(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 773 320**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **98 00009**

(51) Int Cl^6 : **A 61 F 9/00**

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 05.01.98.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 09.07.99 Bulletin 99/27.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

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

(71) **Demandeur(s) :** *OPTISINVEST Naamlooze vennootschap* — AN.

(72) **Inventeur(s) :** PAREL JEAN MARIE et BEHAR FRANCINE.

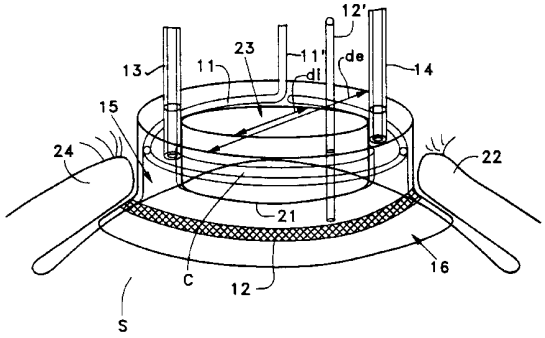
(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** CABINET ORES.

(54) DISPOSITIF POUR LE TRANSFERT INTRAOCULAIRE DE PRODUITS ACTIFS PAR IONTOPHORESE.

(57) L'invention concerne un dispositif de transfert d'au moins un produit actif notamment un médicament dans le globe oculaire par iontophorèse, comprenant un réservoir (15) de produit actif, et susceptible d'être appliqué sur l'oeil d'un patient. Le réservoir (15) présente au moins une électrode active surfacique (11) disposée en vis-à-vis d'un tissu oculaire situé à la périphérie de la cornée (C), une électrode de retour (12) et un générateur de courant.

L'électrode de retour (12) est de préférence en contact avec les paupières (22, 24) en partie fermées du patient.



FR 2 773 320 - A1

DISPOSITIF POUR LE TRANSFERT INTRAOCULAIRE DE PRODUITS ACTIFS PAR IONTOPHORESE

La présente invention a pour objet un dispositif de transfert intraoculaire de produits actifs par iontophorèse.

L'iontophorèse est une technique qui a été proposée dès 1747 par VERRATI et qui consiste en l'administration notamment de médicaments dans l'organisme à travers les tissus à l'aide d'un champ électrique mettant en jeu une faible différence de potentiel. L'électrode active, qui est en contact avec le médicament est disposée à l'endroit à traiter alors qu'une deuxième électrode, destinée à fermer le circuit électrique est placée à un autre endroit du corps.

Le champ électrique facilite la migration des produits actifs de préférence ionisés. Cette technique est couramment utilisée pour le traitement des maladies dermatologiques et il existe à cet effet différents dispositifs qui sont disponibles dans le commerce.

L'iontophorèse appliquée au traitement de l'oeil a fait l'objet de nombreuses expérimentations animales et de quelques tests cliniques, à l'aide de différents dispositifs.

Des dispositifs connus mettent en oeuvre un tampon imbibé d'une solution contenant un médicament, et qui est en contact avec la surface de la cornée et de la sclère. D'autres dispositifs mettent en oeuvre une cupule ou une pipette. Un dispositif mettant en oeuvre une cupule est par exemple décrit dans le Brevet des Etats-Unis US 4 564 016 (David M. MAURICE). Dans celui-ci, l'administration du médicament s'effectue de manière quasi-ponctuelle à travers la sclère.

D'une manière générale, les auteurs constatent une mauvaise reproductibilité de leurs résultats, qu'ils imputent soit à l'existence de différences entre les animaux testés, soit à des phénomènes biologiques

inexpliqués. De surcroît, certaines techniques opératoires impliquent la mise en oeuvre d'une électrode active de très petite surface avec une densité de courant très élevée qui augmente le risque de dommages causés aux tissus, ces dommages pouvant aller jusqu'à la présence de brûlures. C'est le cas en particulier du dispositif décrit dans le Brevet US 4 564 016 précité qui préconise une densité de courant d'au moins 50 mA/cm^2 et pouvant même atteindre 2000 mA/cm^2.

Certaines expériences ont été réalisées avec des solutions alcalines dont le pH élevé a pour conséquence un endommagement tissulaire local. Par exemple, l'article de T.T. LAM et Collaborateurs "Intravitreal Delivery of Ganciclovir in Rabbits by Transscleral Iontophoresis" publié dans le Journal of Ocular Pharmacology 10(3) p. 571-575 (1994), décrit l'administration ponctuelle d'une solution dont le pH de 10,8 n'est pas envisageable en dehors du laboratoire.

L'article de F. BEHAR-COHEN et Collaborateurs, intitulé "Iontophoresis of Dexamethasone in the Treatment of Endotoxin-Induced-Uveitis in Rats" paru dans la Revue Experimental Eye Research, 1997-65 p. 533-545 (oct.1997), concerne une iontophorèse transcornéosclérale effectuée sur des rats, en vue du traitement de l'uvéite, c'est-à-dire une pathologie affectant l'uvée. Selon cette technique, la diffusion du médicament s'effectue essentiellement à travers la cornée, puis diffuse dans les milieux oculaires.

En pratique, le peu de reproductibilité des résultats expérimentaux généralement obtenus et surtout la description de brûlures et de nécroses tissulaires sur le site d'application des dispositifs d'iontophorèse, a eu pour conséquence que l'iontophorèse transoculaire est restée au stade du laboratoire et n'est toujours pas reconnue en tant que méthode de traitement des patients.

L'invention a pour objet un dispositif de transfert d'au moins un produit actif dans le globe oculaire par iontophorèse, qui permette de réaliser des traitements ambulatoires de manière reproductible.

L'invention concerne ainsi un dispositif de transfert d'au moins un produit actif dans le globe oculaire humain par iontophorèse comprenant un réservoir de produit actif, par exemple de médicament, susceptible d'être appliqué sur l'oeil d'un patient, au moins une électrode active disposée dans le réservoir, une électrode passive et un générateur de courant, caractérisé en ce qu'une dite électrode active est une électrode surfacique disposée en vis à vis de tissus oculaires situés à la périphérie de la cornée. Les régions du globe oculaire en regard de l'électrode sont le limbe cornéoscléral, la conjonctive et/ou la sclère et/ou le corps ciliaire et/ou la racine de l'iris et/ou la parsplana et/ou le vitré antérieur, et/ou la rétine non détachable non fonctionnelle.

Etant donné que le transfert s'effectue au travers d'un ou plusieurs tissus oculaires situés en périphérie de la cornée sur une large surface d'application, la reproductibilité, l'homogénéité de transfert et l'efficacité sont augmentées. Ces tissus s'imprègnent du médicament (ou produit actif) qui peut même s'y concentrer alors que les concentrations dans les milieux oculaires restent peu élevées. Ces concentrations ne reflètent pas les concentrations de médicament intratissulaires. Le médicament n'est ainsi pas éliminé rapidement par le renouvellement des liquides oculaires (humeur aqueuse AH et le vitré V).

D'autre part, étant donné que le produit actif n'est pas en contact avec la cornée, on évite les inconvénients de l'iontophorèse transcornéale et le risque de lésions endothéliales, à savoir l'existence après l'intervention de troubles de la vue liés, soit à

des lésions endothéliales, soit à des lésions épithéliales transitoires, soit à des dépôts transitoires de produits actifs, qui se traduisent par une vision floue. De ce fait, le traitement est véritablement ambulatoire.

