

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 12 juin 1987.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 50 du 16 décembre 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (C.I.R.D.)* — FR.

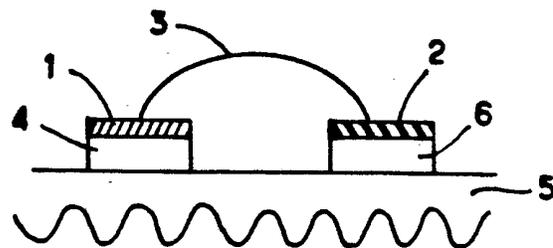
⑦2 Inventeur(s) : Hans Schaefer ; Luc Duteil ; Lennart Juhlin.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Peuscet.

⑤4 Procédé d'ionophorèse pour administrer une substance dissoute ou partiellement dissoute, par voie percutanée ou perungueale et dispositif correspondant.

⑤7 Selon ce procédé, on dispose ladite substance, comme électrolyte actif, entre la peau 5 ou l'ongle d'un patient et une première électrode métallique 1, dite électrode active, une seconde électrode 2, dite électrode indifférente, ayant un potentiel d'électrode différent de la première et lui étant électriquement reliée, ladite seconde électrode métallique 2 étant en contact avec la peau 5 ou l'ongle par l'intermédiaire d'un électrolyte passif 6, les zones de contact des deux électrodes étant convenablement éloignées l'une de l'autre. La première électrode 1 a le potentiel le plus ou le moins électropositif suivant que la substance à administrer peut pénétrer dans la peau ou l'ongle sous forme d'ions positifs ou d'ions négatifs.



PROCEDE D'IONOPHORESE POUR ADMINISTRER UNE SUBSTANCE DISSOUE OU PARTIELLEMENT DISSOUE, PAR VOIE PERCUTANEE OU PERUNGUEALE ET DISPOSITIF CORRESPONDANT.

5 La présente invention concerne, d'une part, un procédé d'ionophorèse, qui permet l'administration, par voie percutanée ou perunguéale, de substances dissoutes ou partiellement dissoutes, notamment médicamenteuses, et, d'autre part, un dispositif intégré d'ionophorèse pour la mise en oeuvre d'un tel procédé.

10 Une substance médicamenteuse peut être administrée par plusieurs voies: orale, parentérale, percutanée ou même perunguéale. La voie percutanée s'avère particulièrement propice au maintien d'une concentration efficace au contraire des deux premières voies qui, si elles permettent une
15 obtention rapide de la concentration efficace, font malheureusement constater une chute abrupte en fonction du temps, ce qui oblige au renouvellement des injections ou des prises de médicaments.

L'absorption percutanée impose des restrictions
20 dans le choix des substances, notamment médicamenteuses ou cosmétiques, à faire pénétrer au travers de la peau, par exemple en raison du fait que la couche cornée de la peau joue un rôle de barrière imperméable. Cette couche ne
25 laisse, en effet, pénétrer dans la peau que les seules substances ayant des propriétés physico-chimiques appropriées: ceci a pour conséquence qu'un vaste éventail de substances doit être écarté.

On connaît, depuis quelques années, par exemple par le document FR-A-2.509.182, un procédé pour l'absorption
30 percutanée, dénommée ionophorèse, par lequel on fait pénétrer dans la peau, de façon électrophorétique, une substance ionisée. Ce procédé consiste à placer cette substance sous forme ionique sous celle des bornes d'un générateur de courant, tel qu'une pile, qui a le même signe
35 que l'ion actif, l'autre borne de ce générateur étant associée à un fluide électroconducteur et placée sur la peau

pour établir un contact électrique. Lorsque le générateur débite du courant, l'ion actif pénètre dans la peau par répulsion électrostatique. Si ce procédé permet bien de faire pénétrer par voie percutanée un grand nombre de substances, il n'est néanmoins utilisable qu'en mettant en 5 oeuvre une pile, qui, même si elle est de faible poids, est gênante pour l'utilisateur et pour le coût de l'application.

