(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 618 32**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **87 10363**

(51) Int Cl⁴ : A 61 J 3/00; A 61 K 9/00; A 61 M 37/00; B 29 C 47/06.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt** : 22 juillet 1987.

(30) **Priorité** :

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande** : BOPI « Brevets » n° 4 du 27 janvier 1989.

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

(71) **Demandeur(s)** : *Société dite : DOW CORNING FRANCE S.A.* — FR.

(72) **Inventeur(s)** : David Pocknell.

(73) **Titulaire(s)** :

(74) **Mandataire(s)** : Cabinet de Boisse.

(54) Procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération d'un agent thérapeutique, et anneau fabriqué par ce procédé.

(57) Ce procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal comprend les étapes consistant à :

(i) extruder une première composition comprenant un agent thérapeutique et une première composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir un noyau 1;

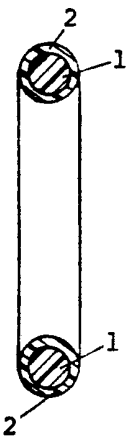
(ii) extruder une seconde composition comprenant une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir une gaine 2 enveloppant le noyau;

(iii) joindre les deux extrémités d'un morceau du noyau et de la gaine extrudés pour former un anneau;

(iv) provoquer la réticulation du noyau extrudé; et

(v) provoquer la réticulation de la gaine extrudée.

Application à l'administration d'agents thérapeutiques tels que des substances contraceptives.



FR 2 618 329 - A1

La présente invention concerne les anneaux thérapeutiques et en particulier leur fabrication.

On connaît des dispositifs qui peuvent être employés sur ou dans un corps humain ou animal pour délivrer des agents thérapeutiques à l'organisme à une vitesse réglée désirée afin d'effectuer un traitement sur une période étendue de temps. Des propositions ont été faites pour utiliser divers agents thérapeutiques de cette manière, par exemple la digitoxine, l'isoprénaline, l'atropine, l'histamine, la pyriméthamine, et des substances hormonales telles que des substances oestrogènes, des substances progestatives et des substances androgènes, par exemple l'oestradiol, la progestérone, l'androstènedione, la testostérone, le cortisol et la chlormadinone.

Il existe par exemple des dispositifs constitués d'un polymère résilient non toxique et d'une médication contraceptive qui peut en être libérée, qui sont sous la forme d'un anneau et sont destinés à être introduits dans le vagin d'un corps humain ou animal. Selon l'un des procédés de fabrication proposés, des produits siliconés sont utilisés pour fabriquer de tels anneaux qui sont moulés par un mode opératoire à plusieurs étapes. Le brevet des E.U.A. N° 3 920 805 décrit la fabrication d'un dispositif pharmaceutique solide ayant la forme d'un anneau intravaginal essentiellement constitué d'un noyau central dépourvu de principe

actif et d'un enrobage enveloppant d'épaisseur définie contenant un principe actif. Cette fabrication implique les opérations qui consistent (1) à placer un mélange de siloxane et de catalyseur dans les deux moitiés d'un moule pour obtenir ce qu'on appelle un noyau polymère centré, serrer le moule et faire durcir le mélange à base de siloxane; (2) à placer le noyau polymère dans l'une des moitiés de son moule, remplir une moitié d'un moule externe avec un mélange polymère à base de siloxane contenant un catalyseur et auquel a été ajouté un principe actif, placer la moitié remplie sur le noyau obtenu à la première étape et faire durcir; (3) après durcissement du contenu du moule de la seconde étape, à remplir l'autre moitié du moule externe avec le mélange polymère de siloxane catalysé et contenant le principe actif, fixer cette moitié à la moitié dont le contenu a été durci à la seconde étape et faire durcir le tout à nouveau. Ce procédé demande relativement beaucoup de travail. Les anneaux fabriqués par ce procédé nécessitent un ébarbage manuel des jets de coulée et des bords où se rejoignent les deux moitiés de la partie extérieure de l'anneau, ces bords laissés tels quels pouvant provoquer une irritation lorsque l'anneau est placé dans le corps.