Enfin, le traitement s'effectuant sur une couronne périphérique à la cornée, une région centrale cylindrique du dispositif peut être entièrement dégagée et de ce fait le praticien peut contrôler visuellement le positionnement centré du dispositif au cours de l'iontophorèse.

Tous les tissus oculaires peuvent être traités : conjonctive, cornée, sclère, iris, cristallin, corps ciliaire, choroïde, rétine, nerf optique.

En fonction des paramètres choisis pour le courant (intensité du courant, durée du traitement), certains tissus pourront être plus spécifiquement ciblés.

Pour un adulte (diamètre nominal de la cornée: 12 mm), l'électrode annulaire ou les électrodes en forme de secteurs annulaires, réalisée(s) par exemple par électrodéposition, peut (peuvent) avoir un diamètre intérieur compris entre 12,5 mm et 14 mm et un diamètre extérieur compris entre 17 mm et 22 mm, ce qui correspond à une surface comprise entre environ 75 mm^2 et 250 mm^2, et de préférence entre 17 mm et 20 mm. Le diamètre maximal est choisi de manière à ne pas atteindre la rétine fonctionnelle. Pour un enfant dont l'oeil n'a pas atteint la taille adulte, il faut adapter les dimensions en proportion. En d'autres termes, et dans le cas général, le diamètre intérieur di de l'électrode annulaire ou des électrodes est supérieur au diamètre D de la cornée et inférieur ou égal à 1,2D, et le diamètre extérieur de l'électrode annulaire ou des électrodes est supérieur ou égal à 1,4D et inférieur ou égal à 1,8D, et de préférence inférieur ou égal à 1,7D.

Le générateur de courant peut être un générateur de courant constant de densité nominale inférieure à $10mA/cm^2$, qui comporte un dispositif de commande permettant d'appliquer ledit courant constant pendant une durée comprise par exemple entre 30 secondes et 10 minutes et plus particulièrement entre 1 minute et 10 minutes.

La densité du courant constant est avantageusement réglable entre $0,1mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$, par exemple entre $0,2mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$ ou bien entre $0,8mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$.

L'application du courant peut s'effectuer de manière progressive, par exemple pendant les premières secondes, ce qui évite les réactions musculaires réflexes du patient.

Le courant est avantageusement fourni sous une tension comprise entre 1,5V et 9V et de préférence entre 2V et 8V.

La concentration du produit actif peut être quelconque. Elle est en particulier inférieure ou égale à la concentration à saturation du produit actif dans l'eau. Elle est de préférence supérieure ou égale à une concentration de seuil à partir de laquelle se produit une accumulation dans certains tissus de l'oeil suivie d'un relargage vers d'autres tissus.

Le produit actif disposé dans le réservoir présente un pH qui peut être avantageusement compris entre 6 et 8 et de préférence entre 7 et 7,6. On remarquera que le produit actif n'étant pas en contact avec la cornée, le pH choisi peut être sensiblement plus élevé qu'indiqué ci-dessus, parce que la conjonctive et la sclère sont moins sensibles à la fois sensitivement et lésionnellement à des pH un peu acides ou basiques. La cornée doit rester transparente. Toute modification des conditions physiologiques risque d'altérer ses caractéristiques tissulaires, donc sa transparence. La

conjonctive est une muqueuse, la sclère est un tissu conjonctif. Ce sont deux tissus très résistants et dont la fonction n'est pas, dans la région d'application du traitement, directement impliquée dans la transmission des photons vers la rétine. Ce sont des tissus de soutien.

Le dispositif présente de préférence un dispositif de pompage permettant d'assurer une circulation d'une solution de produit actif, par exemple une solution médicamenteuse, dans le réservoir. Ceci permet d'une part d'éliminer les bulles de gaz susceptibles de se former au cours de l'iontophorèse, et d'autre part de maintenir sensiblement constante la composition et le pH de la solution pendant la durée de traitement et donc d'en améliorer la reproductibilité.

Selon un premier mode de réalisation, le dispositif présente un réservoir annulaire présentant une électrode annulaire, qui peut délimiter le fond du réservoir.

Selon un deuxième mode de réalisation, le dispositif présente un réservoir annulaire présentant une pluralité de compartiments en forme de secteurs annulaires et des électrodes en forme de secteur annulaire, qui peuvent délimiter le fond des secteurs annulaires.

Selon un troisième mode de réalisation, le dispositif est constitué par une lentille cornéenne pourvue sur sa face interne d'une électrode surfacique et dans laquelle est disposé un gel contenant au moins un produit actif, ou qui est elle-même de structure spongieuse et contient le produit actif, (par exemple une matrice réticulée).

De préférence, le dispositif comporte sur une face externe une électrode passive qui vient en contact avec la paupière partiellement fermée du patient, laquelle maintient en place le dispositif pendant la

durée du traitement. Ceci procure également l'avantage d'un contact électrique amélioré, car en milieu aqueux.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture de la description qui va suivre, donnée à titre d'exemple non limitatitf en liaison avec les desssins ci-annexés dans lesquels :

- les figures 1a et 1b représentent respectivement en coupe et en vue de dessus un exemple de dispositif décrit dans l'article précité de F. BEHAR-COHEN et al.

- les figures 2a et 2b représentent respectivement en coupe et en vue de dessus un exemple de dispositif selon l'invention

- les figures 3a, 3b et 3c représentent respectivement en coupe, en vue de dessus et en perspective un dispositif selon l'invention permettant l'administration de trois produits actifs, par exemple trois médicaments

- la figure 4 représente en coupe une variante du dispositif selon les figures 3a à 3c

- les figures 5a et 5b représentent un dispositif selon l'invention, en forme de ménisque destiné à l'administration de trois produits actifs, par exemple trois médicaments, sous forme de gel

- les figures 6a à 6c représentent respectivement en perspective, en coupe, et en coupe partielle un dispositif de type ménisque selon l'invention

- la figure 7 représente un mode de réalisation préféré d'un dispositif destiné à l'administration de plusieurs produits actifs, par exemple des médicaments

- les figures 8a et 8b sont des résultats d'un test effectué sur des lapins, avec en ordonnée la

concentration en µg/mg de tissu sec et en µg/ml pour les milieux oculaires, et en abscisse le temps en heures

- et la figure 9 représente un dispositif selon l'invention tel que mis en place sur un oeil à traiter.

La figure 1 représente schématiquement le système d'iontophorèse mis en oeuvre dans le cadre de l'article précité de F. BEHAR-COHEN et Collaborateurs. Il comporte un réservoir 8 en polyméthylméthacrylate (PMMA) délimité par une paroi cylindrique 2 et un fond 3 à proximité duquel est disposée une électrode circulaire 4 en platine. Le réservoir 8 de diamètre 6 mm recouvre la cornée, le limbe et le premier millimètre de la sclère d'un rat. Un tube d'amenée 5 permet de remplir le réservoir 8 avec une solution dosée à raison d'1mg de Dexaméthasone par ml d'une solution saline stérile de pH 7, et un tube d'évacuation 6 permet d'extraire les bulles d'air qui se forment au cours de l'iontophorèse. Une circulation continue de la solution permet de maintenir constant le pH de la solution en contact avec la cornée.