L'étude conduite par M. P. JAMES, R. M. GRAHAM et J. ENGLISH, (Clinical and Experimental Dermatology (1986) 10 11, pages 54 à 61), montre que l'on peut faire pénétrer, par ionophorèse, une substance dissoute non seulement pour traiter des maladies de la peau, mais également des ongles: il suffit de placer l'électrode comportant la substance dis- soute sur la peau ou sur l'ongle, respectivement.

15 On connaît, en outre, par la demande de brevet japonaise publiée le 14 Octobre 1985 sous le numéro 60-203.270, un procédé pour administrer des substances liquides par voie percutanée, selon lequel cette substance fait office de première électrode active après avoir été 20 convertie en un sel métallique à partir d'un métal faiblement ionisable, tandis qu'un métal plus facilement ionisable sert à confectionner une seconde électrode métallique, ces deux électrodes étant appliquées sur la peau. De préférence, la substance à administrer par voie percutanée est sous forme 25 d'un sel d'argent, tandis que l'on choisit, comme métal plus facilement ionisable, un alliage de magnésium, les deux électrodes étant reliées par un fil électroconducteur.

Si ce procédé présente notamment l'avantage d'éviter l'utilisation d'une pile, il n'en a pas moins des 30 inconvénients majeurs: d'une part, il ne permet pas de faire pénétrer des substances dissoutes sous forme d'ions positifs, puisque la substance pénétrante est nécessairement l'anion d'un sel métallique, et d'autre part, l'éventail des substances pouvant être ainsi appliquées est limité par le 35 fait que ces substances doivent pouvoir être converties en un sel de métal de l'électrode la moins électropositive; ce

métal étant, de préférence, l'argent, le procédé présente également l'inconvénient de noircir la peau au droit de l'électrode active.

En conséquence, un des buts de la présente invention est de proposer un procédé d'ionophorèse pour administrer par voie percutanée ou perunguéale une substance dissoute ou partiellement dissoute, qui permet de faire pénétrer dans la peau ou l'ongle d'un patient une substance dissoute ou partiellement dissoute mise sous forme d'ions positifs ou d'ions négatifs.

Un autre but de la présente invention est de fournir un dispositif intégré d'ionophorèse pour la mise en oeuvre du procédé ci-dessus défini.

L'invention est basée sur cette constatation inattendue et surprenante que la pénétration dans la peau par un procédé du type de celui décrit dans la demande de brevet japonais 60-203.270 peut très bien s'effectuer, sans que la substance à faire pénétrer soit mise sous forme d'un sel du métal de l'électrode la plus faiblement ionisable, c'est-à-dire la moins électropositive, et que ladite substance peut aussi bien être sous forme d'ions positifs que sous forme d'ions négatifs.

L'invention a en conséquence pour objet un procédé d'ionophorèse pour administrer une substance dissoute ou partiellement dissoute par voie percutanée ou perunguéale consistant à disposer cette substance, comme électrolyte actif, entre la peau ou l'ongle d'un patient et une première électrode métallique, dite électrode active, une seconde électrode, dite électrode indifférente, ayant un potentiel d'électrode différent de la première et lui étant électriquement reliée, cette seconde électrode métallique, étant en contact avec la peau ou l'ongle par l'intermédiaire d'un électrolyte passif, les zones de contact des deux électrodes étant convenablement éloignées l'une de l'autre, procédé qui est caractérisé, selon la présente invention, par le fait que la première électrode a le potentiel le plus ou le moins

électropositif suivant que la substance à administrer peut pénétrer dans la peau ou l'ongle sous forme d'ions positifs ou négatifs.

De préférence, l'électrolyte passif est ou bien
5 une solution aqueuse d'un sel, non nocif pour la peau ou l'ongle, du métal de l'électrode indifférente, ou bien, par exemple, du sérum physiologique.

Avantageusement, le métal de la première électrode est choisi dans le groupe formé par le magnésium,
10 l'aluminium et le zinc, et celui de la deuxième électrode est choisi dans le groupe formé par l'argent et le cuivre.