Afin de maîtriser la vitesse de libération d'agents thérapeutiques à partir d'un anneau, il est souhaitable que le médicament soit contenu dans le noyau de l'anneau, lui-même entouré d'une gaine de matière ne contenant pas de principe actif. Il est important de bien déterminer la position du noyau dans l'anneau afin de garantir la vitesse correcte de libération.

Un but de la présente invention est de fournir un procédé perfectionné de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'agents thérapeutiques dans un corps humain ou animal.

Sous l'un de ses aspects, la présente invention

fournit un procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal, comportant les étapes qui consistent à :

(i) extruder une première composition comprenant un agent thérapeutique et une première composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir un noyau;

(ii) extruder une seconde composition comprenant une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir une gaine qui enveloppe le noyau;

(iii) joindre les extrémités d'un morceau du noyau et de la gaine extrudée pour former un anneau;

(iv) provoquer la réticulation du noyau extrudé; et

(v) provoquer la réticulation de la gaine extrudée.

Dans un procédé selon l'invention, la première composition siliconée formatrice d'élastomère peut être un composé organique de silicium capable de se réticuler avec ou sans présence d'agent de réticulation. Cette réticulation peut être effectuée à des températures élevées ou à la température ambiante. De préférence, la composition siliconée formatrice d'élastomère ne se réticule que très lentement à la température ambiante et présente une vitesse de réticulation fortement accrue à des températures élevées. Des compositions siliconées formatrices d'élastomère comprennent celles qui se réticulent par réaction de groupes silanol et celles qui se réticulent par réaction de groupes insaturés. Les compositions qui se réticulent par réaction de groupes silanol comprennent en général un ou plusieurs organopolysiloxanes ayant des groupes hydroxyle liés à du silicium, qui peuvent être réticulés en formant des élastomères par addition d'un agent de réticulation et d'un catalyseur de condensation. Les organopolysiloxanes utilisés dans une telle composition peuvent se classer depuis les liquides s'écoulant librement jusqu'aux substances extrêmement visqueuses. Dans ces compositions, l'organopolysiloxane

est en général un polydiorganosiloxane ayant des groupes silanol terminaux. L'agent de réticulation peut être par exemple un alcoxysilane ou un polysilicate d'alkyle, par exemple le méthyltriméthoxysilane ou un polysilicate d'éthyle, ou bien il peut s'agir d'un alkylhydrogénopolysiloxane, par exemple un polyméthylhydrogénosiloxane. Parmi la grande diversité de catalyseurs qui peuvent être utilisés, des exemples représentatifs en sont les composés organométalliques, par exemple l'octoate stanneux, le dilaurate de dibutyl-étain, les titanates alkyliques et les chélates de titane. Ces compositions formatrices d'élastomère sont bien connues dans l'art et ont par exemple été décrites dans les brevets britanniques N° 841 825, 844 128, 957 255 et 962 061. Les compositions siliconées qui se réticulent par réaction de groupes insaturés comprennent en général un ou plusieurs organopolysiloxanes ayant au moins deux groupes à insaturation aliphatique liés à du silicium par molécule, un composé organique de silicium ayant au moins deux atomes d'hydrogène liés à du silicium, et un catalyseur, par exemple un composé ou complexe de platine qui favorise la réaction entre les groupes insaturés et les groupes à atome d'hydrogène lié à du silicium. Les groupes à insaturation aliphatique sont de préférence à insaturation oléfinique. Ces compositions sont parfois préférées car il ne se forme pas de sous-produits pendant la réaction de réticulation. De plus, il n'apparaît que peu ou pas de changements dimensionnels pendant la réticulation, ce qui permet une fabrication plus précise des anneaux en ce qui concerne leur forme et leur taille. L'organopolysiloxane utilisé dans une telle composition, qui se réticule par réaction de groupes insaturés, peut varier depuis un liquide s'écoulant librement jusqu'à une substance extrêmement visqueuse, et il comprend typiquement des motifs de formules générales $Q_aQ'SiO_{\frac{3-a}{2}}$ et $Q_bSiO_{\frac{4-b}{2}}$, où Q représente un groupe