Une électrode de retour 7 est placée en contact avec une patte du rat.

Le système comporte également une source de tension VS, et un régulateur de courant I. Un dispositif IMM de mesure d'impédance permet de détecter toute discontinuité électrique et de déclencher une alarme A. La quantité de charges délivrée est affichée sur le générateur en fin de traitement et permet d'assurer la reproductibilité du traitement administré.

Les expériences ont été réalisées avec un courant de 400µA pendant 4 minutes, soit une densité de $1,2mA/cm^2$ et une charge totale de 0,12 Coulombs soit $0,4C/cm^2$.

Le dispositif selon l'invention, dont un mode de réalisation est représenté aux figures 2a et 2b,

permet un transfert de produit actif par exemple un médicament, essentiellement à travers au moins un tissu oculaire.

L'électrode active est avantageusement placée à une distance a de la surface de l'oeil du patient qui soit suffisante pour éviter un court-circuit, ou pour éviter qu'elle ne se trouve accidentellement en contact avec l'oeil. Cette distance a est de préférence au moins égale à 4 mm.

Le dispositif peut être réalisé en PMMA ou de préférence en silicone, par exemple du PDMS de dureté Shore 20, pour une meilleure étanchéité au niveau de l'oeil.

Le dispositif 10 présente une paroi annulaire 17 et deux parois latérales cylindriques intérieure 19 et extérieure 18 délimitant une région annulaire 15 formant un réservoir pour une solution active, par exemple médicamenteuse, à administrer par iontophorèse à la périphérie de la cornée C d'un oeil à traiter 20. L'extrémité de la paroi 18 opposée à la paroi 17 repose par un rebord tronconique 16 sur la sclère S et l'extrémité de la paroi 19 opposée à la paroi 17 repose par une zone tronconique 19' sur le pourtour de la cornée C de manière que seule une région périphérique à la cornée C et présentant un ou plusieurs tissus oculaires soit baignée par la solution médicamenteuse que contient le réservoir 15. Une électrode active annulaire 11 borde la paroi 17. Deux liaisons conductrices 11' et 12' permettent de connecter électriquement l'électrode active 11 et l'électrode de retour 12, qui est avantageusement disposée sur la face externe d'une couronne 16, de sorte que la paupière partiellement fermée du patient puisse venir en contact avec l'électrode 12 et fermer ainsi le circuit.

Alternativement, l'électrode de retour peut être séparée et disposée sur le front du patient au voisinage de l'oeil à traiter.

Des ouvertures 13 et 14 ménagées dans la paroi 17 permettent un remplissage du réservoir 15 et/ou une circulation de la solution médicamenteuse.

L'électrode annulaire plane 11 recouvre de préférence la totalité de la surface de la paroi 17 qui définit le fond du réservoir annulaire 15. Un recouvrement seulement partiel est certes envisageable, mais il ne peut influer que défavorablement sur l'efficacité du traitement. En tout état de cause, le réservoir 15 ne doit pas recouvrir de région de la cornée C.

Le dispositif représenté aux figures 3a, 3b et 3c permet l'administration de plusieurs produits actifs, par exemple des médicaments, ici 3, sous forme liquide ou de gel qui sont disposés chacun dans une de trois cavités en forme de secteur annulaire 45, 46 et 47 pourvue chacune d'une électrode active respectivement 41, 42 et 43. Le dispositif comporte une paroi annulaire 27, et deux parois cylindriques intérieure 49 et extérieure 48, et les secteurs sont délimités par des parois séparatrices 40. Il est posé sur l'oeil du patient de la même façon que le dispositif représenté aux figures 2a et 2b. Des liaisons conductrices 41', 42' et 43' traversent la paroi 27 pour alimenter électriquement les électrodes actives 41, 42 et 43.

Le dispositif représenté à la figure 4 se distingue par la présence de tubes de circulation de liquide qui sont présents pour chaque cavité 45, 46 et 47. Sur le dessin on voit les tubes 84, 85 et 86,87 correspondant aux cavités 45 et 46.

Le dispositif représenté aux figures 5a et 5b est un ménisque en forme de couronne. Il présente trois réservoirs 55, 56 et 57 dont chacun est destiné à

recevoir un gel médicamenteux ou un matériau poreux, tel qu'une éponge, imprégné d'un produit actif par exemple un médicament. A chaque réservoir, est associée une électrode active respectivement 51, 52 et 53. Les réservoirs 55 en forme de secteurs sont délimités par des parois séparatrices 50.

Le dispositif représenté aux figures 6a à 6c est un ménisque plat en forme de couronne réalisé en un matériau qui peut être celui d'une lentille cornéenne. L'espace central cylindrique 63 est dégagé et permet comme avec les autres modes de réalisation un contrôle visuel du positionnement centré du dispositif. Une électrode 61 par exemple formée par électrodéposition, recouvre la face interne légèrement concave 63 du fond de la cavité annulaire 62. Une électrode de retour 64, par exemple formée par électrodéposition, recouvre le pourtour de la face externe convexe 66 du fond de la cavité annulaire 62, de manière à permettre un contact électrique de retour par au moins une des paupières fermées 22, 24 du patient. Le passage des fils de contact électrique 67, 68 est disposé de manière à permettre leur sortie entre les paupières.

Le dispositif selon l'invention convient en général aux molécules simples ou aux assemblages moléculaires utilisés comme produit actif (par exemple des médicaments et/ou des peptides et/ou des protéines et/ou des fragments de gènes) et dont la masse moléculaire est inférieure à 100 kilodaltons.

On opère à courant continu, constant et régulé avec une densité de courant qui ne dépasse pas $10mA/cm^2$. Cette densité de courant est avantageusement réglable entre $0,1mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$, et par exemple entre $0,2mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$. La fourchette de valeur préférée est comprise entre $0,8mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$. La durée de traitement peut être comprise entre 30 secondes et 10 minutes. Elle peut

en particulier être comprise entre 1 minute et 10 minutes.

Pour l'être humain, le diamètre de la cornée (avec limbe) est d'environ 12 à 13 mm avec une ora serrata d'environ 18 mm de diamètre.

A titre d'exemple on peut utiliser pour le traitement des adultes une électrode annulaire ou plusieurs électrodes en secteur d'anneau ayant un diamètre interne compris entre 12,5 et 14 mm et un diamètre externe compris entre 17 mm et 22 mm, ce qui correspond à une surface comprise entre 75 mm^2 et 250 mm^2, et de préférence compris entre 17 mm et 20 mm. Le courant peut être dans ce cas par exemple de 400µA et être appliqué pendant 4 minutes.

On remarquera que la disposition des électrodes actives, à savoir des électrodes surfaciques disposées en vis-à-vis de la ou des régions(s) à traiter permet d'associer à un courant constant une densité de courant qui est elle-même constante et homogène sur toute la surface de la région à traiter.

Ceci présente plusieurs avantages.

En premier lieu, on évite que la densité de courant puisse atteindre localement des valeurs élevées dans certaines zones de la région à traiter et donc d'être à l'origine d'effets secondaires indésirables.

D'autre part, l'homogénéité de la densité de courant dans la région à traiter a pour effet que la pénétration du ou des produits actifs par exemple des médicaments est également homogène sur la région à traiter.

En aucun cas, l'électrode n'est en vis-à-vis de la rétine fonctionnelle.