Le moyen conducteur est constitué par un fil conducteur reliant les deux électrodes, éventuellement interrompu par un générateur de courant, tel qu'une photo-
15 pile, relié électriquement à chaque électrode.

La présente invention concerne également un dispositif intégré d'ionophorèse pour administrer par voie percutanée ou perunguéeale une substance dissoute ou partiellement dissoute, comprenant deux électrodes métalliques
20 reliées entre elles par un moyen conducteur, chaque électrode étant destinée à être en contact avec la peau ou l'ongle d'un patient, en des zones convenablement éloignées l'une de l'autre, par l'intermédiaire d'un tampon d'électrolyte, les deux électrodes ayant des potentiels
25 d'électrode différents, ce dispositif étant caractérisé par le fait que la substance dissoute ou partiellement dissoute à administrer constitue l'électrolyte de l'électrode la plus ou la moins électropositive suivant qu'elle forme un ion positif ou négatif.

30 De préférence, l'électrolyte de l'autre électrode est ou bien une solution aqueuse d'un sel, non nocif pour la peau ou l'ongle, du métal constituant cette électrode, ou bien, par exemple, du sérum physiologique.

Avantageusement, le métal de l'une des électrodes
35 est choisi dans le groupe formé par le magnésium, l'aluminium et le zinc, celui de l'autre électrode étant

choisi dans le groupe formé par l'argent et le cuivre.

Le moyen conducteur est constitué par un fil conducteur reliant les deux électrodes. Ce moyen peut être interrompu par un générateur de courant, tel qu'une photopile, relié électriquement à chaque électrode.

La description, qui va suivre et qui ne présente aucun caractère limitatif, permettra à l'homme du métier de mieux comprendre les avantages de la présente invention et doit être lue en regard des figures annexées, parmi lesquelles:

- la figure 1 est une représentation schématique d'un dispositif d'ionophorèse;

- la figure 2 est une représentation schématique d'un dispositif d'ionophorèse selon l'invention, comportant une photopile;

- la figure 3 représente la quantité de produit cumulée ayant traversé une peau abdominale de rat pendant 24 heures avec ou sans utilisation du dispositif de l'invention;

- la figure 4 représente la quantité de produit cumulée ayant traversé une peau dorsale de rat pendant 24 heures avec ou sans utilisation du dispositif de l'invention; et

- la figure 5 représente la quantité d'histamine cumulée ayant traversé une peau dorsale de rat pendant 24 heures avec ou sans utilisation du dispositif selon l'invention.

Ainsi que l'on peut le voir sur la figure 1, le dispositif intégré d'ionophorèse comprend deux électrodes 1 et 2 de potentiels d'électrode différents reliés par un moyen conducteur constitué par un fil métallique 3 (cuivre ou argent) : l'électrode 1 est, dans cet exemple, l'électrode active et est réalisée en magnésium; l'électrode 2 constitue donc l'électrode indifférente et est en argent ou en cuivre.

La substance à faire pénétrer dans la peau est de

la noradrénaline, vasoconstricteur ne pénétrant pas dans la peau par application topique. On réalise une solution de chlorhydrate de noradrénaline à une concentration de 2 mg/ml: dans cette solution, la noradrénaline s'associe avec l'ion hydrogène pour donner un ion positif. Cette solution de chlorhydrate de noradrénaline 4 est disposée entre l'électrode active 1 et la peau 5 d'un patient. Entre l'électrode indifférente 2 et la peau 5 de ce patient est disposé un électrolyte passif 6, qui peut être soit une solution d'un sel de métal (argent ou cuivre) constituant l'électrode indifférente 2, soit du sérum physiologique.

Les deux électrolytes 4 et 6 peuvent être placés indifféremment à l'intérieur d'un gel ou d'un tampon hydrophile.

On a testé ce système en le disposant sur l'avant-bras de patients: les électrodes sont séparées l'une de l'autre par au moins 1 cm de peau sèche et maintenues en place à l'aide d'un ruban adhésif. On a constaté qu'un courant électrique circule dans le circuit ainsi formé, tandis qu'un courant ionique est créé dans la peau des patients. Dans le tableau I ci-dessous, sont regroupées les observations faites après un temps d'application de 10 minutes, les caractéristiques physiques du dispositif étant mesurées en plaçant un voltmètre et un ampèremètre entre les deux électrodes 1 et 2.

