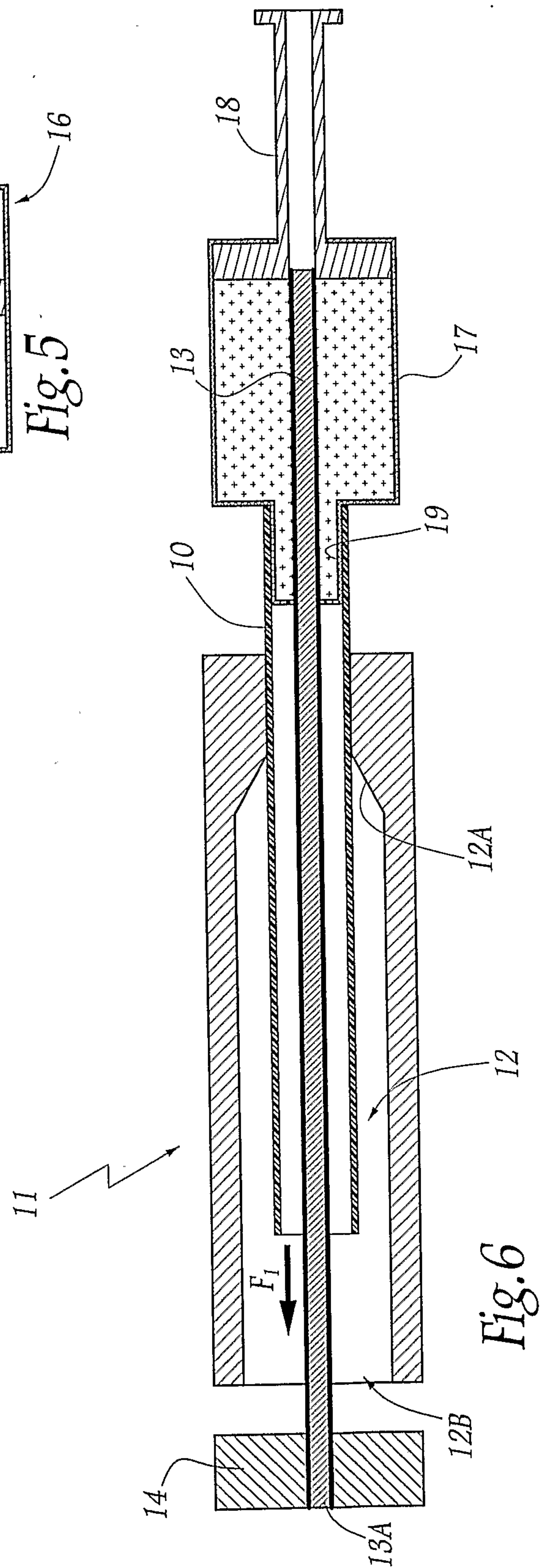
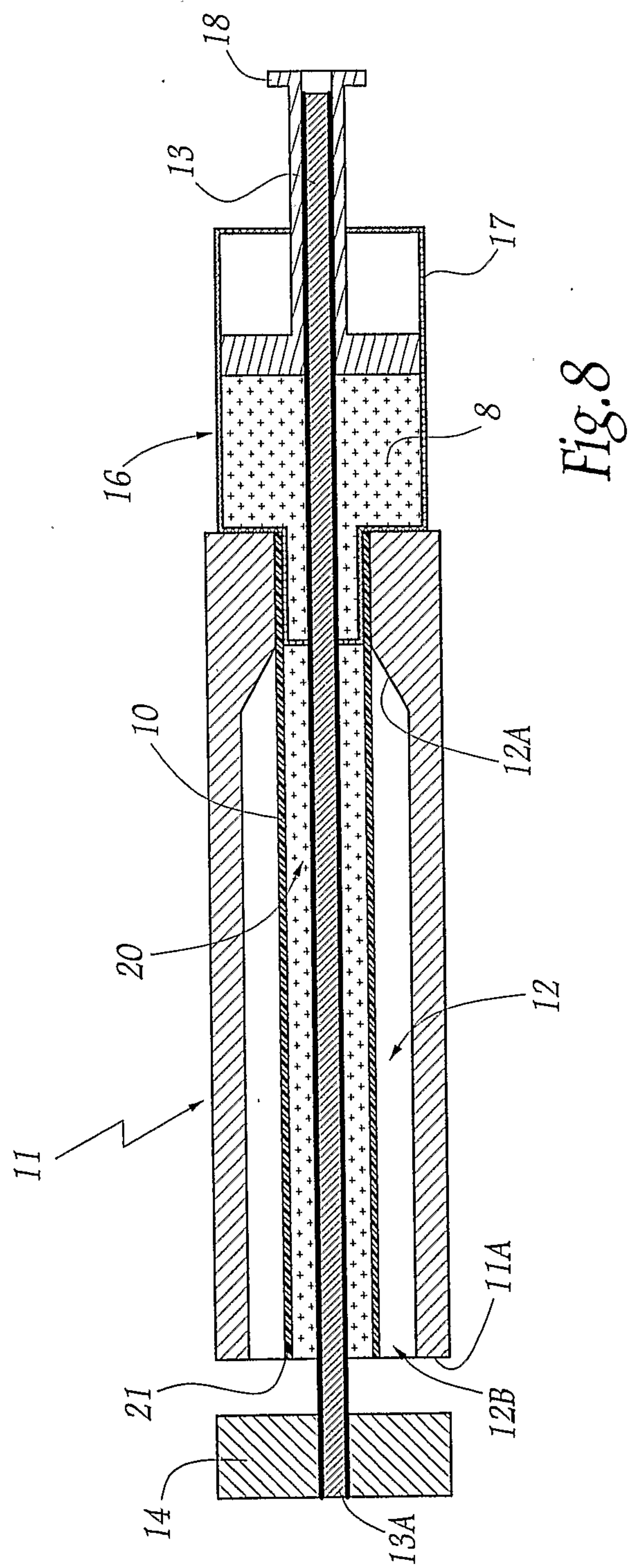