monovalent d'hydrocarbure ou d'hydrocarbure substitué ne comptant pas plus de 8 atomes de carbone, Q' représente un groupe organique ayant une insaturation oléfinique et, de préférence, est un groupe vinyle ou allyle, au moins 80% des substituants restants liés à du silicium étant des groupes méthyle, la valeur de a est 1 ou 2, et la valeur de b est 0, 1, 2 ou 3. Le composé organique de silicium utilisé dans une telle composition est typiquement un organohydrogénosiloxane ayant au moins 2 atomes d'hydrogène liés à du silicium par molécule et dont les substituants restants liés à du silicium sont des groupes monovalents d'hydrocarbure ne comptant pas plus de 8 atomes de carbone, de préférence des groupes méthyle. Le composé ou complexe de platine peut être par exemple l'acide chloroplatinique, l'acétylacétonate de platine, un complexe d'halogénure platineux avec des composés insaturés tels que l'éthylène, le propylène, des organovinylsiloxanes et le styrène, le méthyldiplatine et $Pt(CN)_3$. Les compositions de ce type sont également bien connues dans l'art (voir par exemple les brevets britanniques N° 1 090 122, 1 141 868 et 1 409 223) et sont disponibles dans le commerce. Les compositions formatrices d'élastomère peuvent également contenir d'autres ingrédients, par exemple des charges et des plastifiants.

Les agents thérapeutiques utilisés dans un procédé selon l'invention peuvent être de quelconques substances pharmaceutiquement actives qu'il peut être utile d'administrer à faible dosage en une longue période de temps. Ces substances comprennent par exemple, l'histamine, l'atropine et des substances hormonales. De préférence, l'agent thérapeutique est un agent contraceptif, par exemple l'oestradiol, la progestérone, l'androstènedione, la testostérone, la lévonogestrone, le cortisol, l'acétate de médroxyprogestérone ou l'acétate de mélengestrol. Ces agents peuvent être incorporés dans la première composition suivant

des méthodes classiques connues en pratique. Ces agents peuvent par exemple être mélangés avec la première composition siliconée formatrice d'élastomère ou une partie de celle-ci, par exemple avec une partie de l'organopolysiloxane utilisé dans la composition, avant d'incorporer cette partie dans la première composition. La concentration d'agent thérapeutique dans la composition, les dimensions du noyau et les dimensions de la gaine enveloppante sont choisies pour donner la vitesse de libération demandée de l'agent et la durée de vie utile nécessaire de l'anneau, c'est-à-dire le temps pendant lequel l'anneau sera capable de libérer l'agent thérapeutique à la vitesse demandée. La concentration de l'agent thérapeutique peut varier selon l'agent utilisé de moins de 0,1 % en poids à plus de 30 % en poids par rapport à la première composition. La composition peut être extrudée par des procédés et un matériel d'extrusion classiques. Le diamètre du noyau peut différer selon la vitesse de libération demandée et le type d'agent thérapeutique utilisé. Le diamètre du noyau peut être par exemple de 2 à 6 mm.

Dans l'étape (ii) d'un procédé selon l'invention, une composition consistant en une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère est extrudée sur le noyau. Cette composition peut être l'une quelconque des compositions formatrices d'élastomère visées à l'étape (i), et il s'agit de préférence de la même composition que celle utilisée à l'étape (i) afin d'optimaliser la compatibilité entre le noyau et la gaine. La gaine peut être extrudée sur le noyau une fois que ce dernier a été extrudé, mais elle est de préférence extrudée en même temps que le noyau. En utilisant cette technique de co-extrusion, on peut maîtriser suffisamment le positionnement du noyau à l'intérieur de la gaine, en le gardant constant tout au long de la fabrication. De préférence, le noyau et la gaine sont maintenus sensiblement concentriques. Le noyau et la gaine extrudés ont suffisamment

de résistance cohésive pour conserver leur forme.