TABLEAU I

| Electrode active | Electrode indifférente | Tension (volt) | Densité de courant (μ A/cm ²) | Réaction pharmacologique | Contrôle |
|------------------|-----------------------------------|----------------|--|--------------------------|----------|
| Mg | Ag/sel d'Ag (AgSO ₄) | 1,83 | 10 à 50 | blanchiment très net | négatif |
| Mg | Ag/sérum physiologique | 1,62 | 10 à 50 | " | " |
| Mg | Cu/sel de Cu (CuSO ₄) | 1,45 | 10 à 30 | " | " |
| Mg | Cu/sérum physiologique | 1,35 | 10 à 30 | " | " |

Le blanchiment observé sur la peau, au droit de l'électrode 1, indique que le produit, en l'occurrence la noradrénaline, a effectivement pénétré dans la peau. Le contrôle est, quant à lui, constitué par un dispositif désactivé obtenu en sectionnant le fil 3 entre les électrodes 1 et 2. Les variations de densité de courant observées proviennent des variations de résistance cutanée que l'on constate entre des zones différentes chez un même individu et entre deux mêmes zones de peau chez des individus différents.

D'après ce tableau I, on observe que le remplacement des sels métalliques sous l'électrode indifférente par du sérum physiologique entraîne une légère diminution des caractéristiques physiques du dispositif. Néanmoins, il est préférable d'utiliser le sérum physiologique comme électrolyte indifférent, car il n'entraîne aucun inconvénient au niveau de la peau.

Selon le mode de réalisation représenté à la figure 2, les éléments analogues à ceux de la figure 1 portant les mêmes numéros de référence augmentés de 10, les électrodes 11 et 12 sont reliées à une photopile 17. Le pôle positif de la photopile est relié à l'électrode la plus électropositive : Mg. Bien qu'elle ne fonctionne qu'en présence de rayons lumineux, cette photopile 17 présente l'avantage d'être facilement intégrée à un film ou à un pansement cutané comportant par ailleurs les deux électrodes 11 et 12.

La photopile renforce la puissance du système: par exemple, une photopile ayant une surface de 10 cm² peut générer une tension de 10 volts et une densité de courant de 1 milliampère par centimètre carré, à travers la peau.

Ce dispositif est particulièrement bien adapté aux soins des mains pour traiter, par exemple, les dermatoses de contact, ou aux soins du visage, pour traiter, par exemple, des cas d'éruption aiguës d'acné.

Comme produit pouvant être administré par voie

percutanée ou perunguée selon le procédé de l'invention et au moyen d'un dispositif selon l'invention, on peut citer:

- les corticoïdes tels que les dérivés de l'hydrocortisone, de la méthylprednisolone, de la dexaméthasone;
5
- les anesthésiques locaux, tels que la lidocaïne, la procaïne, la cocaïne, la prilocaïne;
- les substances anticancéreuses telles que le méthotrexate, la cyclophosphamide, la bléomycine, la doxorubicine;
10
- les nucléotides tels que AMP (adénosine 5' monophosphate), ADP, ATP, AMP cyclique, TMP (thymidine 5' monophosphate), UDP (uridine 5' diphosphate);
- les produits analgésiques et anti-inflammatoires tels que l'acide salicylique, l'acide méfénamique, l'indométacine;
15
- les produits antiviraux tels que l'idoxuridine, la vidarabine, la thymine arabinoside;
- les vitamines telles que les vitamines B1, B6, C;
20
- les antibiotiques tels que la pénicilline G, l'ampicilline, la streptomycine, la tétracycline;
- les antifongiques comme le nitrate de miconazole, le nitrate d'éconazole, les chlorhydrates de naftifine et de terbinafine ;
25
- les produits vasodilateurs tels que l'histamine, la méthacholine;
- les produits vasoconstricteurs tels que la noradrénaline, l'adrénaline et leurs dérivés; et
30
- les peptides tels que l'insuline, la bradykinine, la vasopressine, la thyrotropin releasing hormone (T.R.H.).