Dans le cadre de la présente invention, l'administration d'au moins un produit actif par exemple un médicament s'effectue par l'intermédiaire des tissus qui permettent la meilleure pénétration du produit actif,

dans le segment antérieur et postérieur : le limbe cornéoscléral, la conjonctive, la sclère, le corps ciliaire, la racine de l'iris, la parsplana, le vitré antérieur, la choroïde et la rétine non détachable non fonctionnelle.

L'absence de contact avec la cornée évite tout risque de lésion physique et chimique et en particulier des troubles oculaires transitoires ou permanents consécutifs au traitement, et elle permet également de dégager un espace central permettant au praticien de contrôler le positionnement de l'appareil pendant tout le traitement.

De plus, on constate qu'à partir d'une certaine concentration de produit actif, qui varie en fonction de la nature du produit actif, le produit actif s'accumule dans certains tissus de l'oeil (espace sous-ténonien, sclère, espace suprachoroïdien et dans une moindre mesure iris I et corps ciliaire CC) avant d'être relargué progressivement vers d'autres tissus (choroïde CH, rétine RET), augmentant ainsi la durée d'action (temps de demi-vie avant l'élimination du produit actif).

Ce phénomène est illustré par les courbes ci-jointes (Fig.8a et 8b), obtenues à partir d'expériences effectuées sur des lapins avec de l'hémisuccinate de méthylprednisolone (150 mg/ml, 2mA). Avec une solution à 62,5mg/ml, l'effet de relargage n'est pas observé. Le seuil de concentration permettant un relargage est d'environ 100mg/ml.

Le dispositif selon l'invention peut être de révolution, mais il est préférable qu'il soit sensiblement ovale pour tenir compte d'une part de la présence des paupières et d'autre part du profil légèrement ovale de la cornée.

Le dispositif représenté à la figure 7 présente une cavité ayant un profil externe elliptique de

20 mm d'axe focal parallèle à la ligne de fermeture des paupières, et de 18 mm de petit axe.

Un profil interne elliptique de la cavité de traitement peut présenter par exemple un grand axe parallèle à la ligne de fermeture des paupières et égal à 13,5 mm, et un petit axe perpendiculaire à cette ligne et égal à 12,5 mm.

Le dispositif représenté à la figure 7 présente quatre cavités 71 à 74 dont chacune présente une électrode active 75 à 78 alimentée par un circuit électronique individuel 79 à 82 analogue à celui représenté à la figure 1 et qui est intégré au dispositif. Les circuits électroniques sont alimentés par une pile 84 constituant le générateur de tension VS, et comportent une source de courant constant I régulée à une valeur choisie, et une temporisation T permettant de fixer le temps de traitement désiré. Alternativement, l'ensemble des circuits peut être disposé sur un circuit intégré unique, ou bien encore les fonctions peuvent être réparties sur plusieurs circuits internes reliés par un bus 85.

On notera que le réservoir peut être ovale ou bien présenter une forme allongée, par exemple elliptique.

Le réservoir et/ou l'électrode active peut être annulaire.

Il entre également dans le cadre de la présente invention que le réservoir présente un diamètre interne $\underline{di}$ avec $D<di\leq 1,2D$, D désignant le diamètre de la cornée, et un diamètre externe $\underline{de}$, avec $1,4D<de\leq 1,8D$, et de préférence $1,4D\leq de\leq 1,7D$.

REVENDICATIONS

1. Dispositif de transfert d'au moins un produit actif dans le globe oculaire par iontophorèse, comprenant un réservoir de produit actif, et susceptible d'être appliqué sur l'oeil d'un patient, au moins une électrode active disposée dans le réservoir, une électrode passive et un générateur de courant, caractérisé en ce qu'une dite électrode active est une électrode surfacique (11,41,42,43,51,52,53,61) disposée en vis à vis d'au moins un tissu oculaire situé à la périphérie de la cornée.

2. Dispositif selon la revendication 1 caractérisé en ce que le générateur de courant est un générateur de courant constant de densité nominale inférieure à $10mA/cm^2$, et en ce qu'il comporte un dispositif de commande permettant d'appliquer ledit courant constant pendant une durée comprise entre 30 secondes et 10 minutes, et notamment entre 1 minute et 10 minutes.

3. Dispositif selon la revendication 2 caractérisé en ce que ladite densité de courant est comprise entre $0,1mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$.

4. Dispositif selon la revendication 3 caractérisé en ce que ladite densité de courant est comprise entre $0,2mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$, et notamment entre $0,8mA/cm^2$ et $5mA/cm^2$.

5. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le réservoir (15,45,46, 47,55,56,57) et/ou l'électrode active (11,41,42,43,51, 52,53) est annulaire.

6. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le réservoir (15,45,46,47,55,56,57,71,72,73,74,62) présente un diamètre interne $\underline{di}$ avec $D<di\leq 1,2D$, D désignant le diamètre de la cornée, et un diamètre externe $\underline{de}$ avec $1,4D\leq de\leq 1,8D$, et de préférence $1,4D\leq de\leq 1,7D$.

7. Dispositif selon la revendication 6 caractérisé en ce que le diamètre interne di est compris entre 12,5 mm et 14 mm et en ce que le diamètre externe de est compris entre 17 mm et 22 mm et de préférence entre 17 mm et 20 mm.

8. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit courant est fourni à une tension comprise entre 1,5V et 9V et notamment comprise entre 2V et 8V.

9. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que ledit produit actif disposé dans le réservoir (15,45,46,47,55,56,57,71,72, 73,74,62) présente un pH compris entre 6 et 8 et de préférence entre 7 et 7,6.

10. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il comporte un dispositif de pompage permettant d'assurer une circulation d'une solution médicamenteuse dans le réservoir.

11. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le dispositif présente un réservoir annulaire présentant une pluralité de compartiments (45,46,47,55,56,57,71,72,73,74) en forme de secteurs annulaires et d'électrodes (41,42,43,51,52,53, 75,76,77,78) en forme de secteurs annulaires.

12. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le dispositif présente un réservoir annulaire présentant un compartiment (15,62) et une électrode annulaire (11,61).

13. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le réservoir (15,45,46,47,55,56,57) présente une forme allongée par exemple elliptique.

14. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce que le réservoir (45,46,47,55,56,57,62) contient au moins un gel ou un

matériau poreux tel qu'une éponge, imprégné d'un produit actif.

15. Dispositif selon une des revendications 11 à 14 caractérisé en ce que le dispositif est un ménisque plat.

16. Dispositif selon une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il comporte sur une face externe une électrode passive (12,44,64) qui vient en contact avec la face interne de la paupière au moins partiellement fermée du patient, laquelle maintient en place le dispositif pendant la durée du traitement.

