



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

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑯ Numéro de la demande: 03552/91

⑯ Date de dépôt: 03.12.1991

⑯ Priorité: 18.12.1990 GB A9027422

⑯ Brevet délivré le: 31.07.1996

⑯ Fascicule du brevet
publiée le: 31.07.1996

⑯ Titulaire(s):

Société de Conseils de Recherches et d'Applications
Scientifiques (S.C.R.A.S.),
Société Anonyme 51/53, rue du Docteur Blanche,
Paris (FR)

⑯ Inventeur(s):

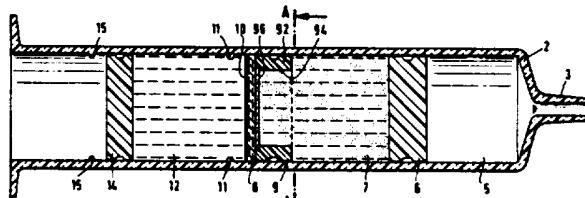
Cherif Cheikh, Roland, Issy les Moulineaux (FR)

⑯ Mandataire:

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

⑯ Pompe osmotique.

⑯ Une pompe osmotique comprend un corps (2) dans lequel on trouve un compartiment d'alimentation (5) séparé d'un compartiment prévu pour le sel osmotique (7) par un système mobile et imperméable répondant à la pression tel qu'un piston (6) ou une membrane flexible. Le compartiment pour le sel osmotique (7) est séparé du compartiment pour le liquide osmotique (12), par une membrane semi-perméable (96) qui peut être fixée sur un piston (9). Un barrage pour le liquide isole le compartiment du sel osmotique (7) du compartiment du liquide osmotique lors du stockage de la pompe, et peut être inactivée lorsque la pompe doit être utilisée. La barrière du liquide peut être une membrane (10) dont la rupture la rend inactive. La mise en œuvre de la pompe osmotique peut être effectuée par le chargement du compartiment d'alimentation (5) avec l'agent à administrer.



Description

L'invention concerne des pompes osmotiques capables de libérer un liquide sur une période de longue durée.

En raison de leur mode d'action, de leurs exigences de dosage, de leurs effets secondaires ou de leur toxicité, certains agents thérapeutiques nécessitent une administration parentérale continue sur des périodes de longue durée. Jusqu'à présent, on utilisait un goutte à goutte intraveineux pour une administration parentérale continue. Cependant, ce type d'appareil est encombrant, fragile et nécessite l'immobilisation (et fréquemment l'hospitalisation) du patient.

Le développement de nouveaux produits pharmaceutiques administrés de façon parentérale, particulièrement de peptides et de dérivés de peptides ainsi que la volonté de fournir un moyen d'alimentation parentérale qui ne limite pas fortement l'activité du receveur, ont conduit au développement de nombreuses inventions pour l'administration parentérale et ambulatoire de médicaments. Ces inventions comprennent des microcapsules, des liposomes, des pastilles et des pompes mécaniques.

Les pompes mécaniques sont particulièrement utiles pour l'administration parentérale d'un liquide pendant une période de longue durée. Dans ces appareils, une force motrice est exercée sur un liquide, expulsant le liquide du corps de la pompe. On a utilisé, en guise de force motrice pour actionner les pompes d'alimentation parentérale, des moteurs fonctionnant avec une batterie, des ballons gonflés et la pression de vapeur de liquides volatiles. Les pompes utilisant ces méthodes pour expulser le liquide du corps de la pompe, souffrent d'un ou plusieurs inconvénients majeurs. Les principaux inconvénients de ces appareils sont leur complexité, leur coût élevé (qui rend impraticable l'utilisation de ces appareils comme des appareils jetables à usage unique), leur manque de fiabilité et leur incapacité à libérer de petits volumes (millilitre).

Des appareils de perfusion ambulatoire ont aussi été actionnés par des pompes osmotiques, ce qui supprime un grand nombre des inconvénients décrits ci-dessus et prévoit en particulier des appareils jetables à usage unique. Les pompes de perfusion, mises en route osmotiquement, ont d'abord été décrites par Rose et Nelson dans Austral. J. Exp. Biol. 33:415-420 (1955). Une pompe osmotique typique «Rose et Nelson» comprend un compartiment contenant l'eau, un compartiment contenant le sel et un compartiment contenant l'agent pharmaceutique à administrer. Le compartiment de l'eau est séparé du compartiment du sel par une membrane rigide qui est perméable à l'eau mais non au sel, c'est-à-dire une membrane semi-perméable. Le compartiment pour le sel est séparé du compartiment pour l'agent pharmaceutique par une paroi mobile imperméable, typiquement une membrane élastique imperméable. Lors du fonctionnement, l'eau s'écoule dans le compartiment contenant le sel, à travers la membrane semi-perméable, augmentant le volume de ce compartiment et exerçant une pression sur la membrane élastique entre le

compartiment contenant le sel et le compartiment contenant l'agent pharmaceutique. Le volume du compartiment contenant l'agent pharmaceutique est donc réduit, expulsant ainsi l'agent pharmaceutique de la pompe.

Des appareils de perfusion, alimentés par des pompes osmotiques «Rose-Nelson» existent sous bien des formes. Les améliorations et les variations quant au nombre des compartiments et la disposition des compartiments, la paroi mobile imperméable entre les compartiments du sel et de l'agent pharmaceutique, les moyens de remplissage et ceux de mise en service des appareils sont tous connus. Par exemple, les brevets américains N° 376 0984 et 3 845 777 décrivent des appareils qui ne possèdent pas de compartiment pour le liquide osmotique mais s'imbibent d'eau à partir de l'extérieur de la pompe. Dans le brevet américain N° 3 604 417, l'appareil décrit présente un piston mobile qui sépare le compartiment contenant le sel du compartiment contenant l'agent pharmaceutique et qui sert à expulser l'agent pharmaceutique de la pompe. Le brevet américain N° 455 2561 décrit un appareil de perfusion à l'intérieur duquel le produit à administrer est introduit dans la pompe et la pompe est actionnée séparément par l'addition d'un hydrogel. Les brevets américains N° 4 838 862 et 4 898 582 décrivent des pompes osmotiques dans lesquelles le liquide osmotique d'entraînement et le médicament sont chargés dans la pompe avant l'utilisation et la pompe est actionnée par une manipulation manuelle séparée, effectuée au moment de l'utilisation.

L'invention fournit une pompe osmotique comprenant un compartiment d'alimentation, un compartiment pour le sel osmotique, un système mobile imperméable répondant à la pression entre le compartiment d'alimentation et le compartiment du sel osmotique, une membrane semi-perméable entre le compartiment du sel osmotique et une source du liquide osmotique et un barrage pour le liquide afin d'isoler le compartiment du liquide osmotique du compartiment du sel osmotique, le barrage pour le liquide pouvant être inactif lorsque la pompe osmotique est utilisée.

