

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 901 132**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **06 04456**

51) Int Cl⁸ : **A 61 K 9/70** (2006.01), A 61 K 36/00, 31/192, A 61 P
33/14, 31/12, 31/10, 31/04, 29/00

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 18.05.06.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 23.11.07 Bulletin 07/47.

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) : *AB7 INDUSTRIES Société anonyme*
— FR.

72) Inventeur(s) : *MAKOUMBOU URBAIN et CHELLE
RENE.*

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : *CABINET MORELLE ET BARDOU.*

54) **DISPOSITIF DE TRANSFERT DERMIQUE D'UN ACTIF.**

57) La présente invention concerne un dispositif de transfert transdermique d'actifs, constitué i) d'une matrice polymérique formée essentiellement d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle et ii) d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale. Le principe actif peut être choisi parmi les huiles essentielles, ou les composés de synthèse purs ou dissous dans un solvant approprié, ou un mélange de ceux-ci.

Le dispositif permet d'emmagasiner dans des quantités importantes une large gamme de principes actifs, y compris ceux qui ne peuvent pas franchir naturellement la barrière cutanée, puis de les délivrer progressivement en totalité au tissu dermique. La composition lipophile joue le rôle de vecteur de l'actif à la fois à travers la matrice et à travers la peau.

Est également revendiqué un procédé de fabrication d'un tel dispositif consistant à incorporer une composition liquide comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale, dans un granulé de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle à une température voisine de sa température de transition vitreuse T_g, pour obtenir un granulé chargé, et laisser stabiliser au moins quelques heures, avant de le soumettre à une opéra-

tion de formage et éventuellement découpage.

FR 2 901 132 - A1



DISPOSITIF DE TRANSFERT DERMIQUE D'UN ACTIF

5 La présente invention se rapporte au domaine des dispositifs destinés à délivrer un principe actif par administration locale à travers la peau.

Elle a pour objet un dispositif de transfert transdermique d'un actif incorporé dans une matrice constituée essentiellement d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA), sans utilisation d'additifs technologiques.

10

Les dispositifs de délivrance à travers la peau pour l'administration locale de principes actifs permettent d'éviter l'administration par voie orale de ces actifs et les inconvénients qui y sont liés, soit du fait de l'agressivité des substances vis-à-vis du tractus intestinal, soit au contraire du fait que les actifs sont dégradés lors de leur ingestion avant d'atteindre leur cible. Les dispositifs mettant en œuvre une matrice polymérique dont le réseau est apte à libérer progressivement un actif sont connus sous deux formes principales, soit sous une forme plus ou moins rigide qu'on maintient contre la peau à l'aide d'un système d'attache comme par exemple des colliers anti-parasitaires pour animaux, soit sous une forme souple auto-adhésive appelée "patch". L'EVA est couramment utilisé dans les applications dermatiques contrairement au PVC qui est écarté du fait qu'il peut libérer du chlore.

20

Dans tous les cas, ces dispositifs doivent répondre à certaines contraintes. Ils doivent bien entendu être aptes à emmagasiner des actifs dans le réseau polymérique et à les libérer ensuite peu à peu. La migration de l'actif à travers la matrice est assurée par un solvant hydrophile servant de vecteur de transport. Toutefois on sait que les solvants hydrophiles tels que l'alcool sont à l'origine de réactions allergiques cutanées. Les actifs délivrés doivent ensuite pouvoir franchir aisément la barrière dermique qui elle, a un caractère lipophile. Des agents de perméation percutanée sont pour cela ajoutés aux ingrédients chargés dans la matrice. Enfin, le choix du polymère et du procédé de chargement doit tenir compte du fait que les actifs, qui sont généralement des composés thermosensibles, risquent d'être dégradés ou dénaturés lors de la fabrication du dispositif.

25

30

Jusqu'à présent les procédés employés ont consisté à fondre le polymère en présence d'un solvant (mode en phase solvant) ou sans solvant (mode hot-melt) avant d'ajouter à la masse polymérique l'actif, les adjuvants de fabrication ainsi qu'un agent de perméation, ce qui nécessite une montée en température importante. L'actif peut certes être incorporé après une phase de refroidissement, mais dans ce cas, il n'est plus possible de mouler ou d'extruder la

35

masse. La réalisation d'un dispositif polymère pouvant être travaillé à des températures modérées par un procédé peu agressif répond donc à un besoin non satisfait à ce jour. On souhaite en particulier s'affranchir des solvants et des additifs technologiques habituellement présents dans la composition des dispositifs connus, autant pour préserver les actifs que pour
5 éviter les effets indésirables au contact de la peau.

Selon l'invention on propose la réalisation d'un nouveau dispositif de transfert dermique d'un actif qui n'a pas les inconvénients précités, grâce au concours de nouvelles solutions techniques selon lesquelles les principes actifs sont mis en solution dans une huile
10 végétale jouant le rôle de vecteur, et sont incorporés dans une matrice polymère sous forme de granules, en quantité ne dépassant pas les capacités d'absorption dudit polymère à partir duquel les dispositifs sont formés par extrusion ou par injection-moulage.

Selon un premier aspect de l'invention, on se propose de réaliser un dispositif de transfert
15 transdermique d'une très large gamme de principes actifs, y compris ceux qui, dans les conditions actuelles de la technique, ne peuvent franchir naturellement la barrière cutanée, grâce à une matrice polymère en EVA, sans solvants ni autres adjuvants technologiques. Selon un second aspect de l'invention, on se propose de fournir un procédé de préparation d'un tel dispositif matriciel dans lequel les principes actifs, et tout particulièrement les
20 composés thermolabiles, ne sont pas dénaturés par le traitement thermique de mise en forme, permettant de proposer une gamme diversifiée d'applications.