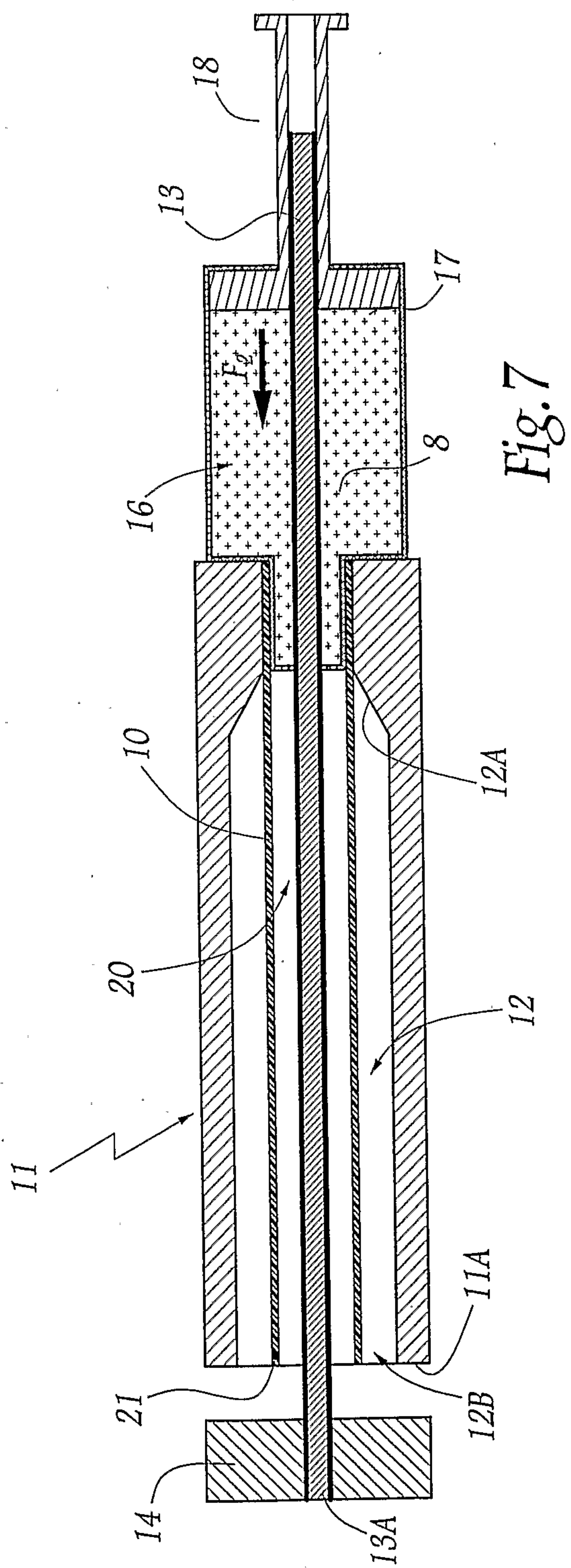