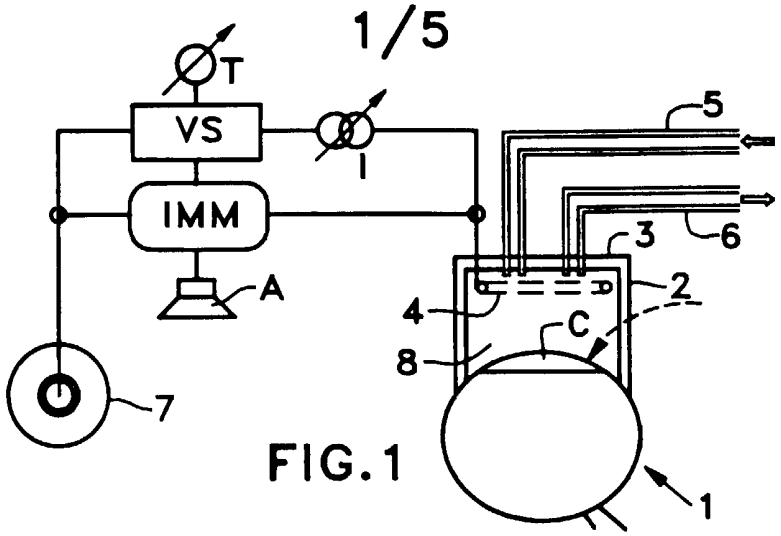


FIG.1

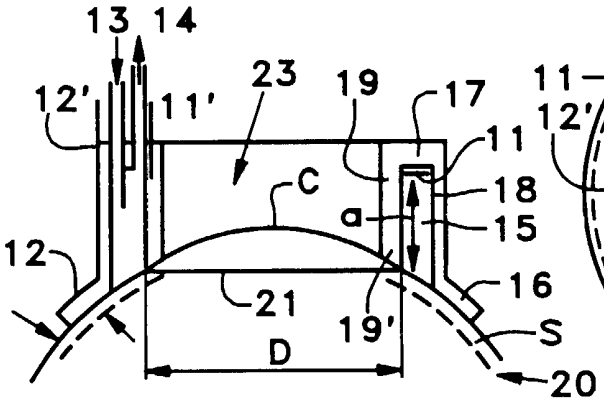


FIG.2a

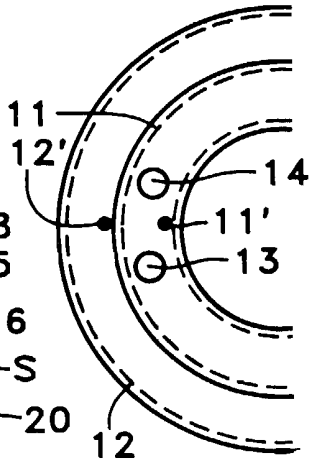


FIG.2b

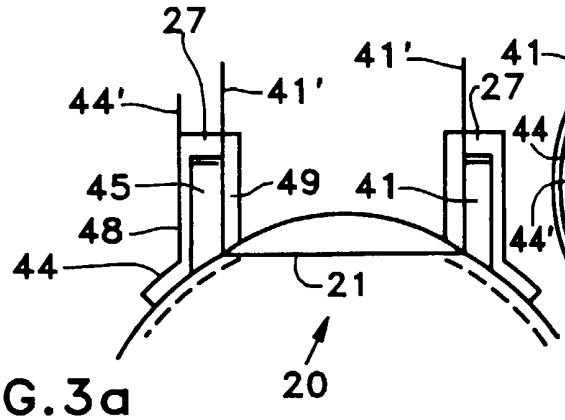


FIG.3a

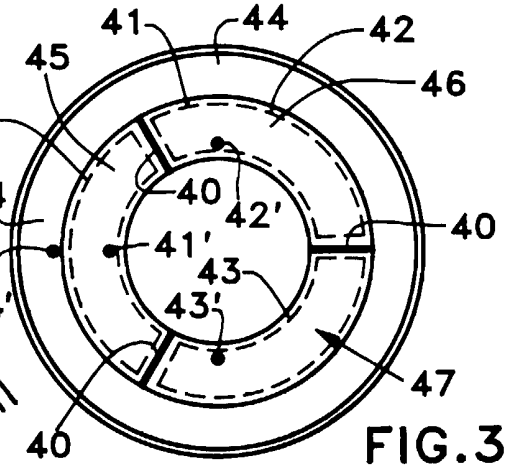


FIG.3b

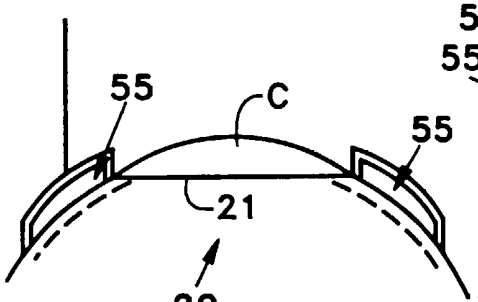