Ce procédé de fabrication d'un dispositif dermique repose sur l'utilisation comme matière première d'un granulé polymère chargé en actif, qui est obtenu par une technique de
25 chargement à froid mise au point dans les laboratoires du demandeur et décrite en détail dans une demande de brevet à son nom, dont les enseignements sont incorporés aux présentes. Ce procédé de chargement à froid consiste à incorporer dans un polymère sous forme de granules, à une température voisine de sa température de transition vitreuse, une composition liquide lipophile comprenant un ou plusieurs composés actifs. La température de transition
30 vitreuse étant généralement nettement inférieure à la température de fusion, il est possible de choisir un polymère ayant une température de transition vitreuse modérée compatible avec des composants organiques fragiles, mais supérieure à la température ambiante de sorte qu'il conserve sa forme lors de son utilisation ultérieure. Le choix de l'EVA comme polymère constitutif de la matrice dans le présent dispositif repose sur le fait que les caractéristiques de
35 ce procédé de pré-chargement à froid sont parfaitement compatibles avec le cahier des charges de la matière première et de l'objet final pour les applications souhaitées, comme déjà exposé.

De manière inattendue, il a été trouvé qu'à la température de transition vitreuse, les actifs lipophiles pénétraient sans difficulté dans le réseau polymérique, qu'ils y étaient emmagasinés en quantité importante et qu'ils étaient ensuite relargués progressivement, comme on l'observe pour des composés chargés dans un polymère fondu ou dissous. Il a en outre été observé que la quasi totalité de l'actif était libéré, ce qui n'est pas le cas avec les matrices chargées connues.

Dans la présente invention une autre propriété de la matière première granulée pré-chargée en une composition lipophile comprenant un actif est mise à profit. En effet on va pouvoir choisir la composition lipophile de sorte qu'elle joue le rôle de vecteur de l'actif à la fois à travers la matrice et à travers la peau, de manière qu'il ne sera plus nécessaire d'avoir recours à des agents de migration et de pénétration dermique spécifiques.

La présente invention répond à l'ensemble de ces contraintes en proposant un dispositif de transfert dermique d'actifs constitué :

- d'une matrice polymérique formée essentiellement d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle,
- d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale.

Les copolymères d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) ont une température de transition vitreuse voisine de 60°C et un point de fusion de 84°C, alors que leur température de décomposition est de plus de 200°C. Lorsque le taux d'acétate de vinyle dans le copolymère est faible, on obtient des EVA plus malléables, extrudables et injectables. Au contraire, lorsque le taux d'acétate de vinyle dépasse 33%, on obtient des masses collantes pouvant uniquement former des films par fusion, ce qui est contraire à l'objectif recherché pour les raisons expliquées plus haut. Ainsi, de préférence, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle comprend de 15% à 33% d'acétate de vinyle, de préférence 20%.

La matrice peut emmagasiner une quantité élevée d'une composition liquide lipophile. De manière avantageuse, dans le dispositif selon l'invention, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle constitue de 95 à 60 parties en poids du dispositif.

La composition liquide comprend une huile végétale qui apporte son caractère lipophile. L'huile végétale peut être choisie parmi les huiles d'amande douce, de macadamia, de moringa, de coprah, d'onagre, de tamanu, ou un mélange de celles-ci. De manière plus générale on peut la choisir parmi toutes les huiles favorisant la pénétration cutanée.

Selon un mode de réalisation préféré, l'huile végétale constitue entre 30 et 35 parties en poids de la composition liquide présente dans le dispositif selon l'invention. Elle constitue un solvant de l'actif ou des actifs. Par soucis de simplicité on parlera plus loin d'un actif (au singulier), bien qu'il soit explicitement entendu que ce terme peut désigner une pluralité d'actifs en mélange dans l'huile végétale. Le mélange de l'huile végétale avec les principes actifs est fait selon des proportions qui tiennent compte de la quantité d'huile libérée par la matrice en un temps donné et de la quantité de principes actifs nécessaire correspondant à la dose efficace à délivrer pour obtenir l'activité voulue dans ce même temps.

L'huile végétale a pour fonction première de solubiliser un composé d'intérêt afin que celui-ci se trouve dans la phase lipophile incorporée à la matrice et libérée ensuite. Elle joue le rôle de milieu dispersant ou solvant du principe actif qui peut être une poudre ou un liquide non aqueux. Le composé d'intérêt peut être ajouté à l'huile directement à l'état pur ou, si nécessaire, dissous dans une petite quantité d'un solvant approprié c'est-à-dire lui-même soluble dans l'huile. Ainsi ledit au moins un principe actif peut être choisi parmi les huiles essentielles, les composés de synthèse purs ou dissous dans un solvant approprié, solubles dans ladite huile végétale, ou un mélange de ceux-ci.

Selon un mode de réalisation particulier du dispositif selon l'invention, ledit au moins un principe actif est une huile essentielle choisie parmi les huiles d'aloé vera, de camomille noble ou romaine, de citronnelle de Ceylan, de coriandre douce, de cyprès toujours vert, de gaulthérie couchée, d'hélichryse italienne, de lavande officinale, de lavandin, de lemongrass, de lentisque pistachier, de mandarinier, de marjolaine à coquilles, de menthe poivrée, de niaouli, de palmarosa, de patchouli, de ravensare aromatique, de ravintsara, de romarin officinal à camphre, où un mélange de celles-ci.

Selon un autre mode de réalisation particulier, ledit au moins un principe actif est un composé de synthèse choisi parmi les molécules anti-douleur de la classe de l'ibuprofène, les molécules à action topique, les molécules à action bactéricide, fongicide, virucide ou insecticide.

Selon un mode de réalisation avantageux, le dispositif selon l'invention qui peut être destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif lipophile, est constitué de :

- 80 parties en poids d'une matrice polymérique formée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle,
- 20 parties en poids d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant 33% d'huile d'amande douce et 67% d'un mélange d'huiles essentielles.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, le dispositif qui peut être destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif en poudre, est constitué de:

- 80 parties en poids d'une matrice polymérique formée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle,
- 5 - 20 parties en poids d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant 33% d'huile d'amande douce et 50% d'une molécule d'intérêt en poudre en solution dans 17% d'alcool anhydre.