Dans l'étape (iii) d'un procédé selon l'invention, les extrémités d'un morceau de l'extrudat, qui comprend à la fois le noyau et la gaine, sont jointes pour former un anneau. Des morceaux d'extrudat d'une longueur appropriée pour former un anneau de taille désirée peuvent être obtenus en extrudant une longueur sensiblement égale à la circonférence désirée de l'anneau, ou en extrudant une plus longue section qui peut être divisée en morceaux séparés ayant la longueur voulue, par exemple en coupant l'extrudat. Les extrémités d'un morceau peuvent par exemple être jointes en plaçant le morceau dans un moule de forme annulaire, si bien que les extrémités se trouvent en contact entre elles ou en contact avec des moyens servant à fixer les extrémités ensemble. De tels moyens comprennent par exemple un composé adhésif approprié ou une couche de composition formatrice d'élastomère non durcie qui peut se réticuler avec la seconde composition siliconée formatrice d'élastomère et de préférence avec chacune des première et seconde compositions siliconées formatrices d'élastomère utilisées dans le procédé. La Demanderesse préfère faire en sorte que chaque morceau d'extrudat ait développé une "structure" suffisante pour assurer que le maniement nécessaire de l'extrudat pendant sa mise sous forme annulaire ne l'endommage pas en raison de sa mollesse inhérente. Une déformation de la gaine ou du noyau, modifiant leur configuration annulaire, est indésirable car les anneaux fabriqués doivent avoir une forme constante et être capables de délivrer l'agent thérapeutique d'une manière prévisible et constante. Cette "structure" peut être obtenue par addition à la première et/ou à la seconde composition d'un additif générateur de thixotropie, mais, de préférence, la seconde composition siliconée formatrice d'élastomère et mieux encore chacune des première et seconde compositions siliconées formatrices d'élastomère de chaque morceau sont au moins

partiellement polymérisées avant le transfert dans le moule et la mise de l'extrudat sous forme annulaire. Il est également préférable de donner aux extrémités de chaque morceau une forme telle que l'extrudat subisse un minimum de déformation pendant que les extrémités sont jointes pour former l'anneau. On peut y parvenir en coupant les extrémités d'un extrudat rectiligne en faisant un angle par rapport à la parallèle, de telle façon que ses faces terminales puissent entrer en contact sur pratiquement toute leur surface, par exemple lorsqu'il est placé dans le moule.

Dans les étapes (iv) et (v) d'un procédé selon l'invention, on effectue respectivement la réticulation du noyau et de la gaine extrudés. Dans un procédé préféré, les étapes (iv) et (v) sont exécutées simultanément. Cette étape de réticulation ou de durcissement peut avoir lieu à la température ambiante ou à des températures élevées, selon le type de composition formatrice d'élastomère utilisée dans les étapes d'extrusion (i) et (ii). Il faut veiller à maintenir la température en dessous de celle à laquelle l'agent thérapeutique se dégrade. La réticulation peut être effectuée après l'étape (iii) dans laquelle les extrémités sont jointes. Sous un autre des aspects du procédé, le noyau et la gaine extrudés sont réticulés avant d'arriver à l'étape (iii) du procédé. Sous un autre de ses aspects encore, la réticulation du noyau et de la gaine extrudés provoque la fixation mutuelle des extrémités de l'extrudat qui ont été jointes à l'étape (iii). Les quatrième et cinquième étapes d'un procédé selon l'invention peuvent être accomplies en une ou plusieurs phases. L'extrudat peut être amené à se réticuler partiellement avant l'étape (iii) d'un procédé selon l'invention. Il est par exemple possible d'amener l'extrudat à acquérir sa "structure" avant de le couper à la longueur rectiligne, ce qui est suivi d'une autre réticulation à l'étape (iii) ou après cette étape.

La mise en oeuvre d'un procédé selon l'invention a pour avantage que l'on peut produire des anneaux de qualité au moins sensiblement constante avec des coûts opératoires réduits par rapport aux procédé de l'art antérieur, tant en terme de nombre d'opérations nécessaires qu'en terme de gaspillage de matière de départ sous forme de jets de coulée.

Dans un procédé préféré de fabrication des anneaux, l'extrudat est conformé de telle manière que seule une modification mineure soit nécessaire pour obtenir la forme annulaire. La Demanderesse a découvert qu'on peut y parvenir en donnant à l'extrudat une forme hélicoïdale.