Une pompe selon l'invention peut être fournie avec l'agent à administrer, ce dernier pouvant être préchargé, soit dans la chambre d'alimentation, soit dans un compartiment de stockage à partir duquel il est introduit dans le compartiment d'alimentation juste avant usage. Un tel compartiment de stockage peut être détachable de la pompe ou placé à l'intérieur de la pompe, entre le compartiment d'alimentation et le compartiment du sel osmotique. Dans certains cas, l'agent peut ne pas être stable en tant qu'entité, mais peut nécessiter le mélange de deux composants juste avant l'emploi. Le premier composant peut être une forme stable de l'agent, - par exemple sous une forme sèche, lyophilisée ou en poudre - et le second composant peut être un solvant ou un excipient d'injection. Dans un tel cas, l'un de ces deux composants, de préférence le premier, peut être chargé dans le compartiment d'alimentation et l'autre composant, dans le compartiment de stockage, (détachable de

la pompe ou à l'intérieur de celle-ci tel que décrit ci-dessus), compartiment à partir duquel il est introduit dans le compartiment d'alimentation et mélangé avec le composant qui s'y trouve juste avant l'emploi. Ou bien les deux composants peuvent être préchargés dans deux compartiments de stockage séparés (tous deux détachables de la pompe), à partir desquels ils sont introduits ensemble dans le compartiment d'alimentation, juste avant l'emploi.

La disposition des éléments d'une pompe selon l'invention peut être telle que, lorsque l'agent à administrer ou un composant est introduit dans le compartiment d'alimentation, juste avant l'emploi, à partir d'un compartiment de stockage détachable (ou de deux compartiments détachables), l'augmentation de la pression dans la chambre d'alimentation conduit à l'inactivation du barrage du liquide. Une telle pompe est dite activée par chargement. Cependant, quand l'agent à délivrer est entièrement stocké dans la chambre d'alimentation ou en partie dans le compartiment d'alimentation et en partie dans le compartiment de stockage à l'intérieur de la pompe, l'inactivation du barrage du liquide peut être réalisée par une augmentation de la pression suite au mouvement du poussoir. Le poussoir peut être déplacé manuellement; alternativement, le piston peut être sollicité en direction de la canule par des moyens appropriés, des moyens de verrouillage du poussoir étant prévus pendant la période de stockage pour l'empêcher de se déplacer dans cette direction. La libération des moyens de verrouillage entraîne l'activation de la pompe. Une telle pompe est dite activée par le poussoir.

Le barrage du liquide peut être une membrane qui peut se briser telle qu'une fine membrane, par exemple de métal, et plus spécialement une feuille d'aluminium. L'inactivation d'un tel barrage est effectuée par la rupture de celui-ci lorsque la pompe est mise en œuvre. La fine membrane pourrait être disposée dans la pompe de façon à empêcher le contact entre le liquide osmotique et la membrane semi-perméable. Le barrage du liquide peut être également un piston mobile qui, lorsque la pompe osmotique est utilisée, se déplace d'une position dans laquelle il isole le compartiment du liquide osmotique de la membrane semi-perméable, vers une position qui permet la communication du liquide entre le compartiment du liquide osmotique et la membrane semi-perméable. La communication du liquide se ferait, par exemple, par un passage de dérivation dégagé par le mouvement du piston.

La membrane semi-perméable est, de préférence, mobile. En particulier, elle peut être fixée sur un support mobile tel qu'un piston. Elle peut, par exemple, être mise en place dans l'ouverture centrale d'un piston annulaire. Dans les conceptions dans lesquelles le barrage de liquide est un piston mobile, tel que décrit ci-dessus, la membrane semi-perméable peut être fixée sur ce même piston qui aurait une face imperméable et une jupe annulaire solidaire de cette face imperméable avec un orifice dans lequel serait disposée la membrane semi-perméable. Dans un tel cas, le mouvement du piston se ferait d'une position dans laquelle la face imperméable isolerait le liquide osmotique de la membran-

ne semi-perméable, vers une position dans laquelle le passage de dérivation, pour le liquide, serait dégagé par le piston et viendrait un regard de la membrane semi-perméable de la jupe.

5 Le système mobile et imperméable répondant à la pression, peut être un piston ou une membrane flexible. Le compartiment de liquide osmotique peut être extérieure à la pompe, – par exemple le liquide d'un corps animal ou humain – mais elle est, de préférence, contenue à l'intérieur de la pompe, dans un compartiment pour le liquide osmotique. Un tel compartiment de liquide osmotique sera fermé à une extrémité par le barrage du liquide jusqu'à la mise en service de la pompe et communiquera avec la membrane semi-perméable après l'inactivation du barrage du liquide. Le compartiment de liquide osmotique est, de préférence, fermé à l'autre extrémité, par un système mobile et imperméable répondant à la pression tel qu'une membrane flexible ou un piston. Dans les conceptions qui sont actionnées par le mouvement d'un poussoir, ce dernier est, de préférence, connecté au piston qui sert alors de fermeture à l'extrémité du compartiment du liquide osmotique.

20 25 Les pompes osmotiques selon l'invention peuvent être activées en une seule opération. Pour les pompes activées lors du remplissage, cette opération consisterait à remplir le compartiment d'alimentation avec l'agent à administrer ou un composant de cet agent. Pour les pompes activées à l'aide du poussoir, cette opération consisterait à enfourcer le poussoir ou à débloquer le système de verrouillage du poussoir pour permettre le déplacement de ce dernier. Toutes les procédures de pré-installation effectuées par l'utilisateur sont réduites à une seule manœuvre, simplifiant largement la procédure et éliminant toute possibilité de mauvaises manœuvres par l'utilisateur, oubliant une étape (par exemple actionnant la pompe sans l'avoir chargée auparavant), introduisant une contamination dans l'agent à administrer ou retardant l'administration ce qui rendrait inefficace un agent dont la faible stabilité requiert une utilisation immédiate. De préférence, les pompes activées à l'aide du poussoir sont pourvues d'un dispositif de blocage pour limiter le trajet du poussoir. Le dispositif de blocage peut être placé de telle façon que l'agent à administrer soit délivré au point même d'administration, par exemple à l'extrémité d'une seringue ou d'une canule, évitant tout retard (qui pourrait être de l'ordre de 30 mn) alors que la pression osmotique nécessaire pour assurer l'administration a pu s'établir.

30 35 40 45 50 55 60 65 Les pompes osmotiques selon l'invention, qui comprennent un compartiment pour le liquide osmotique fermé par un système mobile et imperméable répondant à la pression, ne font pas appel à des mèches, éponges ou éléments du même type, pour amener le liquide osmotique jusqu'à la membrane semi-perméable. Le système de fermeture à l'extrémité de la pompe et répondant à la pression, se déplace à la suite de l'écoulement du liquide osmotique hors de son compartiment, réduisant progressivement le volume de ce dernier. Ceci empêche la formation d'une contre-pression ou de bulles d'air et permet l'utilisation de la pompe dans n'im-

porte quelle position. Cela permet aussi à la pompe de compenser n'importe quelle évaporation du liquide osmotique qui se serait produite pendant le stockage.