10 La quantité de principe actif libérée quotidiennement sur la peau est connue d'avance et celle-ci peut être modulée directement en choisissant la surface du dispositif utilisé et la concentration de l'actif dans la matrice. Par exemple, une plaquette de dimension 100 mm x 50 mm x 1 mm pesant 10 g et contenant 3 g de composition active permet de libérer le premier jour environ 250 mg de composition active (effet choc), puis régulièrement de l'ordre de 40 mg de composition active par jour.

15 Le dispositif ainsi réalisé est hypoallergénique car il est dépourvu d'additifs technologiques, de plastifiants ou autres substances ajoutées. Il peut être réalisé grâce à un procédé de fabrication mettant en œuvre une matière première polymère sous forme de granulé pré-chargé en actif.

20 Un autre objet de la présente invention est un procédé de fabrication d'un dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif, comprenant les étapes consistant à :

- a)- préparer une composition liquide à la température ambiante, comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale,
- 25 b)- incorporer ladite composition liquide dans un granulé de copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle à une température supérieure de 1°C à 5°C à sa température de transition vitreuse Tg, pour obtenir un granulé chargé, et laisser stabiliser au moins quelques heures,
- c)- soumettre le granulé chargé obtenu à une opération de formage par extrusion ou par injection-moulage, et éventuellement découpage,
- 30 d)- conditionner dans un emballage hermétique à l'air.

Comme déjà mentionné, l'incorporation d'un actif en phase lipophile dans un granulé polymère à une température proche de la température de transition vitreuse est décrite en détail dans une demande de brevet ayant pour titre "Procédé de chargement à froid d'un actif dans une matrice polymère", dont les enseignements techniques font partie intégrante de la
35 présente demande.

Le granulé chargé obtenu à l'étape b) du procédé constitue une matière première chargée en actif, stable et plastique, pouvant être mise en œuvre dans les procédés de formage de l'étape c), bien connus de l'homme de l'art. En effet, il a été mis en évidence que, de manière
5 surprenante au regard de l'élévation de température subie durant le processus de formage par extrusion ou par moulage, les actifs présents dans le réseau matriciel ne sont pas endommagés. Ce résultat peut vraisemblablement être attribué à la présence dans le réseau matriciel, de la composition lipophile qui semble jouer un rôle à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, la composition incorporée est dépourvue d'eau. Or l'eau facilite l'oxydation
10 des actifs et provoque des réactions indésirables pouvant aller jusqu'à la dénaturation, notamment lors des opérations de formage. Au cours de ces opérations, la production de vapeur d'eau s'accompagne d'un entraînement azéotropique des huiles essentielles ou d'autres substances actives. Par ailleurs, la température d'ébullition de l'huile étant
15 supérieure à la température du traitement thermique du procédé selon l'invention, le milieu reste stable, mettant ainsi les actifs à l'abri des effets thermiques lors du formage qui se fait à plus de 100°C par extrusion ou par injection moulage. En outre, l'huile végétale assure la protection des principes actifs vis-à-vis de l'oxydation par l'air grâce à son effet antioxydant et stabilisant lors du stockage.

En même temps, le granulé chargé obtenu à l'étape b) du procédé constitue une matière
20 première chargée en actif particulièrement adaptée à une utilisation pour le transfert d'actif à travers la peau. En effet l'huile végétale est le principal véhicule de l'actif qui doit migrer à travers la structure polymère de la matrice. Elle diffuse plus facilement qu'un milieu aqueux, ce qui favorise *ipso facto* le transfert des principes actifs qu'elle contient vers la surface où
25 ils sont délivrés au milieu. Cette migration se fait selon la loi de diffusion passive à travers les membranes, dite loi de Fick. L'huile va ainsi assurer une vitesse de migration constante qu'on peut régler en jouant simplement sur sa quantité.

L'huile joue également un rôle facilitateur du passage des actifs à travers la barrière dermique
30 sans être gêné par le sébum et vers le système adipeux qui prend en charge les principes actifs, ce qui évite d'avoir à utiliser un agent de perméation spécifique. Elle constitue un agent de contact cutané sans effet allergique, atténuant l'effet de la transpiration entre la peau et le polymère. A noter que certaines huiles végétales ont elles-mêmes une action bénéfique venant compléter l'action d'autres actifs incorporés dans la composition lipophile. En particulier,
35 l'huile choisie peut être un adoucissant apte à prévenir une éventuelle irritation de la peau.

Pour toutes ces raisons, le procédé selon l'invention est particulièrement adapté au

chargement dans une matrice polymère d'actifs thermosensibles destinés à un usage dermatique.

5 a. Lorsque l'étape c) de formage est réalisée par extrusion des granulés cités à l'étape b), on peut par exemple opérer de la manière suivante :

b. - préchauffer l'extrudeuse suivant un diagramme de température allant de 70°C à 110°C,

c. - commencer l'extrusion du granulé polymère chargé en réglant la vitesse de rotation de la vis de manière à ce que l'extrudé ait les caractéristiques voulues en sorti de la filière,

10 d. - introduite la bande ou la lanière chaude directement dans un banc de tirage pour obtenir une feuille d'épaisseur et de largeur régulières définies, et

e. - conditionner et emballer immédiatement pour éviter une longue exposition à l'air.

f. Dans le cas du formage par injection moulage, on peut procéder comme suit :

15 g. - régler la presse à injecter pour une injection à température dite basse, entre 110°C et 130°C à la buse d'injection,

h. - injecter le granulé polymère chargé dans un moule froid à tiède, entre 25°C et 40°C,

i. - refroidir immédiatement les pièces moulées dans un bain ou par un courant d'air froid, et

j. - conditionner et emballer immédiatement.

20 Selon une caractéristique intéressante du procédé revendiqué, ladite composition liquide comprend une huile végétale choisie parmi les huiles d'amande douce, de macadamia, de moringa, de coprah, d'onagre, de tamanu, ou un mélange de celles-ci.

25 Selon une autre caractéristique préférée du procédé objet de la présente invention, la composition liquide comprend ladite huile végétale à raison de 30 à 35 parties en poids. Le mélange de l'huile végétale avec les principes actifs est fait à température ordinaire, jusqu'à obtention d'une composition homogène.