FIG.5a

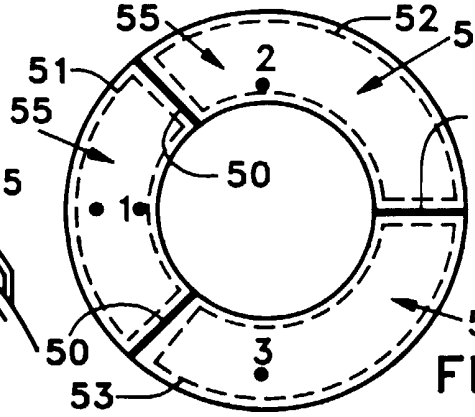


FIG.5b

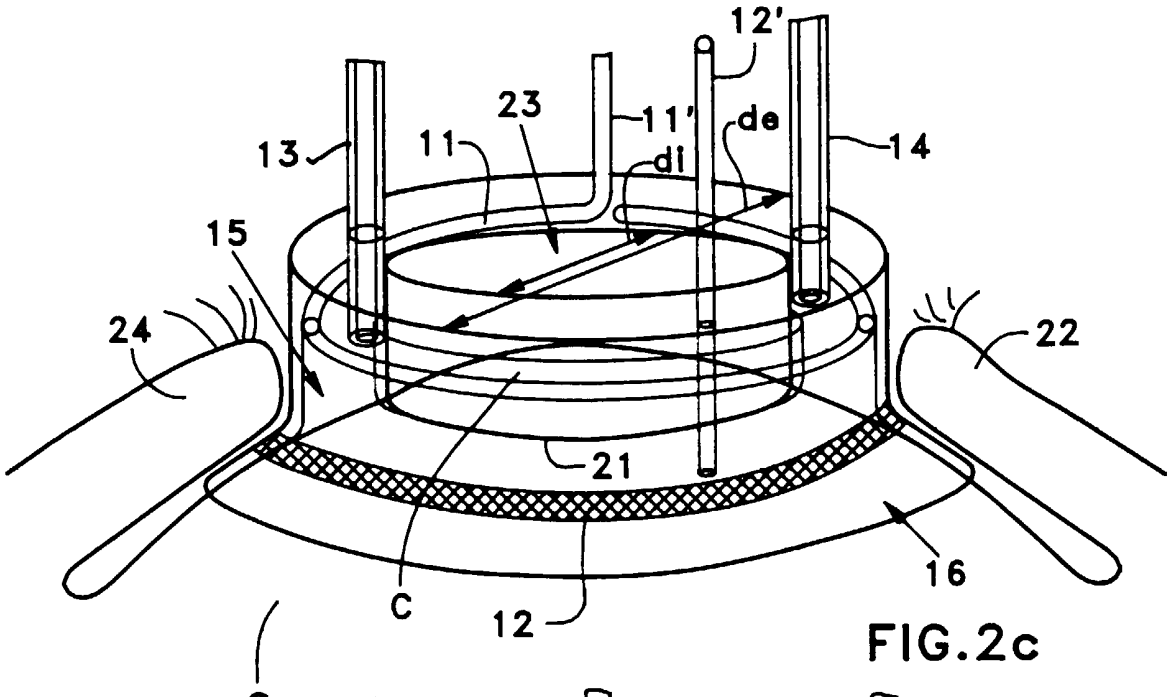


FIG.2c

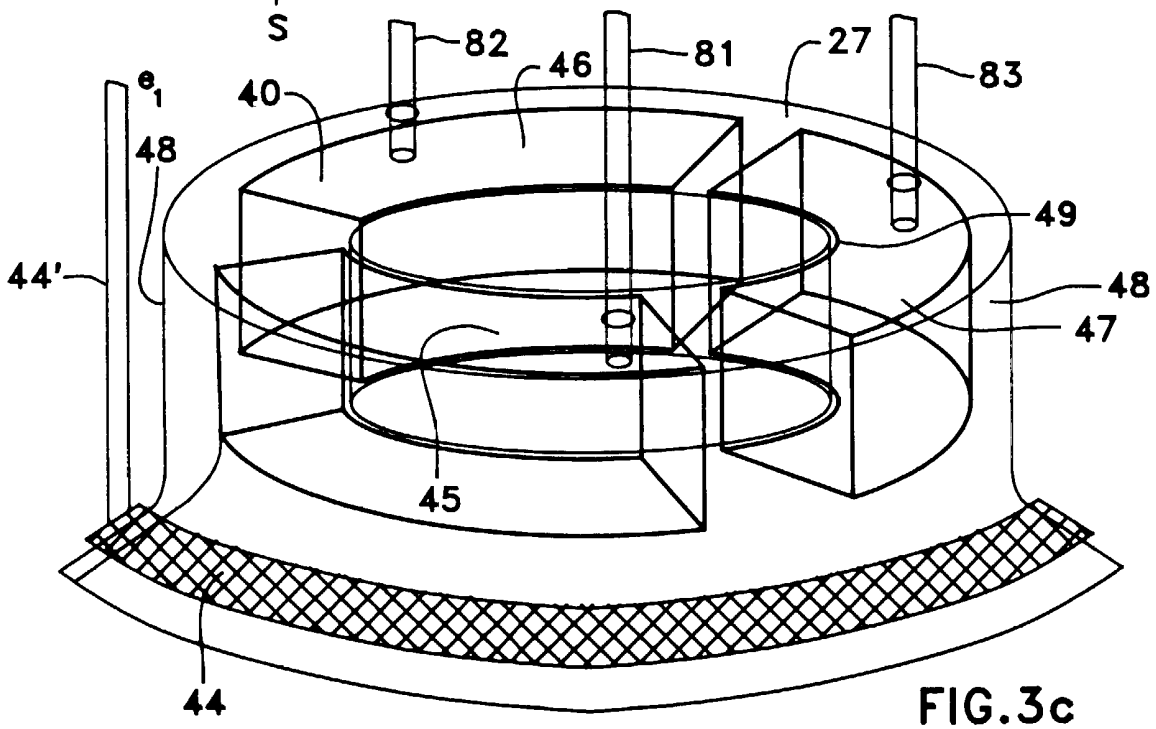


FIG.3c

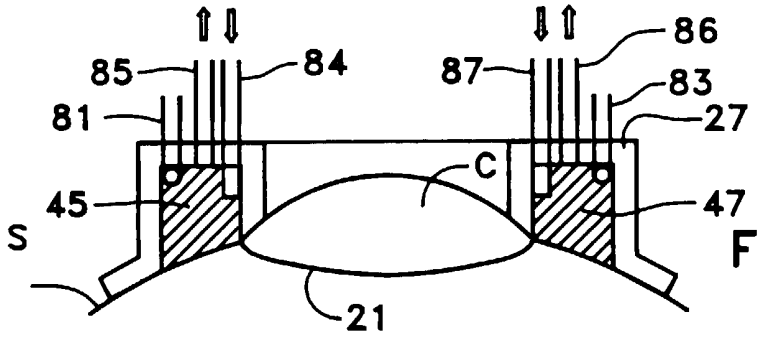


FIG.4

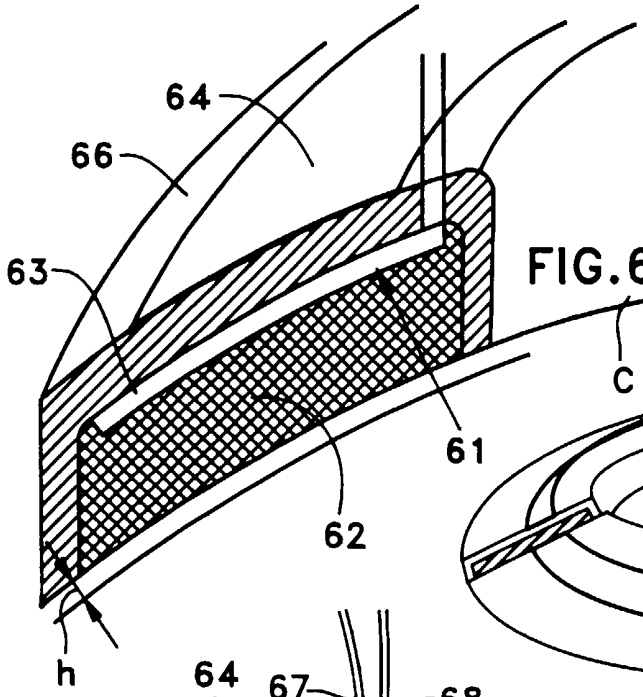


FIG.6c