Un procédé tel qu'au paragraphe précédent est commodément exécuté en conformant l'extrudat, obtenu selon les étapes (i) et (ii) d'un procédé selon l'invention, sur un mandrin dont la surface présente une partie réceptrice de forme hélicoïdale. Le mandrin peut être actionné en rotation tandis que l'extrudat est envoyée sur lui en continu. Le mandrin et la tête d'extrusion peuvent être déplacés latéralement l'un par rapport à l'autre afin de permettre la réception continue de l'extrudat sur le mandrin. Des spires individuelles peuvent être détachées de l'hélice isolément ou par groupes, de préférence lorsque l'extrudat a acquis suffisamment de "structure". Les autres aspects du procédé, par exemple en ce qui concerne la réticulation telle que décrite pour un procédé selon l'invention, s'appliquent également au procédé préféré décrit ici.

Ce procédé préféré présente un certain nombre d'avantages supplémentaires. Ceux-ci comprennent : la possibilité de couper en une seule opération plusieurs morceaux d'extrudats destinés à la formation des anneaux; le fait que l'extrudat soit déjà sous une forme sensiblement annulaire et qu'en conséquence l'extrudat subisse très peu de déformation lorsque ses extrémités sont amenées à se joindre; le fait qu'une simple coupe rectiligne soit possible étant

donné que les extrémités opposées peuvent ainsi entrer ensuite en contact entre elles sur la quasi-totalité de leur surface; la possibilité de faire durcir l'extrudat avant qu'il ne soit découpé en morceaux de la longueur désirée; et la possibilité d'utiliser un moule à plusieurs cavités dans lequel plusieurs spires individuelles détachées peuvent être placées afin de les polymériser simultanément sous forme annulaire.

L'invention fournit également un procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal, comportant les étapes suivantes :

(i) extruder une première composition comprenant un agent thérapeutique et une première composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir un noyau;

(ii) extruder une seconde composition comprenant une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir une gaine enveloppant le noyau;

(iii)a mettre le noyau et la gaine extrudée sous forme d'une hélice comprenant plusieurs spires;

(iii)b détacher une spire individuelle de l'hélice;

(iii)c joindre les extrémités de la spire pour former un anneau;

(iv) provoquer la réticulation du noyau extrudé; et

(v) provoquer la réticulation de la gaine extrudée.

Les anneaux formés par un procédé selon la présente invention ont un net avantage. Etant donné que les extrémités de l'anneau sont fixées ensemble de telle manière que le joint soit sensiblement normal au plan de l'anneau, il ne peut se former qu'une unique bague de "bavures". La zone qu'il peut être nécessaire d'ébarber afin de lisser la surface de l'anneau est donc petite, tandis que les anneaux de l'art antérieur devaient au besoin être ébarbés deux fois, c'est-à-dire suivant les circonférences intérieure et extérieure de l'anneau, là où les moules externes étaient en

contact entre eux. De par le procédé d'extrusion, il n'y a pas de jets de coulée à éliminer des anneaux.

Sous un autre de ses aspects, l'invention fournit un anneau fabriqué par un procédé selon l'invention, capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal.

L'exemple non limitatif suivant illustre deux procédés de l'invention et les anneaux fabriqués selon ces procédés, en regard des dessins annexés sur lesquels :

la Figure 1 est une vue en plan d'un anneau conforme à l'invention;

la Figure 2 est une vue en coupe d'un morceau de l'anneau de la Figure 1;

la Figure 3 est une vue en élévation d'un morceau cylindrique linéaire d'extrudat (comprenant un noyau et une gaine extrudés) d'une longueur appropriée pour former un anneau intravaginal et dont les surfaces terminales sont inclinées selon des angles opposés par rapport à l'axe de l'extrudat;

la Figure 4 est une vue en plan d'un demi-moule servant à mettre l'anneau en forme;

la Figure 5 est une vue du morceau d'extrudat de la Figure 3 qui est recourbé pour former un anneau dont les surfaces terminales sont en juxtaposition juste avant leur mise en contact jointif;

la Figure 6 est une vue d'un morceau d'extrudat recourbé pour former un anneau dont les surfaces terminales sont inclinées sous d'autres angles que ceux de la Figure 3 et représentées en juxtaposition juste avant leur mise en contact jointif; et

la Figure 7 est une vue schématique en coupe partielle illustrant la réception d'un extrudat et sa mise sous forme hélicoïdale sur la surface réceptrice à configuration hélicoïdale d'un mandrin.

Dans l'exemple qui va suivre, toutes les parties

et tous les pourcentages sont exprimés en poids, sauf indication contraire.