30 Selon encore une autre caractéristique du procédé, la composition liquide comprend au moins un principe actif choisi parmi les huiles essentielles, les composés de synthèse purs ou dissous dans un solvant approprié, solubles dans ladite huile végétale, ou un mélange de ceux-ci.

35 Dans un mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, ledit au moins un principe actif est une huile essentielle choisie parmi les huiles d'aloé vera, de camomille noble ou romaine, de citronnelle de Ceylan, de coriandre doux, de cyprès toujours vert, de gaulthérie couchée ou wintergreen, d'hélichryse italienne, de lavande officinale ou vraie, de

lavandin, de lemongrass, de lentisque pistachier, de mandarinier, de marjolaine à coquilles ou des jardins, de menthe poivrée, de niaouli, de palmarosa, de patchouli, de ravensare aromatique, de ravintsara, de romarin officinal à camphre, où un mélange de celles-ci.

5 Dans un autre mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, ledit au moins un principe actif est un composé de synthèse choisi parmi les molécules anti-douleur de la classe de l'ibuprofène, les molécules à action topique, les molécules à action bactéricide, fongicide, virucide ou insecticides.

10 Selon une caractéristique préférée du procédé selon l'invention, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle comprend de 15% à 33% d'acétate de vinyle, de préférence 20%.

De manière avantageuse, le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle constitue de 95 à 60 parties en poids du granulé chargé.

15

Le procédé selon la présente invention trouve de nombreuses applications du fait de ses conditions douces, respectueuses des composés actifs fragiles et ne nécessitant pas l'emploi de composés irritants pour l'utilisateur final. Il peut par exemple être mis en œuvre pour la fabrication d'un dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif adoptant la forme d'une plaquette, lanière, bande, film, fil, collier, bracelet. Sa forme peut inclure un moyen de fixation autonome telle qu'une boucle dans le cas d'un bracelet, ou être facile à insérer dans un système support. Par exemple le dispositif peut être monté sur une ceinture, inséré dans une genouillère. Il peut également être déposé sur un support souple avec un adhésif périphérique selon la structure connue des patches.

25

Le principe actif est délivré en continu et à doses filées généralement faibles en traitement topique, sans la contrainte de massages répétés, sans aide extérieure et sans risque de se salir. Le dispositif selon la présente invention apporte donc un confort et facilité une d'administration, particulièrement appréciables pour les personnes devant suivre un traitement de fond et/ou contraignant, avec l'avantage que le traitement peut être interrompu instantanément.

30

Les exemples suivants permettront d'illustrer et de mieux comprendre les avantages de l'invention.

35

EXEMPLE 1 - Préparation d'un dispositif anti-douleur à base d'huiles essentielles**• préparation d'un mélange d'huiles essentielles dans une huile végétale**

On réalise une composition comprenant, dans 33 parties en poids d'huile d'amande douce,
5 huile végétale couramment utilisée pour les massages du fait de ses propriétés pénétrantes :

- 27 parties en poids d'huile essentielle de coriandre doux (feuilles, Apiacée : *Coriandrum sativum*) utilisée pour sa teneur élevée en aldéhydes saturés et insaturés non terpéniques qui lui confèrent des propriétés anti-inflammatoires et sédatives ;

- 23 parties en poids d'huile essentielle de lavande officinale ou vraie (sommets floraux,
10 Lamiacées : *Lavandula angustifolia*) qui contient environ 300 principes actifs parmi lesquels nous citerons le linalol (35-42 %) et les acétates de linalyle (42-52 %). Elle est retenue pour ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques ;

- 17 parties en poids d'huile essentielle de camomille noble (fleurs ou herbe florale, Astéracées : *Chamaemelum nobile*) avec ses angélates d'isobutyle (36-40 %) par exemple,
15 ou ses cétones terpéniques comme la pinocarvone (13 %), qui lui confèrent des propriétés anti-inflammatoires et préanesthésiantes.

• Incorporation dans un granulé d'EVA

On utilise le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle commercial ALCUDIA® PA-541
20 de REPSOL YPF, ayant un taux d'acétate de vinyle de 20%. On incorpore dans un mélangeur rapide le mélange d'huiles ci-dessus décrit à raison de 20 parties en poids dans 80 parties en poids de granulés d'EVA pour obtenir 100 parties de granulés chargés d'actifs. Pour cela, on préchauffe le mélangeur rapide à 63°C avant d'y introduire 800 g de granulés d'EVA, et on laisse sous agitation 10 minutes. Puis, on introduit en 3 minutes, toujours sous
25 agitation, 200 g du mélange d'huiles et on laisse sous agitation encore 3 minutes avant d'abaisser la température à 25°C. On récupère alors le granulé chargé qui est mis à stabiliser dans un récipient fermé, à température ambiante.

• Formage du dispositif

30 Les granulés actifs stabilisés sont extrudés en bandes de 40 mm à 100 mm de large pour 0,5 mm à 1 mm d'épaisseur comme suit. On utilise un extrudeur de laboratoire TEACH LINE qui comporte trois zones de chauffage, une zone d'adaptateur chauffée, la filière chauffée, le banc de tirage de feuilles à trois cylindres dont un fixe, à double paroi pour la thermorégulation. Chacune de ces parties est portée à la température de travail selon le
35 diagramme suivant : 70°C – 80°C – 90°C – 100°C – 110°C, le refroidissement se faisant dans le banc de tirage. On introduit le granulé chargé par la trémie et on règle la rotation de la vis à 60 tr/mn. On débobine la bande active obtenue pour le découpage des plaquettes aux

dimensions souhaitée selon l'application visée. Par exemple, les plaquettes peuvent être découpées en languettes de 10 cm de long sur 2 cm de large et placées dans des dispositifs de maintien comme une genouillère, une coudière ou un sous-vêtement. On peut aussi découper des pièces de 15 cm à 20 cm de long sur 4 cm de large, à appliquer directement sur le corps grâce à des accessoires adhésifs ou à maintenir par compression ou avec une ceinture dans le cas d'une application lombaire.