Des versions peu coûteuses des pompes osmotiques de l'invention peuvent être fabriquées à partir de seringues en plastiques jetables. Le corps ne nécessite aucune soudure ou autres joints qui augmenteraient les coûts de production et le risque de fuites.

L'invention est illustrée en référence aux figures des planches annexées. Dans les différentes conceptions représentées sur ces figures, les parties identiques sont identifiées sous les mêmes numéros de référence. Sur ces planches:

La fig. 1 est une vue, en coupe, d'une pompe osmotique selon l'invention;

La fig. 2 est une vue, en coupe, suivant la ligne A-A de la fig. 1, d'un piston semi-perméable de la pompe de la fig. 1;

La fig. 3 est une vue, en perspective, du piston semi-perméable de la fig. 2;

La fig. 4 est une vue, en coupe, d'une partie d'une autre pompe osmotique selon l'invention;

La fig. 5 est une vue, en coupe, suivant la ligne B-B de la fig. 4;

La fig. 6 est une vue, en perspective, du piston semi-perméable de la pompe de la fig. 4;

La fig. 7 est une vue, en coupe, d'une autre pompe osmotique selon l'invention;

La fig. 8 est une vue, en coupe, d'une autre pompe osmotique selon l'invention;

Les fig. 9a et 9b sont des vues, en coupe, d'une autre pompe osmotique selon l'invention, la fig. 9a montrant la pompe inactivée et la fig. 9b montrant la pompe activée;

Les fig. 10a et 10b sont des vues, en coupe, d'une autre pompe osmotique selon l'invention, la fig. 10a montrant la pompe inactivée et la fig. 10b montrant la pompe activée.

Si l'on se reporte à la fig. 1, une pompe osmotique selon l'invention comprend un corps 2 à l'intérieur duquel se trouvent un compartiment d'alimentation 5, un compartiment pour le sel osmotique 7, un piston d'alimentation imperméable 6 séparant le compartiment d'alimentation 5 du compartiment du sel osmotique 7, un compartiment pour le liquide osmotique 12 qui sert de source de liquide osmotique, un piston semi-perméable 9 séparant le compartiment du sel osmotique 7 du compartiment du liquide osmotique 12, et un barrage pour le liquide 10 qui isole le compartiment du sel osmotique 7 du compartiment du liquide osmotique 12.

Le corps 2 se termine par une canule 3 de chargement et d'évacuation, communiquant avec le compartiment d'alimentation 5. La forme et la taille de la canule 3 permettent un raccordement aisément avec des cathéters ou seringues de faible diamètre, de préférence compatibles avec des systèmes de raccordement Luer-Lock. Bien qu'une seule canule 3 soit préférée, à la fois pour l'alimentation du compartiment 5 et l'évacuation de son contenu, des agencements séparés (non présentés) pour l'alimentation et l'évacuation peuvent être prévus. Le compartiment d'alimentation 5 peut aussi être prévu avec un orifice fermé par une soupape (non présenté) pour purger l'air.

Le piston semi-perméable 9, qui est représenté aussi sur les fig. 2 et 3, comprend un manchon annulaire 92 avec un passage central 94 obturé par une membrane semi-perméable 96. La membrane semi-perméable est en contact avec une mèche 8. Des butées 11 sont prévues pour limiter la course du piston semi-perméable 9 dans la direction opposée à la canule 3. Le compartiment du liquide osmotique 12 est fermé par un second piston 14. Des butées 15 sont prévues pour limiter la course du piston 14 dans la direction opposée à la canule 3.

Le corps 2 peut être façonné ou moulé à partir d'un matériau rigide, stérilisable, inert chimiquement et résistant de façon convenable à la chaleur comme par exemple le chlorure de polyvinyle, le polycarbonate, le polyéthylène de moyenne ou haute densité, ou l'acier inoxydable. Le corps 2 peut être transparent pour permettre à l'utilisateur de contrôler la quantité de médicament ou de liquide osmotique. En particulier, le corps 2 peut être fabriqué à partir du corps de seringues en plastique disponibles, par des modifications simples et peu coûteuses, telle que le matriçage à chaud pour façonner les butées 11 et 15.

Les pistons 6 et 14 peuvent être fabriqués à partir de matériaux qui sont imperméables aux liquides et autres substances utilisées dans la pompe et qui permettent une bonne étanchéité entre le piston et le corps 2. Les poussoirs des seringues en plastique jetables peuvent être utilisés pour les pistons 6 et 14, si le corps 2 est réalisé à partir de seringues en plastique jetables, telles que décrites ci-dessus, ou si le corps a un diamètre intérieur ou égal au diamètre intérieur des seringues d'où proviennent les poussoirs.

Le piston semi-perméable 9 est similaire aux pistons 6 et 14, mais comporte un passage central 94. La membrane semi-perméable 96, obturant le passage 94, peut être fabriquée à partir d'esters ou d'éthers de cellulose, par exemple de l'acétate de cellulose ou du butyrate de cellulose.

Le barrage pour le liquide 10 est fabriqué à partir d'un matériau qui est imperméable au liquide osmotique et qui peut être facilement brisé par le mouvement du piston semi perméable 9, par exemple une feuille d'aluminium.

Les sels osmotiques utilisables dans le compartiment 7 prévu à cet effet, comprennent le chlorure de sodium, le chlorure de potassium, le sulfate de magnésium et le sulfate de sodium. L'eau est le meilleur liquide osmotique à utiliser dans le compartiment 12, bien que n'importe quel mélange de sel, solvant et membrane semi-perméable capables de créer une pression osmotique suffisante, puissent être utilisés. Des paramètres importants dans le choix des sels osmotiques et des fluides et les volumes conseillés de ces derniers sont décrits dans les brevets américains N° 4 838 862 et 4 034 756.

La mèche 8 peut être fabriquée à partir de n'importe quel filtre en papier ou autre matériau poreux capable d'absorber et de conduire le liquide osmotique.

que. La mèche 8 est en option, servant dans certaines conceptions à garder le liquide osmotique en contact avec la membrane semi-perméable 96. Dans la conception présente, décrite avec plus de précisions ci-dessous, comme le volume du compartiment du liquide osmotique 12 décroît, lorsque le piston 14 se déplace vers la canule 3, empêchant la formation de bulles dans le compartiment de liquide osmotique 12 et faisant en sorte que le liquide 20 osmotique reste en contact avec la membrane semi-perméable 96, il n'est pas indispensable de prévoir une mèche 8. Ce mouvement du piston 14 évite aussi la formation d'une contre-pression dans le compartiment du liquide osmotique 12.

Pour la mise en œuvre, le liquide à administrer est introduit, sous pression, dans le compartiment d'alimentation 5 (par exemple par une seringue jetable reliée à la canule 3), poussant le piston d'alimentation 6, le sel du compartiment du sel osmotique 7 et le piston semi-perméable 9 vers le barrage du liquide 10, entraînant la rupture de ce dernier. La rupture est effectuée soit par la pression du piston semi-perméable 9, soit par un élément (non présenté) ayant une forme étudiée pour éviter de provoquer tout endommagement de la membrane semi-perméable 96. La course du piston semi-perméable 9 est stoppée par les butées 11 disposées de façon à permettre un déplacement minimum du piston semiperméable 9 et compatible avec la rupture du barrage du liquide 10, de préférence de l'ordre de 1 à 2 mm. La course du piston 14 dans la direction opposée à la canule 3, est contrôlée et limitée par la course du piston semi-perméable 9. Par mesure de précaution et pour une meilleure sécurité, des butées facultatives 15 limitent la course du piston 14 lorsque le barrage du liquide 10 a été brisé.