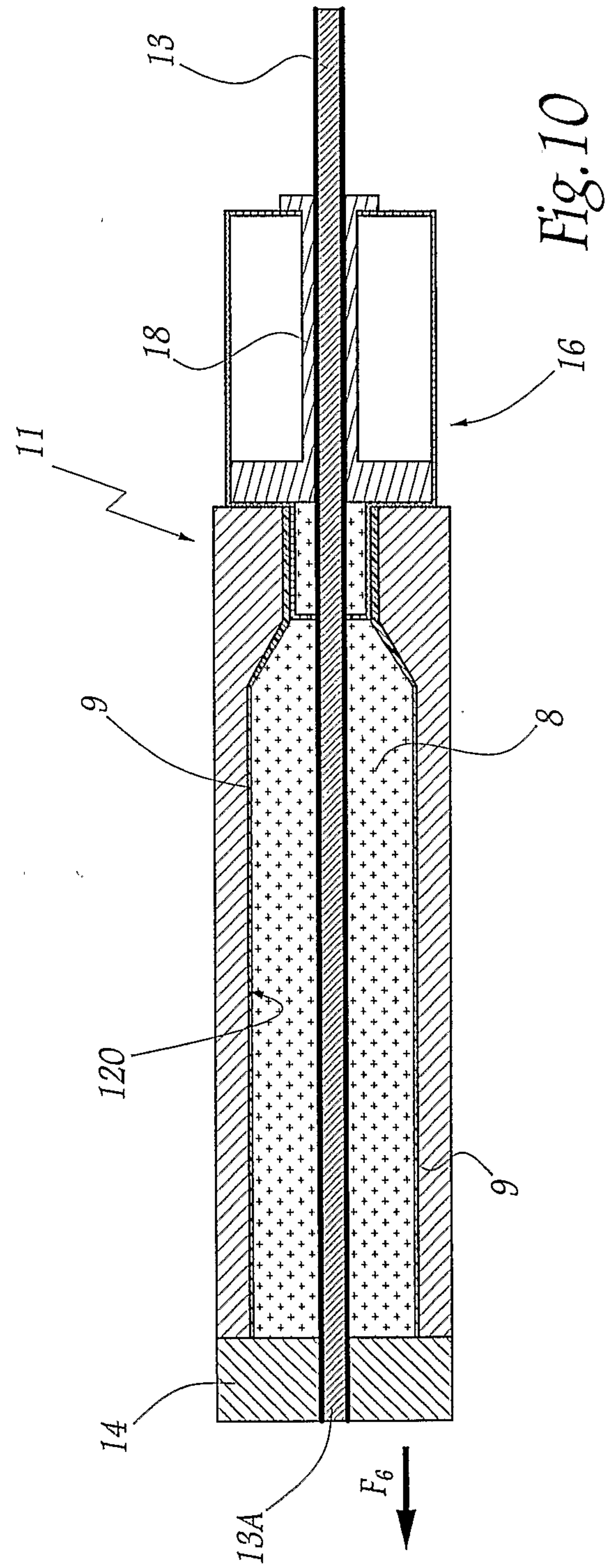
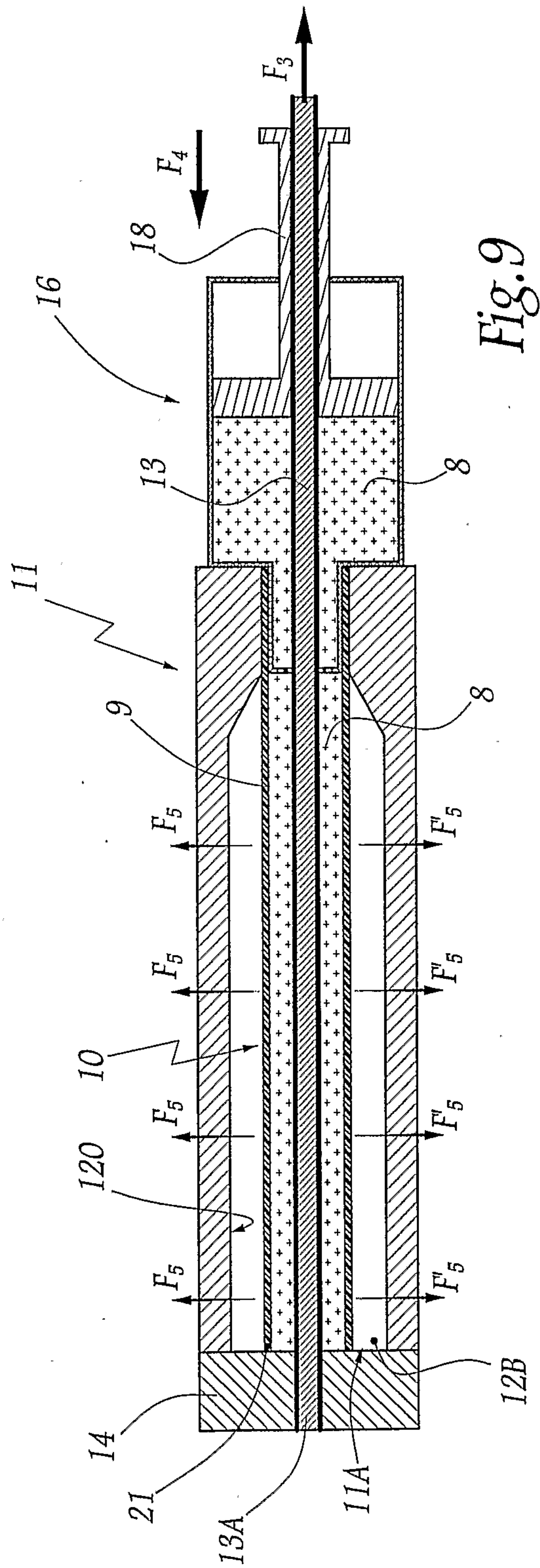