Des essais "in vitro" ont été entrepris afin de déterminer la cinétique de pénétration de la noradrénaline radiomarquée sur un morceau de peau abdominale ou de peau dorsale, prélevée sur des rats hairless. Cette expérience a
35

été effectuée au moyen de six cellules de diffusion, dont trois comportaient un dispositif d'ionophorèse selon le mode de réalisation décrit ci-dessus. Ces cellules ont été montées sur un banc de prélèvement automatique (1 ml/heure) pendant 24 heures. La solution isotopique comprenait 10 mg/ml de noradrénaline non marquée et $100 \mu\text{Ci/ml}$ de noradrénaline marquée. Un volume de $100 \mu\text{l}$ est déposé par cellule ($1 \text{ mg}/100 \mu\text{l}/10 \mu\text{Ci/cellule}$).

Sur la figure 3, la courbe 20 représente la quantité cumulée de noradrénaline (mg/cm^2) qui a traversé la peau abdominale de rat hairless pendant 24 heures, en utilisant le dispositif d'ionophorèse, la courbe 30 représentant la quantité cumulée du même produit ayant traversé la peau abdominale de rat hairless pendant 24 heures sans utilisation du dispositif selon l'invention. On observe que le flux de diffusion est multiplié par un facteur 2,9 (de $0,28$ à $0,811 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) lorsqu'on utilise un dispositif d'ionophorèse selon l'invention.

Sur la figure 4, la courbe 21 représente la quantité cumulée de noradrénaline (mg/cm^2) qui a traversé la peau dorsale de rat hairless pendant 24 heures, en utilisant le dispositif d'ionophorèse, la courbe 31 représentant la quantité cumulée de ce produit ayant traversé la peau dorsale de rat hairless sans utilisation d'un dispositif d'ionophorèse selon l'invention. Le flux de diffusion est, dans ce cas, multiplié par un facteur 2,6 (de $0,244$ à $0,636 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

Ces essais "in vitro" montrent donc que l'utilisation d'un dispositif d'ionophorèse permet de faire pénétrer une substance dissoute ou partiellement dissoute au travers d'une peau. Si, dans le cas des rats hairless, la noradrénaline pénètre néanmoins sans utilisation d'un dispositif selon l'invention, mais avec des flux nettement inférieurs à ceux obtenus avec le dispositif de l'invention, ceci est dû à la finesse de cette peau soumise au test.

La même expérience "in vitro" a été réalisée avec

10

de l'histamine sur des morceaux de peau dorsale de rats hairless. La solution isotopique comprenait, par cellule, $10 \mu\text{Ci}/100 \mu\text{l}/200 \mu\text{g}$. Sur la figure 5, la courbe 22 représente la quantité cumulée (mg/cm^2), qui a traversé cette peau dorsale pendant 24 heures, en utilisant le dispositif d'ionophorèse, la courbe 32 représentant la quantité cumulée ayant traversé cette peau dorsale sans utilisation d'un dispositif d'ionophorèse selon l'invention. Le flux de diffusion est, dans ce cas, multiplié par un facteur 24 (de $0,033$ à $0,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

REVENDEICATIONS

1 - Dispositif d'ionophorèse pour administrer par voie percutanée ou perunguée une substance dissoute ou partiellement dissoute, comprenant deux électrodes 5 métalliques (1, 2; 11, 12) reliées entre elles par un moyen conducteur, chaque électrode étant destinée à être en contact avec la peau (5, 15) ou l'ongle d'un patient en des zones convenablement éloignées l'une de l'autre par l'intermédiaire d'un tampon d'électrolyte, les deux élec- 10 trodes ayant des potentiels d'électrode différents, caractérisé par le fait que la substance à administrer constitue l'électrolyte (4, 14) de l'électrode (1, 11) la plus ou la moins électropositive suivant qu'elle forme un ion positif ou négatif.