La rupture du barrage du liquide 10 permet au liquide osmotique de s'écouler du compartiment de liquide osmotique 12, à travers la mèche 8 et la membrane semi-perméable 96, dans le compartiment du sel osmotique 7 où il se trouve en contact avec le sel osmotique. La pression osmotique qui s'établit pousse le piston d'alimentation 6 en direction de la canule 3, réduisant le volume du compartiment d'alimentation 5 et obligeant le liquide du compartiment d'alimentation 5 à pénétrer, par la canule, au point 10 d'injection. Lorsque le volume du liquide osmotique dans le compartiment de liquide osmotique 12 décroît, le piston 14 se déplace de sa position initiale en direction de la canule 3 afin de diminuer le volume du compartiment de liquide osmotique 12 et donc empêcher la mise en dépression de ce compartiment.

Le piston d'alimentation 6 est déplacé par les changements de volume des compartiments 15 (5 et 7) de chaque côté. Quand on remplit de liquide le compartiment d'alimentation 5, le piston d'alimentation 6 obéit à l'augmentation de volume du compartiment d'alimentation 5 en repoussant le piston semi-perméable 9 contre le barrage liquide 10 et, de ce fait, le brisant. Puis le piston d'alimentation 6 obéit à l'augmentation de volume du compartiment du sel osmotique 7 (due à l'arrivée du liquide osmotique) en diminuant le volume du com-

partiment d'alimentation 5 et donc en expulsant son contenu.

La pompe osmotique est adaptée pour l'administration de n'importe quel agent ou combinaisons qui devrait être normalement administré de façon parentérale, y compris les peptides naturels, synthétiques ou qui résultent de recombinaisons, ou les médicaments à base de protéines, les analgésiques, les antidotes aux venins ou les poisons chimiques ou biologiques. Les agents peuvent être dissous ou mélangés avec un quelconque excipient d'injection approprié et introduits sous forme liquide dans le compartiment d'alimentation 5.

Les agents instables peuvent être fournis sous une forme stable, par exemple sous forme de poudre lyophilisée qui serait mélangée extemporanément avec l'excipient d'injection approprié, avant l'introduction dans le compartiment d'alimentation 5. Le mélange de l'agent avec son excipient peut être simplifié si on les place dans une seringue à deux compartiments, par exemple une seringue TURM. Dans une seringue à deux compartiments, l'un contient l'agent à administrer et l'autre l'excipient. Les contenus de ces deux compartiments sont séparés l'un de l'autre jusqu'à ce que le poussoir de la seringue à deux compartiments soit enfoncé. Lors du mouvement du poussoir vers l'intérieur de la pompe, les contenus des compartiments se mélangent. Ce mélange est ensuite introduit dans le compartiment d'alimentation de la pompe osmotique, la chargeant et l'activant. La pompe osmotique peut être aussi fournie avec l'agent sous une forme stable et préchargé dans le compartiment d'alimentation. L'utilisateur introduit l'excipient d'injection dans le compartiment d'alimentation, par exemple à l'aide d'une seringue adaptée à la canule 3, mélangeant simultanément l'agent pharmaceutique avec son excipient d'injection, et chargeant et activant la pompe osmotique.

Divers éléments de la pompe osmotique décrits ci-dessus peuvent être remplacés par d'autres éléments de fonction identique mais de construction différente. Par exemple, le piston d'alimentation 6 peut être remplacé par un autre mécanisme répondant à la pression tel qu'une membrane flexible imperméable ou un diaphragme. Tout autre mécanisme imperméable aux sels et aux liquides utilisés et qui (a) peut transformer une augmentation du volume du compartiment d'alimentation 5 en un mouvement ou une pression qui, directement ou indirectement, déclenche l'écoulement du liquide osmotique dans le compartiment du sel osmotique 7 et qui (b) peut associer une augmentation du volume du compartiment du sel osmotique 7 à une diminution du volume du compartiment d'alimentation 5, peut être utilisé. Le piston 14, peut aussi être remplacé par un autre mécanisme répondant à la pression tel qu'une membrane flexible imperméable ou un diaphragme. Des membranes flexibles imperméables aux sels, aux liquides et aux agents utilisés dans la pompe osmotique peuvent être fabriquées à partir d'une large gamme de matériaux connus par les spécialistes, par exemple la gomme latex, le polyisoprène, la gomme butyle, la gomme nitrite ou les copolymères de styrène/butadiène. Si la

pompe osmotique doit être stockée pendant une longue durée, la membrane peut être recouverte d'une fine feuille d'aluminium pour éviter que d'autres éléments de l'appareil ou des produits la dégradent.

Le barrage pour le liquide 10, ne se limite pas aux diaphragmes ou membranes qui peuvent se briser, mais peut être tout mécanisme qui (a) empêche l'arrivée du liquide osmotique dans le compartiment du sel osmotique 7 avant une augmentation de volume du compartiment d'alimentation 5 et (b) répond à la pression ou au mouvement créé directement ou indirectement par une augmentation de volume du compartiment d'alimentation 5, permettant au liquide osmotique de s'écouler dans le compartiment de sel osmotique 7 et de déclencher ainsi la mise en œuvre. Les fig. 4 à 6 décrivent un autre type de barrage du liquide. Dans cette conception, le piston semi-perméable 9, la mèche 8, le barrage du liquide 10 et les butées du piston 11 ont été retirés. Le corps 2 a été redessiné pour comprendre un passage de dérivation du liquide 21, un piston semi-perméable 23 et des butées pour le piston 22. Le piston semi-perméable 23 a une face imperméable 26 solidaire d'une jupe annulaire 27. La jupe 27 présente une ouverture 34 dans laquelle est disposée une membrane semi-perméable 36.

Avant une augmentation du volume du compartiment 5, le piston semi-perméable 23 est placé de façon à empêcher le liquide osmotique de s'écouler du compartiment de liquide osmotique 12 dans compartiment du sel osmotique 7 (cf fig. 4). Sous l'augmentation du volume du compartiment d'alimentation 5, le piston semi-perméable 23 est déplacé, venant au contact des butées 22, dans une position qui permet au liquide osmotique de s'écouler du compartiment de liquide osmotique 12 vers le compartiment du sel osmotique 7, en passant par le passage de dérivation du liquide 21 et la membrane semi-perméable 36 et mettant de ce fait la pompe en œuvre.