Le dispositif contient une dose de 200 mg de composition lipophile par gramme du dispositif. Le dispositif ainsi fabriqué est préconisé pour lutter contre la douleur.

EXEMPLE 2 - Tests d'efficacité

Un dispositif a été préparé comme décrit à l'exemple 1. Il a été testé sous la forme d'une bande de 2 cm de large et 15 cm de long, pour une masse totale de 3 g, dont 0,6 g de composition d'actif. La bande est maintenue par contre la peau du patient au moyen d'une ceinture élastique, ou selon le cas de figure une genouillère, coudière, chevillère, sur la face interne de laquelle a été cousue une poche en textile à grosses mailles recevant le dispositif à tester. Les tests ont été effectués par 42 volontaires souffrant de douleurs lombaires ou articulaires (genoux, cheville, coude), à qui il a été demandé d'utiliser le dispositif en application locale permanente, nocturne ou diurne, pendant un mois. Les observations ont été conduites en relevant le niveau de douleur ressenti par le patient sur une échelle de 1 à 10, à cinq périodes du cycle circadien : le matin, en activité, durant le repos diurne le cas échéant, en fin de journée et durant la nuit.

Après 30 jours d'observation, on constate que seulement 4 % des personnes l'ont abandonné pour diverses raisons (parfum mal supporté, gêne d'être vu le porter, etc.), 5 % l'ont appliqué irrégulièrement par négligence, et 91 % ont poursuivi l'essai régulièrement. Parmi ces dernières, seulement 3% n'ont pas obtenu de résultats positifs sans doute à cause de la nature de leurs maux. Ces résultats tendent à prouver l'efficacité du dispositif en tant que moyen de délivrer un actif régulièrement par voie transdermique, ce qui démontre du même coup que cet actif a bien été préalablement stocké et son intégrité préservée.

Étude de cas

Trois personnes ont été plus particulièrement suivies.

1)- une personne de 68 ans souffrant depuis des années de multiples douleurs et particulièrement du genou l'empêchant de se déplacer normalement au point de ne plus sortir

en ville, après application d'une plaquette anti-douleur selon l'invention pendant quatre semaines, a recommencé à sortir en ville, à jardiner et surtout a abandonné les anti-inflammatoires conventionnels oraux qu'elle consommait jusque là. Le niveau de douleur relevé par la personne est présenté sur la Figure 1.

5 2)- un homme très actif, la trentaine, ressentait des douleurs de la cheville plusieurs semaines encore après une entorse. L'application d'une plaquette anti-douleur à la cheville a permis de lui rendre l'usage correct de son pied. Le niveau de douleur relevé par le patient est présenté sur la Figure 2.

10 3) - une femme de 75 ans souffrant de douleurs lombaires chroniques malgré un traitement par anti-inflammatoires et antalgiques habituels, après application d'une plaquette anti-douleur selon l'invention, a vu sa douleur s'atténuer rapidement puis disparaître après 30 jours de traitement. Le niveau de douleur relevé par la patiente est présenté sur la Figure 3.

15 **EXEMPLE 3**

Préparation d'un dispositif pour améliorer la circulation sanguine à base d'huiles essentielles

Cette formulation permet une amélioration de la circulation sanguine afin de réduire les jambes lourdes. On réalise une composition comprenant, dans 33 parties en poids d'huile d'onagre (*Oenothera biennis*), connue pour son action régulatrice de la circulation sanguine :

20 - 13 parties en poids d'huile essentielle de lemongrass (herbe, Poacées : *Cymbopogon flexuosus*) contenant 75 % de citrals, aldéhydes monoterpéniques ayant des propriétés vasodilatatrices ;

- 10 parties en poids d'huile essentielle de lavandin (sommets floraux, Lamiacées : *Lavandula x burnatii*) qui apporte des esters terpéniques (48 %) dont notamment l'acétate de linalyle (40 %) pour des propriétés à la fois d'anti-inflammatoire, d'antalgique, de tonique anticoagulant léger et fluidifiant ;

25

- 17 parties en poids d'huile essentielle d'hélichryse italienne (sommets floraux, Astéracées : *Helichrysum italicum*) ayant des propriétés d'anti-hématome (le plus puissant actuellement connu), d'anticoagulant et d'antiphlébitique apportées par sa composition en acétate de néryle (75 %) et en italdiones I, II et III (15-20 %) ;

30

- 27 parties en poids d'huile essentielle de cyprès toujours vert (rameaux feuillus, Cupressacées : *Cupressus sempervirens*) particulièrement composée de monoterpènes α -pinène (45,5 %) et δ -3-carène (25,5 %) et employée pour ses propriétés de décongestion veineuse et lymphatique.

35

Ce mélange est introduit dans un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (ALCUDIA®)

PA-541 de REPSOL YFP) ayant une teneur en acétate de vinyle de 20% en poids par rapport au poids de l'EVA, avec une température de transition vitreuse de 58°C et un point de fusion de 80°C. Le mélange d'huiles représente 20 parties en poids incorporées dans 80 parties en poids d'EVA pour obtenir les 100 parties en poids de granulés actifs, qui sont traités par
5 extrusion comme dans l'exemple 1. On obtient une bande de 2 cm de large et 15 cm de long, pour une masse totale de 3 grammes, dont 0,6 g de composition d'actif.

Le dispositif assure une libération en doses filées faibles, de l'ordre de $2,5 \cdot 10^{-3} \text{ gh}^{-1}$ et par
10 gramme d'EVA chargé.

EXEMPLE 4 - Préparation d'un dispositif à base d'un composé de synthèse solubilisé

Cet exemple illustre l'incorporation d'une substance de synthèse en poudre dans des
15 granulés d'EVA. Il s'agit de l'ibuprofène, choisi pour ses propriétés anti-douleur.