Fig. 6





4/5





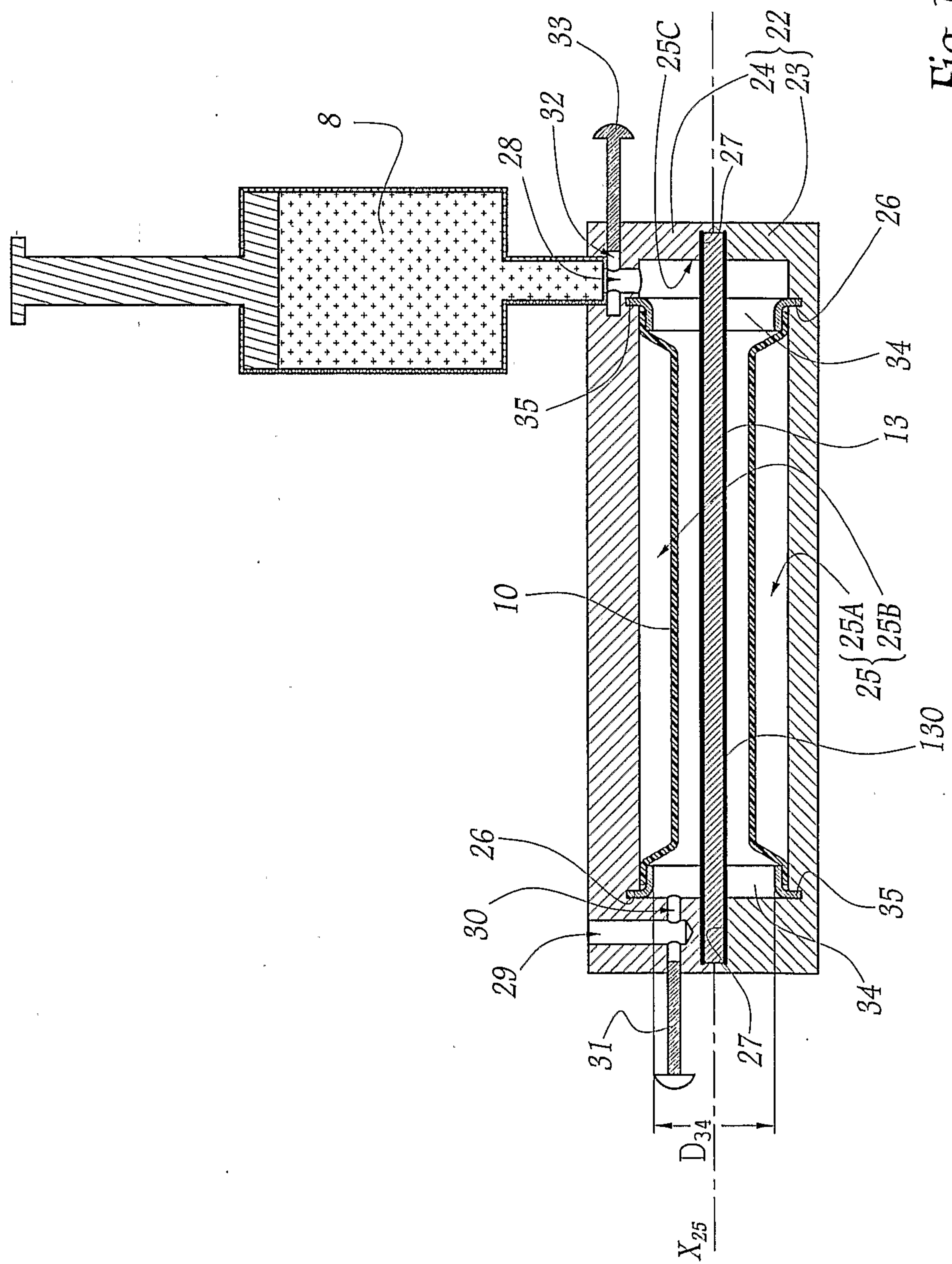


Fig. 11