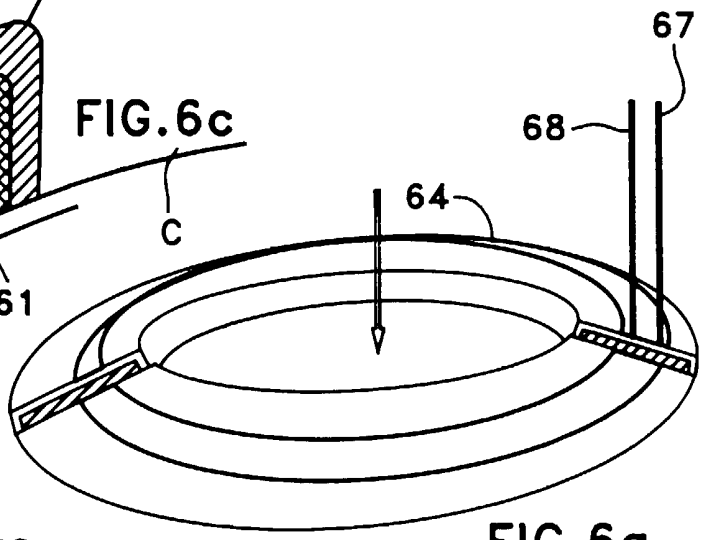


FIG.6a

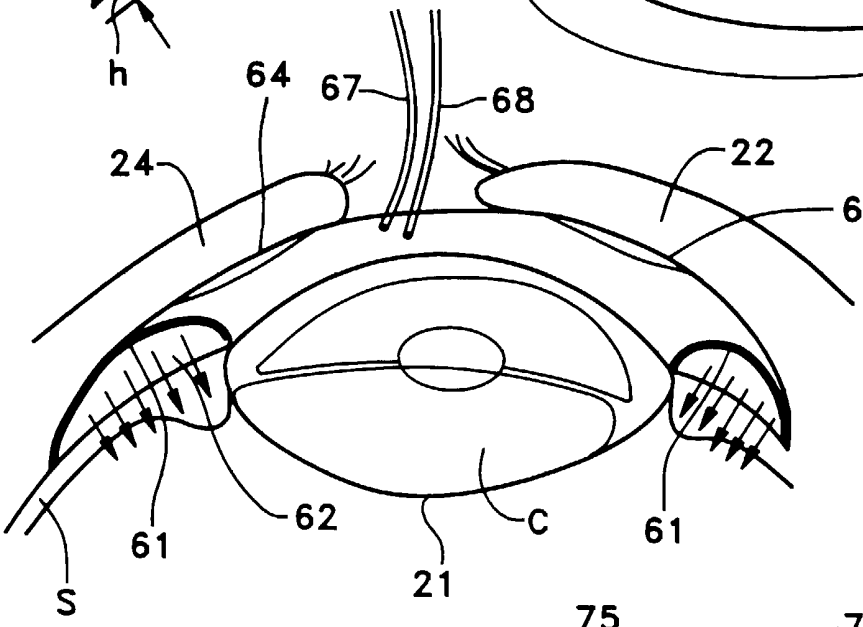


FIG.6b

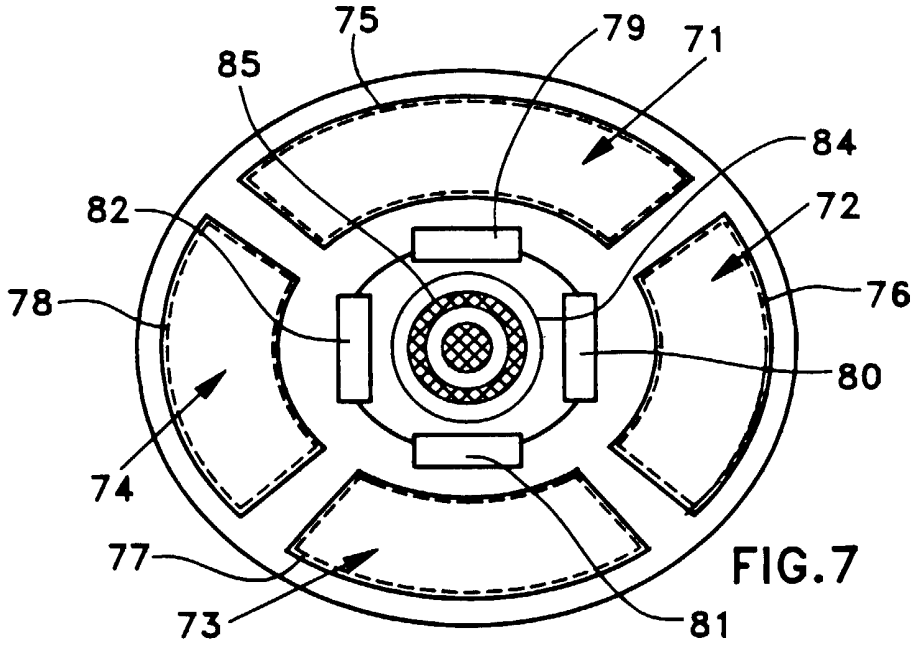


FIG.7

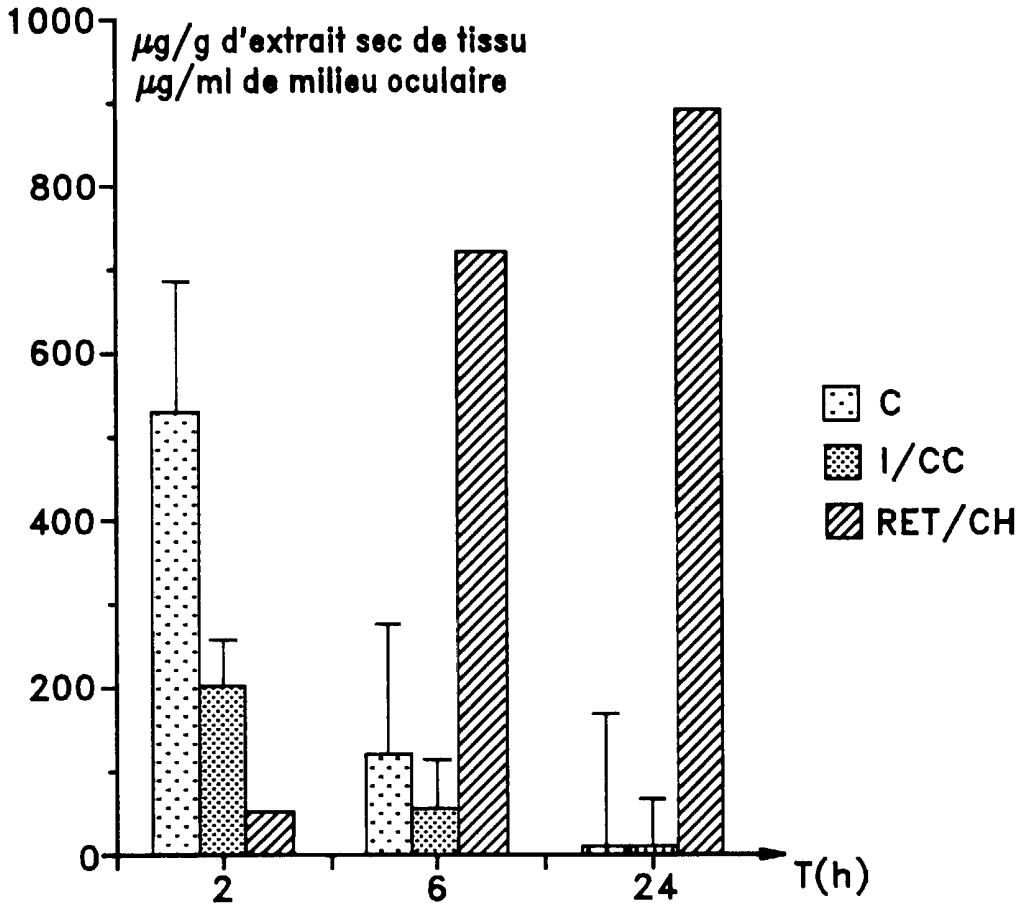

1000
800
600
400
200
0
µg/g d'extrait sec de tissu
µg/ml de milieu oculaire
2
6
24
T(h)
C
I/CC
RET/CH