Les pompes osmotiques décrites en référence aux fig. 1 à 6, sont mises en œuvre par le chargement. Cette caractéristique n'est pas essentielle ainsi qu'elle est décrite en référence à la fig. 7. La variante qui est présentée est semblable à la réalisation décrite sur les fig. 1 à 3 mais, dans ce cas, l'agent à administrer est pré-chargé dans le compartiment d'alimentation 5. Le piston 14 est relié à un poussoir 16. Avant l'utilisation, l'appareil chargé peut être stocké à la température requise pour assurer la bonne conservation de l'agent pharmaceutique.

La pompe est mise en œuvre par pression sur le poussoir 16, obligeant le piston 14 à se déplacer vers le barrage du liquide 10, le brisant et permettant ainsi au liquide osmotique de s'écouler du compartiment de liquide osmotique 12, à travers la membrane semi-perméable 96, vers le compartiment du sel osmotique 7. D'autres butées 17 sont prévues pour stopper la course du piston semi-perméable 9 et empêcher l'administration prématurée du contenu de la chambre d'alimentation 5. Lorsque le liquide osmotique s'écoule dans le compartiment

du sel osmotique 7 augmentant ainsi le volume de ce dernier, le piston d'alimentation 6 est déplacé vers la canule 3, chassant le contenu de la chambre d'alimentation 5. L'expansion du compartiment du sel osmotique 7 exerce une pression sur le piston semi-perméable 9, mais sa course vers les butées 11 est stoppée par ces dernières ou de façon facultative, par un système de verrouillage sur les butées suivantes 17 qui enferme et immobilise le piston semi-perméable 9.

Le piston 14 peut rendre inactif le barrage de liquide 10 indirectement; il peut, par exemple, le briser, en exerçant une pression sur le liquide osmotique dans le compartiment du liquide osmotique 12. Un dispositif de freinage (non présenté) peut être intercalé entre le barrage du liquide 10 et le piston semi-perméable 9, la forme du frein étant conçue pour éviter d'endommager la membrane semi-perméable 96 et pour aider à rompre le barrage du liquide 10. De façon facultative, le barrage du liquide 10 peut être brisé par contact direct, par exemple une saillie (non présentée) du dernier piston 14 pourrait percer le barrage du liquide 10 lorsque ce piston 14 se déplace vers le barrage du liquide 10. Il est préférable que cette saillie ne gêne pas la course du piston 14 pendant le fonctionnement de la pompe. Dans une dernière conception, d'autres butées (non représentées) pour le piston pourraient être prévues pour limiter la course du piston 14 afin d'éviter d'endommager la membrane semi-perméable 96. Pour empêcher le poussoir 16 et le piston 14 de sortir hors du corps 2 lors du fonctionnement, la longueur du poussoir est déterminée pour éviter qu'il ne dépasse pas trop du corps 2. Ou bien, ou même en supplément, une bride (non représentée) peut être attachée à l'extrémité du corps 2, loin de la canule 3, pour empêcher tout mouvement indésirable du poussoir 16.

Dans une variante, le piston semi-perméable 9 peut être remplacé par une membrane semi-perméable (non représentée), fixée à l'intérieur de la paroi du corps 2 sans pouvoir se déplacer, avec suppression des butées 11 et 17.

Dans une autre variante, le piston semi-perméable 9, la mèche 8, le barrage du liquide 10 et les butées du piston 11 peuvent être remplacés par un passage de dérivation du liquide 21, des butées de piston 22 et un piston semi-perméable 23 tels que décrits en référence aux fig. 4 à 6, mais modifiés de préférence pour que le piston semi-perméable 23 soit déplacé vers la canule 3 durant l'utilisation.

Les pompes osmotiques selon l'invention peuvent être prévues avec un compartiment de stockage (cf fig. 8). Le côté gauche de la fig. 8 montre une pompe osmotique telle que décrite en fig. 1. Elle est reliée par un connecteur 25 à une unité de stockage 28. Cette unité de stockage comprend un compartiment de stockage 29, un ensemble piston/poussoir 30, des systèmes de blocage 31 et, en option, un septum 32. Pour l'utilisation, la pompe osmotique est couplée à l'unité de stockage par le connecteur 25. Le poussoir 30 est enfoncé, brisant le septum 32 et forçant le contenu du compartiment de stockage 29 à s'écouler, à travers le connecteur 25, dans la chambre d'alimentation 5 de la pompe

osmotique, chargeant et activant ainsi la pompe osmotique. Les butées 31 empêchent le déplacement de l'ensemble piston/poussoir 30 dans la direction opposée. Cette variante est particulièrement intéressante lorsque l'agent à administrer comporte 2 composants, le premier devant être mélangé au second composant juste avant l'administration. Par exemple, la réalisation représentée sur la fig. 8 peut être fournie avec un premier composant sous forme sèche ou toute autre forme stable dans le compartiment d'alimentation 5, et un second composant, par exemple un solvant ou un excipient d'injection dans le compartiment de stockage 29. En enfonçant le poussoir 30, on force le contenu du compartiment de stockage 29 à s'écouler vers le compartiment d'alimentation 5 et on provoque le mélange des contenus du compartiment de stockage 29 et du compartiment d'alimentation 5, tout en activant la pompe osmotique. L'unité de stockage 28 est déconnectée avant l'usage. Elle peut être fabriquée à partir de seringues en plastique et le connecteur 25 à partir d'un connecteur de type Luer facilement disponible.

Les fig. 9a et 9b présentent une autre conception d'une pompe osmotique, particulièrement utile lorsque l'agent comporte deux composants et que le premier composant doit être mélangé au second, juste avant l'administration. La fig. 9a représente la pompe juste en position inactivée et la fig. 9b montre la pompe après activation. La pompe est activée en enfonçant le poussoir 16.

La pompe, sur les fig. 9a et 9b, est essentiellement une combinaison de la pompe représentée sur la fig. 7 et d'une seringue à deux compartiments, par exemple une seringue TURM. Cependant, le compartiment d'alimentation 5 a été remplacé par un premier et un second compartiments de stockage 51 et 52 respectivement, séparés par un piston séparateur de compartiments 53. Un passage de dérivation du liquide 54 est ménagé dans le corps 2. Lorsque la pompe n'est pas activée (cf fig. 9a), le passage de dérivation du liquide se situe entre la canule 3 et le piston 53 afin qu'il n'y ait pas communication entre les compartiments (51 et 52). Le premier compartiment de stockage 51 contient le premier composant de l'agent à administrer, par exemple un excipient d'injection, et le second compartiment contient le second composant de l'agent à administrer, par exemple un composant liquide, en poudre ou sous forme lyophilisée, le premier et le second composants devant être mélangés avant leur administration simultanée.