EXEMPLE

On prépare une première composition siliconée formatrice d'élastomère en mélangeant 50 parties d'un mélange A qui se compose de 72,4 parties d'un polyorganosiloxane dont environ 0,2% des atomes de silicium portent des groupes vinyle fonctionnels, 25,5 parties d'une charge de silice, 0,1 partie d'éthynylcyclohexanol et 2 parties d'une matière organosilicique comportant des atomes d'hydrogène liés à du silicium, et 50 parties d'un mélange B qui se compose de 73,75 parties d'un polyorganosiloxane dont environ 0,2% des atomes de silicium portent des groupes vinyle fonctionnels, 25,9 parties d'une charge de silice et 0,35 partie d'un catalyseur au platine. On prépare une base d'agent thérapeutique en mélangeant 10 parties de lévonogestrone et 90 parties d'un polydiorganosiloxane à fonctionnalité vinylique. On prépare une première composition comprenant 10 parties de la base d'agent thérapeutique, 20 parties de $BaSO_4$ et 970 parties de la première composition siliconée formatrice d'élastomère. On prépare une seconde composition en prenant 1 000 parties de la première composition siliconée formatrice d'élastomère.

On place 1,5 kg de chacune des première et seconde compositions respectivement dans la première et la seconde chambre d'une extrudeuse à tête transversale et on règle l'extrudeuse de façon à obtenir un extrudat continu comprenant un noyau 1 de 2 mm de diamètre constitué de la première composition, et une gaine 2 constituée de la seconde composition et donnant à l'extrudat un diamètre total de 9 mm.

Dans un premier mode opératoire illustratif, on extrude une longueur d'environ 1 m de l'extrudat sur un support plat où on le laisse pendant une nuit à la température ambiante. Au bout de ce temps, il s'est effectué une

réticulation suffisante pour donner suffisamment de "structure" à l'extrudat. On le découpe ensuite avec une lame aiguisée en morceaux 4 (Figure 3) ayant une longueur d'environ 173 mm et dont les surfaces terminales 4a et 4b sont exposées sous un angle de 45°. On transfère ensuite le morceau 4 dans un demi-moule 10 (Figure 4) présentant une empreinte annulaire 11 dans laquelle on recourbe le morceau 4 en amenant ses surfaces terminales 4a et 4b en juxtaposition comme le montre la Figure 5, avant de les mettre franchement au contact l'une de l'autre. Dans cette disposition, la réticulation des première et seconde compositions peut créer des liaisons transversales à travers la ligne de contact des deux surfaces terminales. On place ensuite un demi-moule complémentaire du demi-moule 10 au-dessus de celui-ci et on ferme le moule. On place ensuite le tout dans une étuve à 100°C pendant 5 minutes pour provoquer la réticulation de la composition siliconée formatrice d'élastomère du noyau et de la gaine. On laisse ensuite refroidir le moule, l'ouvre et en retire l'anneau 3 qui ne présente qu'une légère marque là où les deux surfaces terminales se sont rencontrées.

Dans un second mode opératoire illustratif, une certaine longueur d'extrudat continu, préparé et obtenu comme décrit ci-dessus, est enroulé sur un mandrin 20 (Figure 7) de 37 mm de diamètre présentant une surface réceptrice 21 de configuration hélicoïdale. On fait tourner le mandrin à une vitesse de 10 tr/min pour donner à l'extrudat une forme hélicoïdale 5. Une fois que le mandrin 20 est plein, en portant plusieurs spires, on arrête de lui envoyer l'extrudat et on place le mandrin avec l'extrudat dans une étuve à 100°C pendant environ 5 minutes afin de réticuler l'extrudat. Après avoir laissé refroidir l'extrudat hélicoïdal réticulé 5, on le coupe radialement d'un seul trait suivant la longueur du mandrin 20 au moyen d'une lame aiguisée. On détache les spires individuelles ainsi obtenues

et les place dans des moules 10. Ce sectionnement donne des spires telles que représentées sur la Figure 5, mais on pourrait aussi l'opérer en faisant un angle par rapport au rayon du mandrin pour obtenir des spires telles que représentées sur la Figure 6. On place un petit disque de la première composition siliconée formatrice d'élastomère en contact avec les surfaces terminales de chaque spire individuelle. On ferme ensuite le moule et on poursuit les opérations comme dans le premier mode opératoire illustratif.