On réalise une composition comprenant, dans 33 parties en poids d'huile d'amande douce choisie comme milieu organique dispersant, 50 parties en poids d'ibuprofène en poudre préalablement dissous dans 17 parties en poids d'alcool anhydre. On procède à
20 l'incorporation dans le polymère EVA (ALCUDIA® PA-541 de REPSOL YFP) à 20% de VA, et au formage comme décrit dans l'exemple 1. On obtient des plaquettes de 3 cm de large et 10 cm de long, pour une masse totale de 3 g, dont 0,6 g de composition huileuse d'ibuprofène assurant une libération en doses filées faibles, de l'ordre de $2,1 \cdot 10^{-3} \text{ gh}^{-1}$ et par
25 gramme d'EVA chargé.

Les plaquettes chargées d'ibuprofène ainsi préparées ont été soumises à un étuvage à 28°C pour accélérer la libération de l'actif. La cinétique de relargage de la composition active a été suivie par pesée durant 20 jours. Après une libération importante de composition active le premier jour connue sous le nom d'effet choc, la quantité libérée quotidiennement se stabilise
30 à un niveau faible de quelques mg à quelques dizaines de mg par jour.

Le dispositif de traitement tel que décrit ici permet donc d'apporter un anti-inflammatoire en évitant le passage tant par le tube digestif qui est sensible au médicament, que par le foie qui est le point de départ des effets secondaires. Face au risque de toxicité digestive dont
35 l'apparition nécessite l'arrêt immédiat du médicament et qui justifie une surveillance hépatique et hématologique en cas de traitement prolongé, le mode d'administration par voie transdermique constitue une excellente solution alternative.

REVENDEICATIONS

1- Dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif *caractérisé en ce qu'il* est constitué :

- d'une matrice polymérique formée essentiellement d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle,
- d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale.

2- Dispositif selon la revendication 1 *caractérisé en ce que* le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle comprend de 15% à 33% d'acétate de vinyle, de préférence 20%.

3- Dispositif selon la revendication 1 ou 2 *caractérisé en ce que* le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle constitue de 95 à 60 parties en poids du dispositif.

4- Dispositif selon l'une des revendications précédentes *caractérisé en ce que* l'huile végétale est choisie parmi les huiles d'amande douce, de macadamia, de moringa, de coprah, d'onagre, de tamanu, ou un mélange de celles-ci.

5- Dispositif selon l'une des revendications précédentes *caractérisé en ce que* l'huile végétale constitue entre 30 et 35 parties en poids de la composition liquide.

6- Dispositif selon l'une des revendications précédentes *caractérisé en ce que* ledit au moins un principe actif est choisi parmi les huiles essentielles, les composés de synthèse purs ou dissous dans un solvant approprié, solubles dans ladite huile végétale, ou un mélange de ceux-ci.

7- Dispositif selon la revendication 6 *caractérisé en ce que* ledit au moins un principe actif est une huile essentielle choisie parmi les huiles d'aloé vera, de camomille noble, de citronnelle de Ceylan, de coriandre douce, de cyprès toujours vert, de gaulthérie couchée, d'hélichryse italienne, de lavande officinale, de lavandin, de lemongrass, de lentisque pistachier, de mandarinier, de marjolaine à coquilles, de menthe poivrée, de niaouli, de palmarosa, de patchouli, de ravensare aromatique, de ravintsara, de romarin officinal à camphre, ou un mélange de celles-ci.

8- Dispositif selon la revendication 6 *caractérisé en ce que* ledit au moins un

principe actif est un composé de synthèse choisi parmi les molécules anti-douleur de la classe de l'ibuprofène, les molécules à action topique, les molécules à action bactéricide, fongicide, virucide ou insecticide.

- 5 9- Dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif lipophile *caractérisé en ce qu'il* est constitué de:
- 80 parties en poids d'une matrice polymérique formée d'un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle,
 - 20 parties en poids d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant 33%
- 10 d'huile d'amande douce et 67% d'un mélange d'huiles essentielles.

- 10- Dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif en poudre *caractérisé en ce qu'il* est constitué de:
- 80 parties en poids d'une matrice polymérique formée d'un copolymère d'éthylène et
- 15 d'acétate de vinyle,
- 20 parties en poids d'une composition liquide à la température ambiante, comprenant 33% d'huile d'amande douce et 50% d'une molécule d'intérêt en poudre en solution dans 17%
- d'alcool anhydre.

- 20 11- Procédé de fabrication d'un dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif, *caractérisé en ce qu'il* comprend les étapes consistant à :
- préparer une composition liquide à la température ambiante comprenant une huile végétale et au moins un principe actif soluble dans ladite huile végétale,
 - incorporer ladite composition liquide dans un granulé de copolymère d'éthylène et
- 25 d'acétate de vinyle à une température supérieure de 1°C à 5°C à sa température de transition vitreuse Tg, pour obtenir un granulé chargé, et laisser stabiliser au moins quelques heures,
- soumettre le granulé chargé obtenu à une opération de formage par extrusion ou par injection-moulage, et éventuellement découpage,
 - conditionner dans un emballage hermétique à l'air.

- 30 12- Procédé selon la revendication 11 *caractérisé en ce que* la composition liquide comprend une huile végétale choisie parmi les huiles d'amande douce, de macadamia, de moringa, de coprah, d'onagre, de tamanu, ou un mélange de celles-ci.

- 35 13- Procédé selon l'une des revendications 11 ou 12, *caractérisé en ce que* la composition liquide comprend ladite huile végétale à raison de 30 à 35 parties en poids.

14- Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, *caractérisé en ce que* la composition liquide comprend au moins un principe actif choisi parmi les huiles essentielles, les composés de synthèse purs ou dissous dans un solvant approprié, solubles dans ladite huile végétale, ou un mélange de ceux-ci.

5

15- Procédé selon la revendication précédente *caractérisé en ce que* ledit au moins un principe actif est une huile essentielle choisie parmi les huiles d'aloé vera, de camomille noble ou romaine, de citronnelle de Ceylan, de coriandre doux, de cyprès toujours vert, de gaulthérie couchée, d'hélichryse italienne, de lavande officinale, de lavandin, de lemongrass, de lentisque pistachier, de mandarinier, de marjolaine à coquilles, de menthe poivrée, de niaouli, de palmarosa, de patchouli, de ravensare aromatique, de ravintsara, de romarin officinal à camphre, ou un mélange de celles-ci.