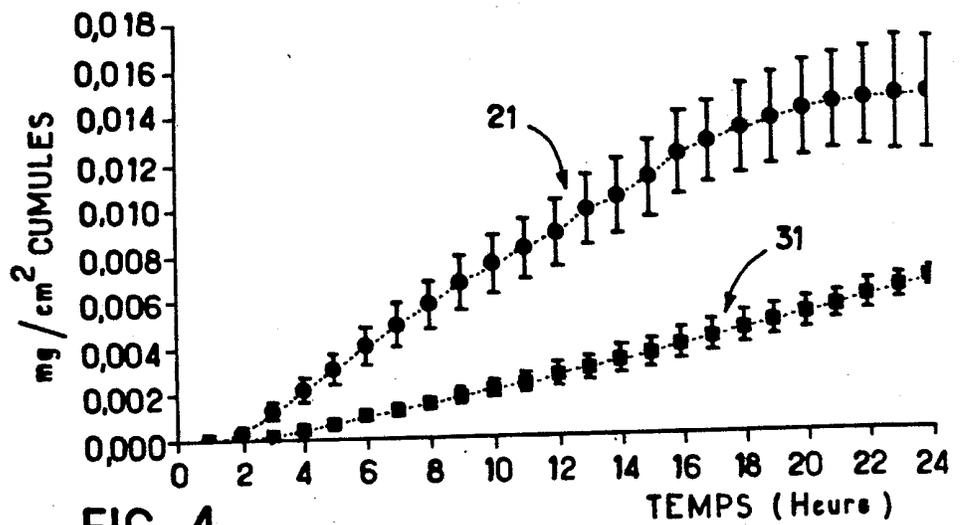
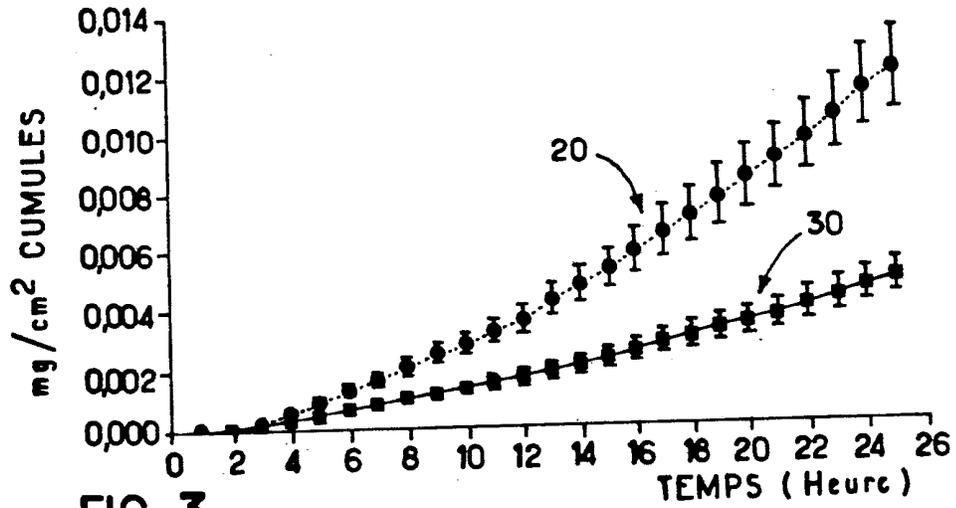
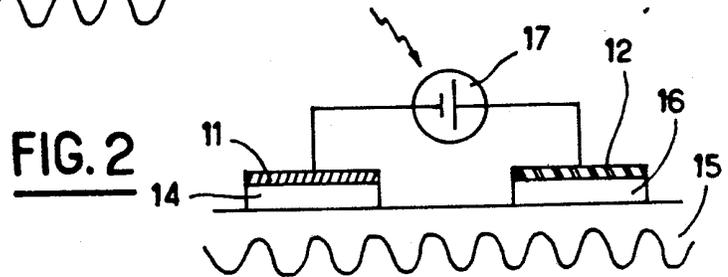
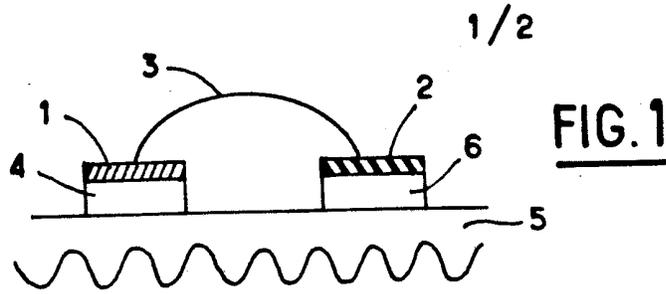
15 2 - Dispositif selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'électrolyte disposé sous l'autre électrode est une solution aqueuse d'un sel, non nocif pour la peau ou l'ongle, du métal de cette électrode, ou bien du sérum physiologique.