La pompe est activée, comme indiqué précédemment, lorsqu'on enfonce le poussoir 16 qui brise le barrage du liquide 10 et déplace vers la canule 3 le liquide osmotique vers le piston semi-perméable 9, le sel osmotique contenu dans le compartiment du sel osmotique 7, le piston d'alimentation 6, le premier composant de l'agent à administrer et le piston séparateur de compartiments 53. Lors de ce déplacement, le piston séparateur de compartiments 53 passe au-dessus du passage de dérivation du liquide 54 et le premier composant de l'agent à administrer s'écoule du premier compartiment de stockage 51, par le passage de dérivation du liquide 54,

5 dans le second compartiment de stockage 52 où il se mélange avec le second composant de l'agent à administrer. La pression est maintenue sur le poussoir 16, obligeant essentiellement la totalité du premier composant de l'agent à administrer à s'écouler dans le second compartiment de stockage 52, réduisant ainsi le volume du premier compartiment de stockage 51 à pratiquement zéro. La pression sur le poussoir 16 est maintenue jusqu'à ce que le piston semi-perméable 9 viennent s'enclencher sur les butées 55 (cf fig. 9b). Une fois engagées, les butées 55 empêchent tout mouvement du piston semi-perméable 9. Dans cette position, la pompe est activée. Le premier et le second composants de l'agent à administrer sont tous les deux mélangés dans le compartiment de stockage 52 qui fait office de compartiment d'alimentation 5, avec le piston d'alimentation 6 et le piston séparateur de compartiments 53 agissant ensemble comme un piston d'alimentation. Le liquide osmotique s'écoule à travers le piston semi-perméable 9 vers le compartiment du sel osmotique 7, repoussant le piston d'alimentation (6,53) vers la canule et expulsant le contenu du compartiment d'alimentation (5,52).

25 Les fig. 10a et 10b représentent une autre variante de la pompe osmotique. Cette variante peut être fabriquée à partir d'une seringue à deux compartiments, par exemple une seringue TURM. La fig. 10a montre la pompe avant son activation et la fig. 10b montre la pompe après activation. La pompe comprend un corps 2 fait avec une seringue TURM, une canule 3, un compartiment d'alimentation 5, une membrane flexible imperméable 58, un compartiment pour le sel osmotique 7 à l'intérieur duquel se trouve le sel osmotique, une membrane semi-perméable 59 (de préférence rigide), un passage de dérivation 62, un piston de séparation 63, un compartiment pour le liquide osmotique 12, un compartiment de stockage pour le liquide osmotique 13, un piston de fermeture 14, un poussoir 16 et un système de verrouillage 18 pour le poussoir 16. Avant l'activation, le compartiment du liquide osmotique 12 est vide et de préférence sous vide. L'activation consiste à dégager le système de verrouillage 18, ce qui permet au piston de séparation 63 et au piston de fermeture 14 d'être attirés vers la canule 3 en raison du vide régnant dans le compartiment du liquide osmotique. Lorsque le piston de séparation 63 atteint le passage de dérivation 62, le liquide osmotique s'écoule du compartiment de stockage du liquide osmotique 13 vers le compartiment du liquide osmotique et se trouve en contact avec la membrane semi-perméable 59. Lorsque le liquide osmotique traverse la membrane semi-perméable 59 du compartiment du sel osmotique 7, le volume du compartiment d'alimentation qui est comprimé, décroît et son contenu est expulsé.

60 Revendications

1. Pompe osmotique comprenant un compartiment d'alimentation, un compartiment pour le sel osmotique, un compartiment pour le liquide osmotique, un système mobile imperméable répondant à

la pression entre le compartiment d'alimentation et le compartiment du sel osmotique, une membrane semi-perméable entre le compartiment du sel osmotique et le compartiment de liquide osmotique et un barrage pour le liquide afin d'isoler le compartiment de liquide osmotique du compartiment du sel osmotique, le barrage pour le liquide pouvant être brisé pour la mise en œuvre de la pompe.

2. Pompe osmotique selon la revendication 1, dans laquelle le barrage du liquide est une fine membrane qui peut être brisée lorsque la pompe est mise en œuvre.

3. Pompe osmotique selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la membrane semi-perméable obture l'ouverture centrale d'un piston en forme de manchon annulaire.

4. Pompe osmotique selon la revendication 1, dans laquelle le barrage du liquide comprend un piston mobile qui, lorsque la pompe osmotique est mise en œuvre, se déplace de la position dans laquelle il isole le compartiment de liquide osmotique de la membrane semi-perméable, vers une position qui permet l'écoulement du liquide depuis le compartiment de liquide osmotique vers la membrane semi-perméable.

5. Pompe osmotique selon la revendication 4, dans laquelle le piston comprend une face imperméable, une jupe annulaire solidaire de cette face imperméable avec un orifice dans lequel est disposée la membrane semi-perméable, le mouvement du piston permettant de positionner la membrane semi-perméable en regard d'un passage de dérivation.

6. Pompe osmotique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le système mobile imperméable répondant à la pression est un piston.

7. Pompe osmotique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le système mobile imperméable répondant à la pression est une membrane flexible.

8. Pompe osmotique selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le compartiment de liquide osmotique est fermé à une extrémité par un piston.

9. Pompe osmotique selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant un compartiment de stockage, éventuellement détachable, pour stocker soit l'agent, soit un composant de l'agent qui doit être délivré par la pompe.

10. Pompe osmotique selon la revendication 9, dans laquelle le compartiment de stockage est intercalé entre le compartiment du sel osmotique et le compartiment d'alimentation, le contenu du compartiment de stockage étant introduit dans le compartiment d'alimentation lorsque la pompe est mise en œuvre.

11. Pompe osmotique selon l'une des revendications précédentes, qui est conçue de manière à ce que le chargement du compartiment d'alimentation, par un agent ou un composant de l'agent qui doit être délivré, entraîne son activation.

12. Pompe osmotique selon l'une des revendications 1 à 10, qui est activée par le mouvement d'un poussoir.

13. Pompe osmotique selon la revendication 12,

5 dans laquelle le poussoir est solidaire d'un piston, le piston étant sollicité par des moyens appropriés pour se déplacer en direction de la canule en vue d'activer la pompe, et le piston étant équipé de moyens de verrouillage qui, pour la position de stockage, empêchent son déplacement.