10

16- Procédé selon la revendication 14 *caractérisé en ce que* ledit au moins un principe actif est un composé de synthèse choisi parmi les molécules anti-douleur de la classe de l'ibuprofène, les molécules à action topique, les molécules à action bactéricide, fongicide, virucide ou insecticides.

15

17- Procédé selon l'une des revendications 11 à 16 *caractérisé en ce que* le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle comprend de 15% à 33%, de préférence 20% d'acétate de vinyle.

20

18- Procédé selon l'une des revendications 11 à 17 *caractérisé en ce que* le copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle constitue de 95 à 60 parties en poids du granulé chargé.

25

19- Application du procédé selon l'une des revendications 11 à 18 à la fabrication d'un dispositif destiné à l'administration transcutanée d'un principe actif adoptant la forme d'une plaquette, lanière, bande, film, fil, collier, bracelet.

30

35

1 / 3

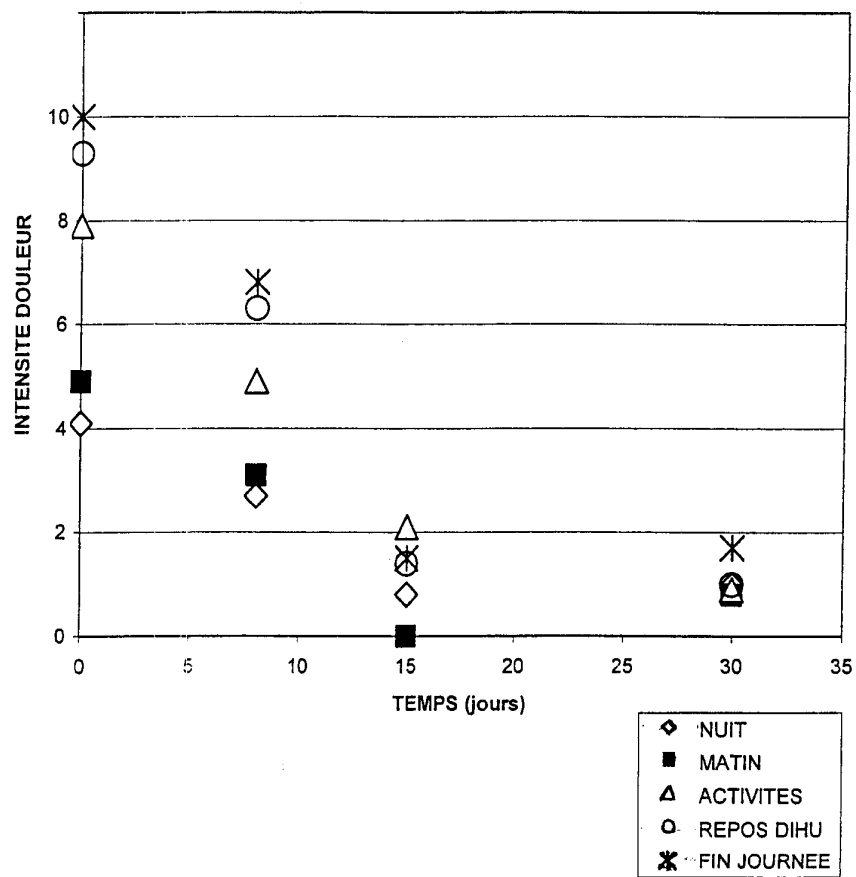


FIGURE 1

2 / 3

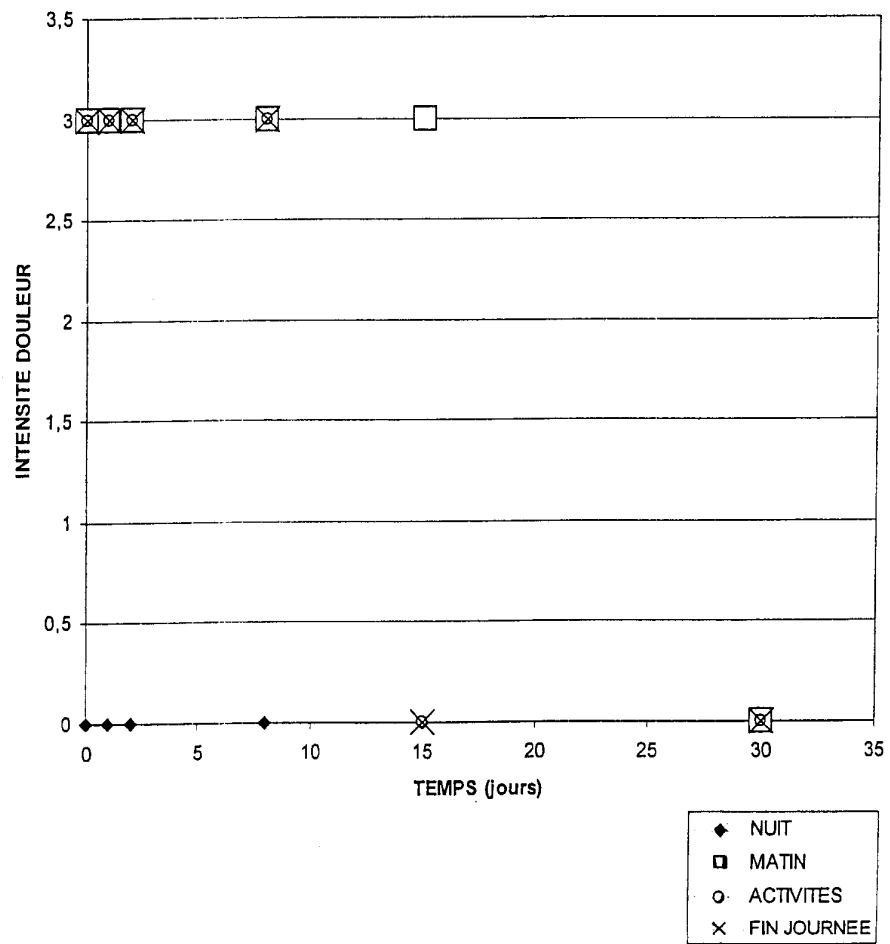


FIGURE 2

3 / 3

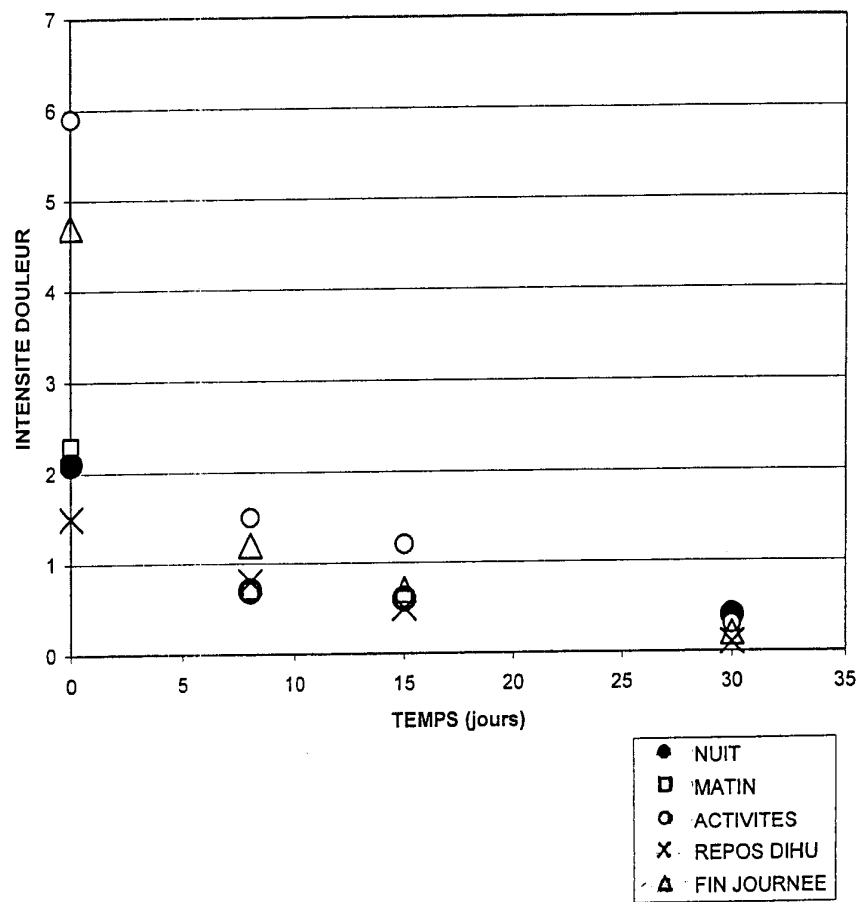


FIGURE 3



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 681847
FR 0604456

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHAROO NASEEM AHMAD ET AL: "Transdermal delivery of flurbiprofen: permeation enhancement, design, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies in albino rats" PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY, vol. 10, no. 3, 2005, pages 343-351, XP008072575 * abrégé * * page 344, colonne de droite; tableau 1 * * page 344, colonne de droite, alinéa 3 - page 345, colonne de gauche, alinéa 3 * * page 346, colonne de droite, dernier alinéa - page 347, colonne de droite, alinéa 1 *	1-19	A61K9/70 A61K36//00 A61K31//192 A61P33//14 A61P31//12 A61P31//10 A61P31//04 A61P29//00
X	JP 02 280770 A (KURARAY CO) 16 novembre 1990 (1990-11-16) * abrégé *	1-19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