REVENDICATIONS

1. Procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

(i) extruder une première composition comprenant un agent thérapeutique et une première composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir un noyau (1);

(ii) extruder une seconde composition comprenant une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir une gaine (2) enveloppant le noyau;

(iii) joindre les deux extrémités (4a, 4b) d'un morceau (4) du noyau et de la gaine extrudés pour former un anneau (3);

(iv) provoquer la réticulation du noyau extrudé; et

(v) provoquer la réticulation de la gaine extrudée.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la gaine est extrudée en même temps que le noyau.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la réticulation du noyau et de la gaine extrudés est commencée avant l'étape (iii).

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réticulation du noyau et de la gaine extrudés provoque la fixation mutuelle des extrémités jointes à l'étape (iii).

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la réticulation du noyau et de la gaine extrudés est effectuée avant l'étape (iii).

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les première et seconde compositions siliconées formatrices d'élastomère sont chauffées pour accélérer leur réticulation.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les première et seconde compositions siliconées formatrices d'élastomère comprennent un organopolysiloxane ayant au moins deux groupes à insaturation oléfinique liés à du silicium par molécule, un composé organique de silicium ayant au moins deux atomes d'hydrogène liés à du silicium par molécule et un catalyseur qui favorise la réaction entre les groupes oléfiniques et les groupes à atome d'hydrogène lié à du silicium.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent thérapeutique est un agent contraceptif.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'agent contraceptif est l'oestradiol ou la lévonogestérone.

10. Procédé de fabrication d'un anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à :

(i) extruder une première composition comprenant un agent thérapeutique et une première composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir un noyau (1);

(ii) extruder une seconde composition comprenant une seconde composition siliconée formatrice d'élastomère pour obtenir une gaine (2) enveloppant le noyau;

(iii)a mettre le noyau et la gaine extrudée sous forme d'une hélice (5) comprenant plusieurs spires;

(iii)b détacher une spire individuelle de l'hélice;

(iii)c joindre les extrémités (4a, 4b) de la spire pour former un anneau (4);

(iv) provoquer la réticulation du noyau extrudé; et

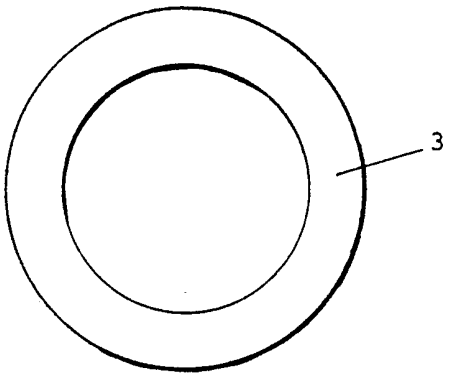
(v) provoquer la réticulation de la gaine extrudée.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le noyau et la gaine extrudés sont mis sous forme

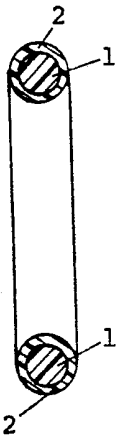
d'une hélice en étant extrudés sur un mandrin (20) présentant une surface réceptrice (21) de configuration hélicoïdale qui tourne tandis que le noyau et la gaine extrudés y sont envoyés en continu.

12. Procédé selon la revendication 10 ou 11, caractérisé en ce que plusieurs spires individuelles sont détachées de l'hélice par un seul trait de coupe.

13. Anneau capable d'assurer la libération réglée d'un agent thérapeutique dans un corps humain ou animal, caractérisé en ce qu'il est fabriqué par un procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes.