10

15

20

25

30

35

40

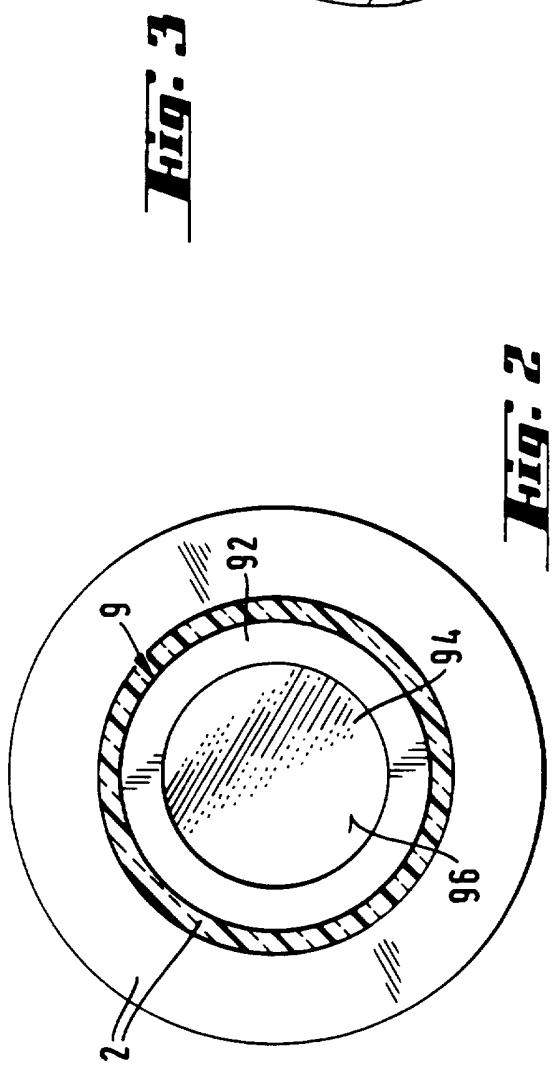
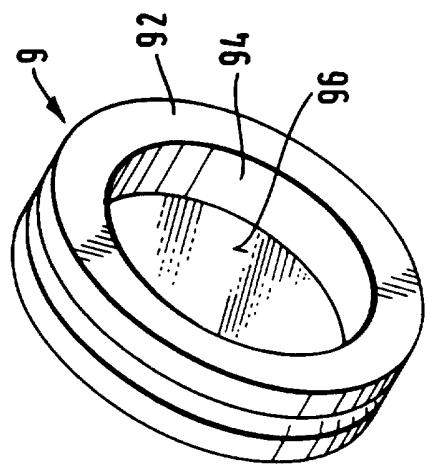
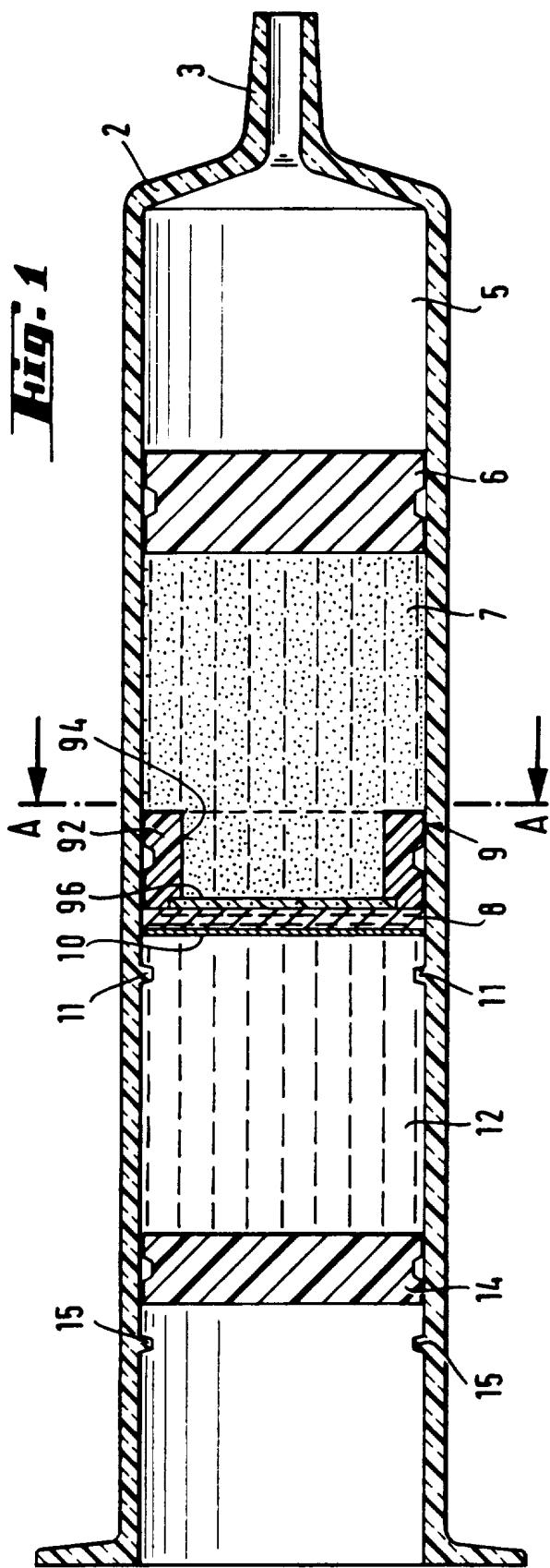
45