X	JP 03 040879 A (KURARAY CO) 21 février 1991 (1991-02-21) * abrégé *	1-19	
X	JP 03 068513 A (KURARAY CO) 25 mars 1991 (1991-03-25) * abrégé *	1-19	
X	US 4 605 548 A (USHIYAMA KEIICHI [JP] ET AL) 12 août 1986 (1986-08-12) * colonne 1, ligne 9-13 * * colonne 2, ligne 4-14,28-60 * * colonne 3, ligne 32-50 * * colonne 5, ligne 22-38,51-68 * * colonne 6; exemples 1-4 *	1-19	
	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 décembre 2006		GOMEZ GALLARDO, S	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>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</p>	

2
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 681847
FR 0604456

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 02/22104 A2 (KIMBERLY CLARK CO [US]) 21 mars 2002 (2002-03-21) * page 1, alinéa 2 * * page 21, ligne 1-10 * * page 21, ligne 27 - page 22, ligne 9 * * revendications 1,3,9,13,14 * -----	1-19	
X	FR 2 710 500 A1 (VIRBAC LABORATOIRES [FR]) 7 avril 1995 (1995-04-07) * page 4, ligne 16 - page 6, ligne 8 * * page 11; exemple 1 * -----	1,2,4,6, 8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		13 décembre 2006	GOMEZ GALLARDO, S
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0604456 FA 681847**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 13-12-2006

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2280770	A	16-11-1990	AUCUN	
JP 3040879	A	21-02-1991	AUCUN	
JP 3068513	A	25-03-1991	JP 2826134 B2	18-11-1998
US 4605548	A	12-08-1986	AUCUN	
WO 0222104	A2	21-03-2002	AU 9078901 A BR 0113550 A CN 1568176 A EP 1317251 A2 JP 2004508142 T MX PA03001124 A US 2002058056 A1	26-03-2002 03-02-2004 19-01-2005 11-06-2003 18-03-2004 19-08-2003 16-05-2002
FR 2710500	A1	07-04-1995	AT 167984 T AU 680693 B2 AU 7786494 A CA 2172066 A1 DE 69411579 D1 DE 69411579 T2 DE 725570 T1 EP 0725570 A1 ES 2095817 T1 WO 9508931 A1 JP 9503914 T NZ 273973 A US 6010720 A	15-07-1998 07-08-1997 18-04-1995 06-04-1995 13-08-1998 21-01-1999 15-05-1997 14-08-1996 01-03-1997 06-04-1995 22-04-1997 27-07-1997 04-01-2000