FIG.8a

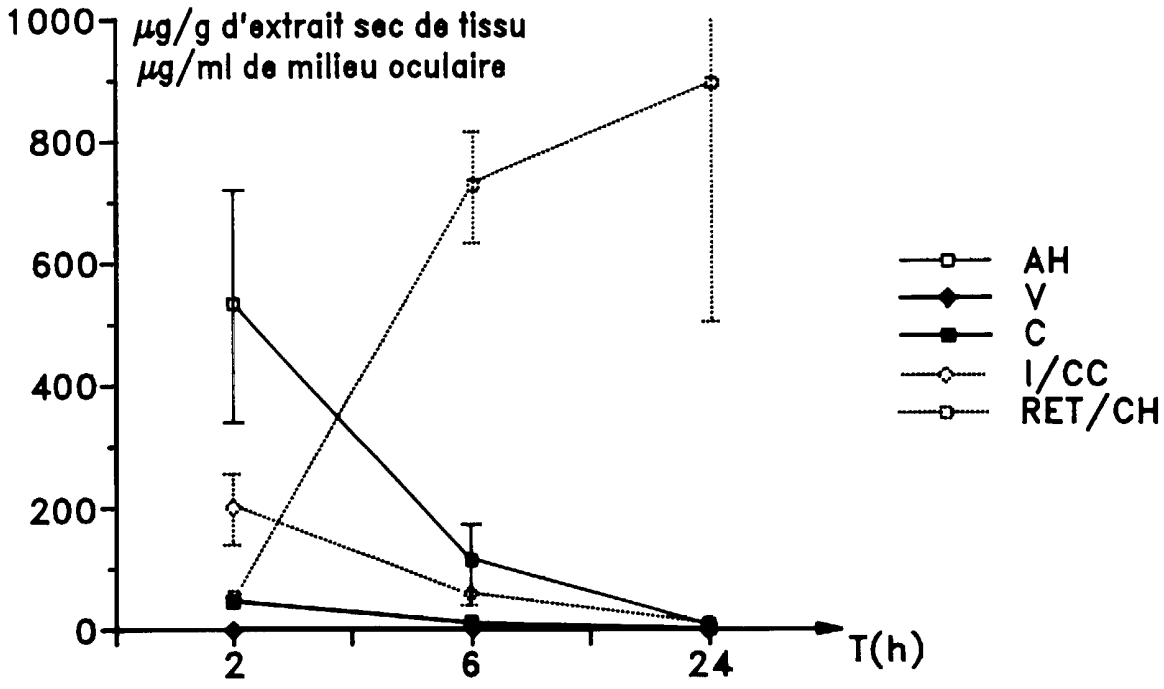
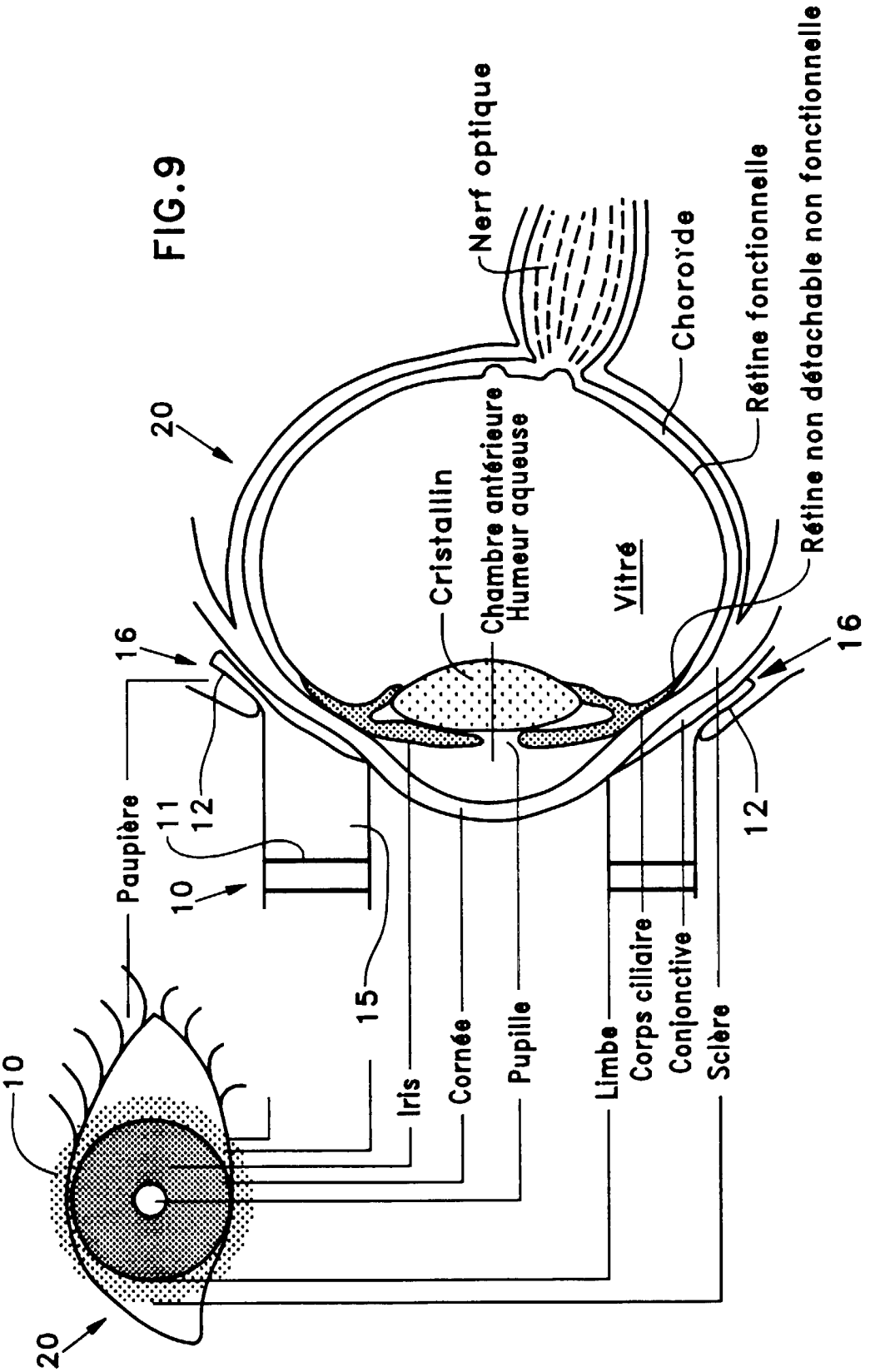

1000
800
600
400
200
0
µg/g d'extrait sec de tissu
µg/ml de milieu oculaire
2
6
24
T(h)
AH
V
C
I/CC
RET/CH

FIG.8b

FIG.9


Nerf optique
Choroïde
Rétine fonctionnelle
Rétine non détachable non fonctionnelle
Cristallin
Chambre antérieure
Humeur aqueuse
Vitré
Paupière
Iris
Cornée
Pupille
Limbe
Corps ciliaire
Conjonctive
Sclère
10
11
12
15
16
20

2773320

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national
FA 554738
FR 9800009

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendications concernées de la demande examinée
A,D	US 4 564 016 A (MAURICE DAVID M ET AL) 14 janvier 1986 * colonne 2, ligne 15 - colonne 4, ligne 66; figures *	1,10,14, 15
A	US 5 472 436 A (FREMSTAD DARIA A) 5 décembre 1995 * colonne 3, ligne 22 - colonne 4, ligne 42; figures *	5-7,12, 14
A	US 4 678 466 A (ROSENWALD PETER L) 7 juillet 1987 * colonne 6, ligne 63 - colonne 9, ligne 11; figures 3-6 *	5-7,13, 14
A	SARRAF D. ET AL: "The Role of iontophoresis in Ocular Drug Delivery" JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY, vol. 10, no. 1, 1994, pages 69-81, XP002077524 * le document en entier *	1-4

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)

A61N
A61F

Date d'achèvement de la recherche: 15 septembre 1998

Examinateur: Allen, E

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)