50

55

60

65



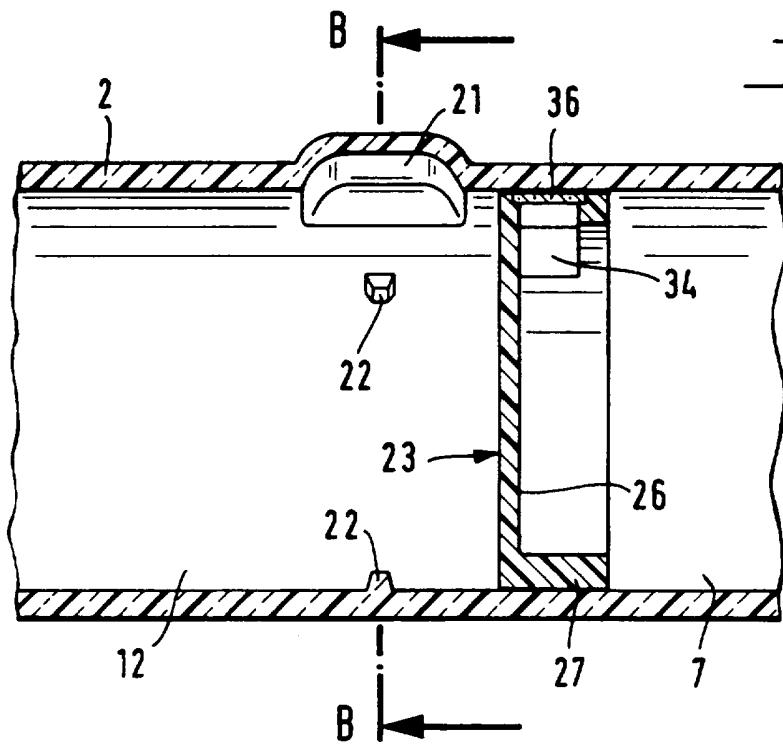


Fig. 4

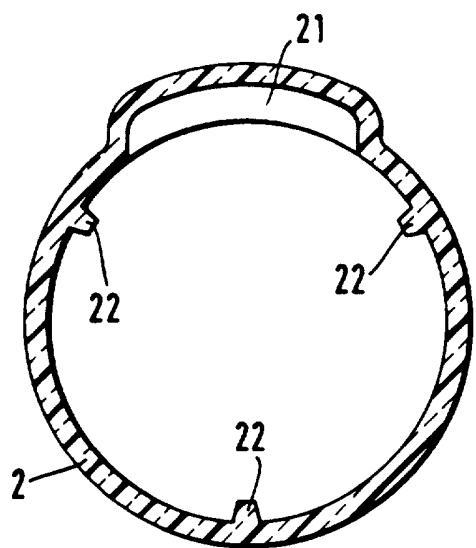


Fig. 5

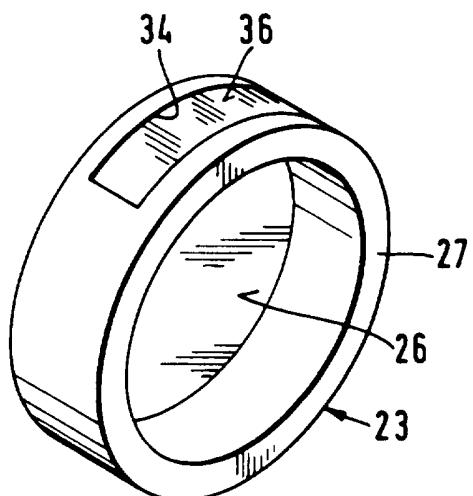
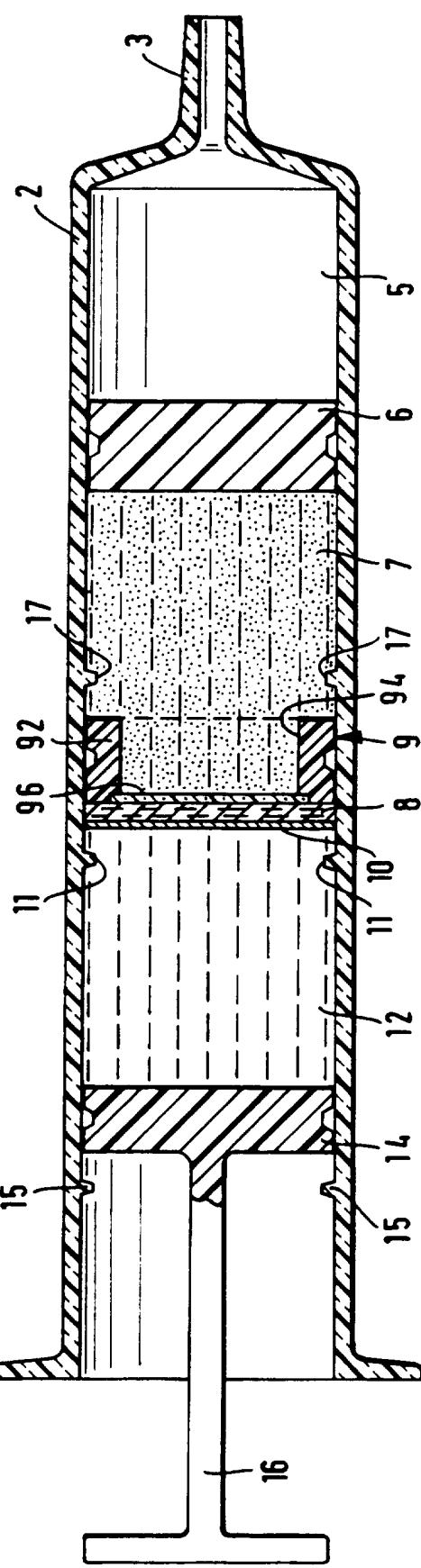


Fig. 6

1107



THE: 8

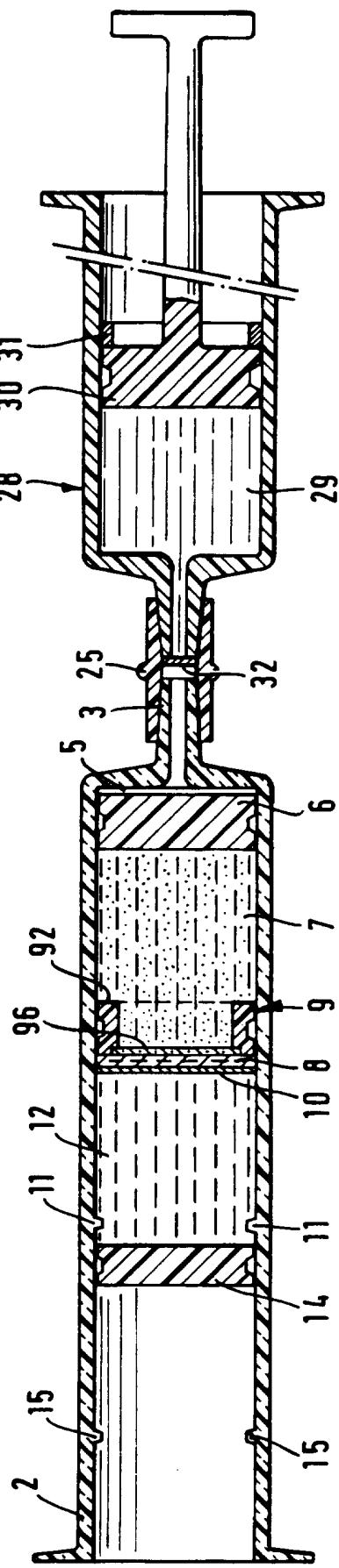


Fig. 10 a

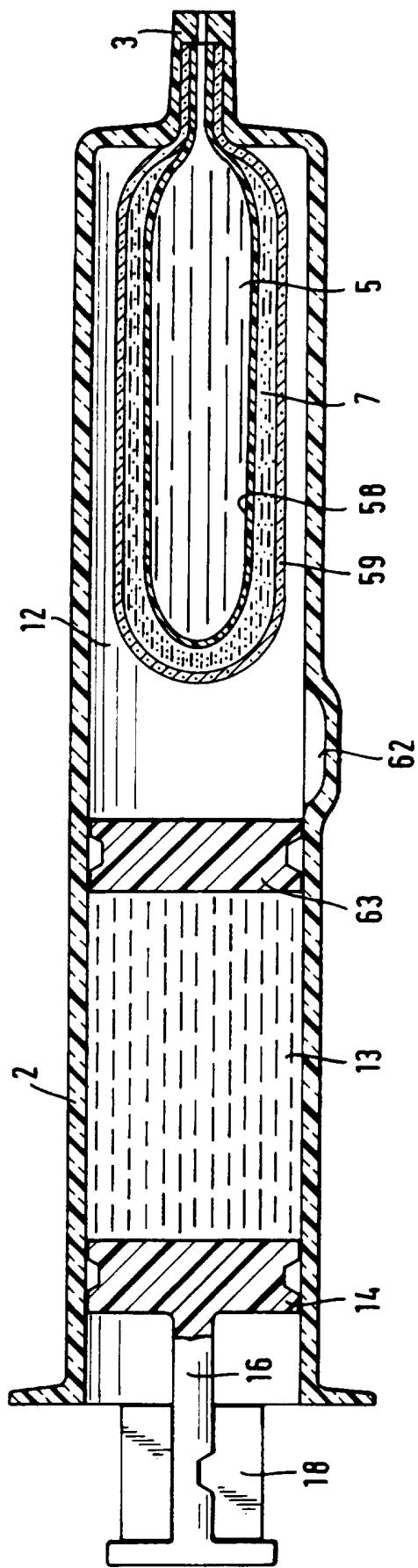


Fig. 10 b