20 3 - Dispositif selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé par le fait que le métal de l'une des électrodes est choisi dans le groupe formé par le magnésium, l'aluminium et le zinc.

25 4 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le métal de l'autre électrode est choisi dans le groupe formé par l'argent et le cuivre.

5 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que le moyen conducteur est un fil métallique (3) (d'argent ou de cuivre).

30 6 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que le moyen conducteur est interrompu par une photopile (17) reliée à chaque électrode, le pôle positif de cette photopile étant relié à l'électrode du métal le plus électropositif.



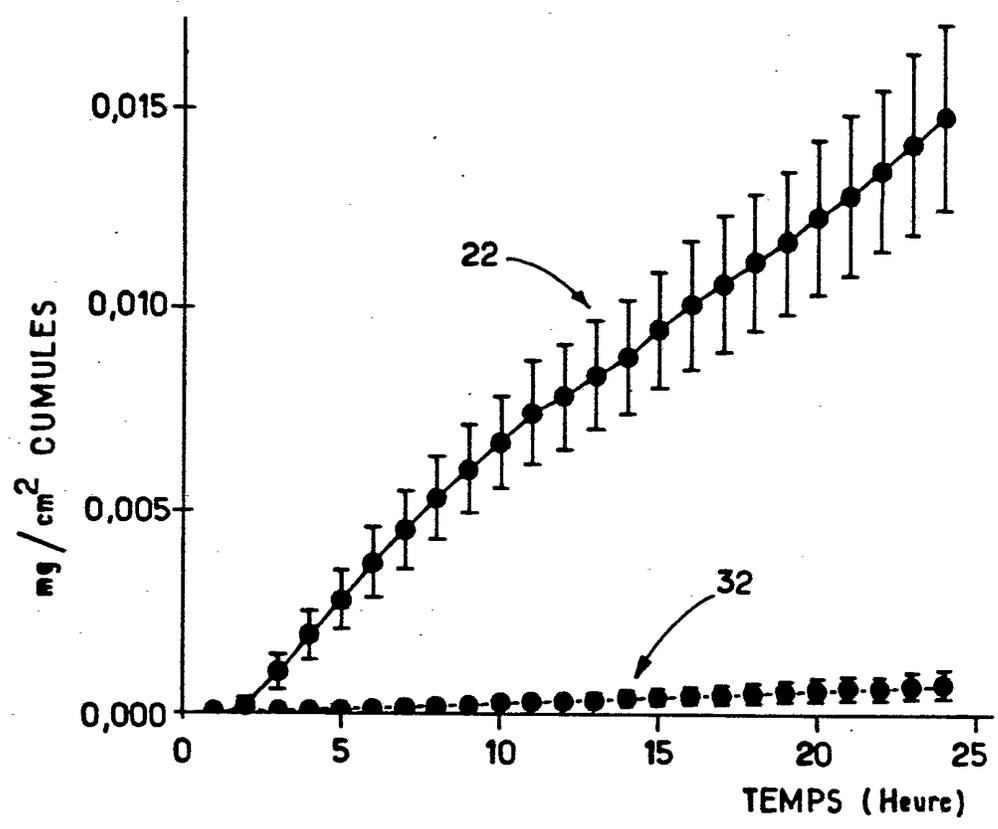


FIG. 5