F I G U R E 1



F I G U R E 2

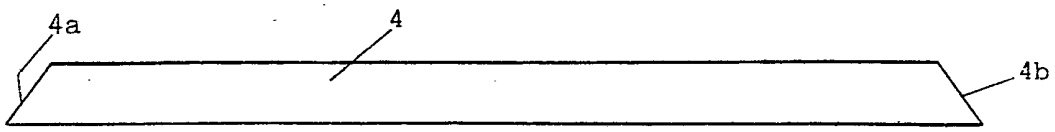


FIGURE 3

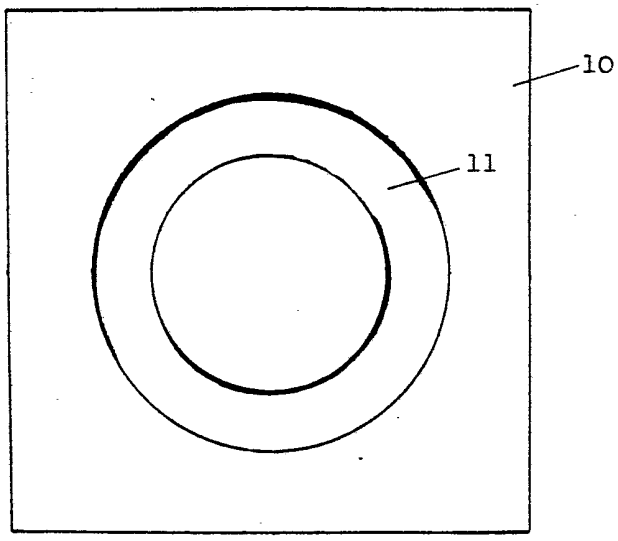


FIGURE 4

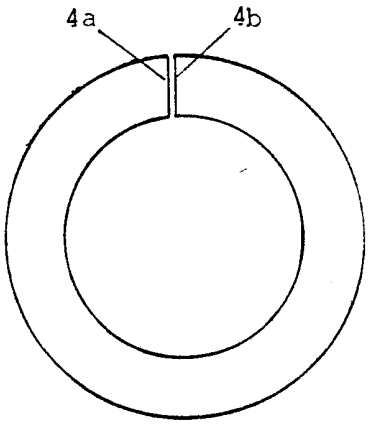


FIGURE 5

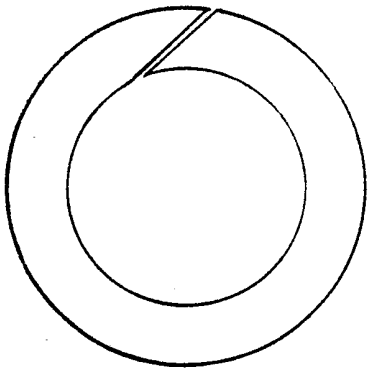


FIGURE 6

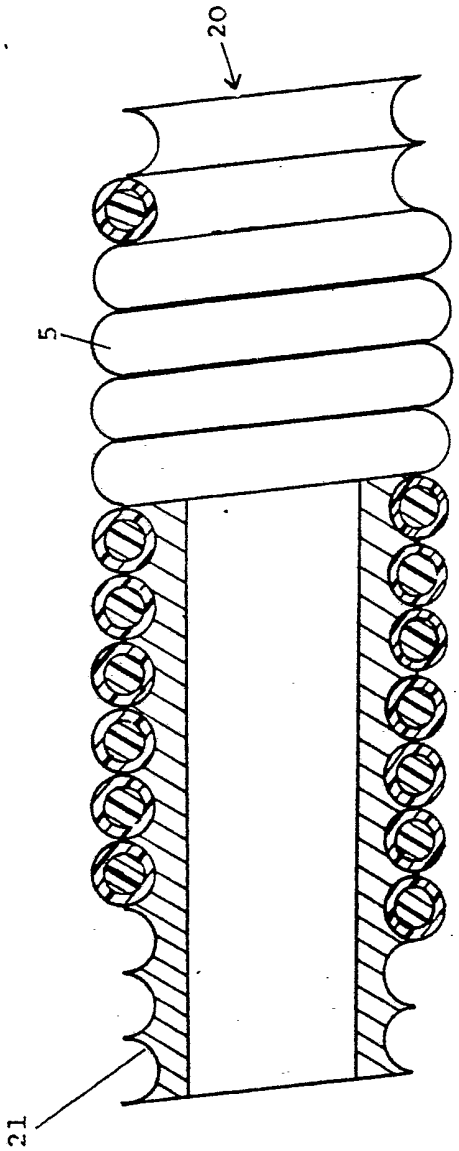


FIGURE 7