



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2195684 C 2007/03/20

(11)(21) **2 195 684**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1995/07/25
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1996/02/08
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2007/03/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/01/21
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1995/000995
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1996/003179
(30) Priorité/Priority: 1994/07/26 (FR94/09231)

(51) Cl.Int./Int.Cl. **A61N 1/30** (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
MULLER, DANIEL, FR;
SAUNAL, HENRY, FR
(73) Propriétaires/Owners:
ELF AQUITAINE, FR;
SANOFI-AVENTIS, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : DISPOSITIF D'IONOPHORESE COMPORTANT AU MOINS UN ENSEMBLE ELECTRODE A ELECTRODE
COMPOSITE REVERSIBLE
(54) Title: IONTOPHORESIS DEVICE COMPRISING AT LEAST ONE ELECTRODE ASSEMBLY WITH A REVERSIBLE
COMPOSITE ELECTRODE

(57) **Abrégé/Abstract:**

Dispositif d'ionophorèse dont au moins l'une des électrodes est une électrode composite renfermant un liant polymère, une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse et une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique. Le liant de l'électrode composite consiste en un polymère renfermant, en pourcentage molaire, de 60 % à 100 % d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1-2 butane et de 40 % à 0 % d'au moins un autre monomère copolymérisable avec ces oxydes. Application du dispositif à l'administration transcutanée de principes actifs à un sujet.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61N 1/30	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/03179 (43) Date de publication internationale: 8 février 1996 (08.02.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00995 (22) Date de dépôt international: 25 juillet 1995 (25.07.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/09231 26 juillet 1994 (26.07.94) FR (71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): ELF AQUITAINE [FR/FR]; Tour ELF, 2, place de la Coupole, La Défense 6, F-92400 Courbevoie (FR). SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MULLER, Daniel [FR/FR]; 12, rue Frédéric-Mistral, F-64000 Pau (FR). SAUNAL, Henry [FR/FR]; 13, rue de Metz, F-34000 Montpellier (FR). (74) Mandataire: BOILLOT, Marc; Elf Aquitaine Production, Dépt. Propriété Industrielle, Tour Elf - Cédex 45, F-92078 Paris La Défense (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> 2195684
(54) Title: IONOPHORESIS DEVICE COMPRISING AT LEAST ONE ELECTRODE ASSEMBLY WITH A REVERSIBLE COMPOSITE ELECTRODE		
(54) Titre: DISPOSITIF D'IONOPHORESE COMPORTANT AU MOINS UN ENSEMBLE ELECTRODE A ELECTRODE COMPOSITE REVERSIBLE		
(57) Abstract		
An iontophoresis device in which at least one of the electrodes is a composite electrode containing a polymeric binder, a powdered or fibrous conductive filler and a divided material capable of being consumed by electrochemical oxidation or reduction. The binder of the composite electrode consists of a polymer containing 60-100 mol % of 1,2-epoxypropane and/or 1,2-epoxybutane, and 40-0 mol % of at least one other monomer that is copolymerisable with such oxides. The device is useful for transcutaneously delivering active principles to a patient.		
(57) Abrégé		
Dispositif d'ionophorèse dont au moins l'une des électrodes est une électrode composite renfermant un liant polymère, une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse et une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique. Le liant de l'électrode composite consiste en un polymère renfermant, en pourcentage molaire, de 60 % à 100 % d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1-2 butane et de 40 % à 0 % d'au moins un autre monomère copolymérisable avec ces oxydes. Application du dispositif à l'administration transcutanée de principes actifs à un sujet.		

**DISPOSITIF D'IONOPHORESE COMPORTANT AU MOINS
UN ENSEMBLE ELECTRODE A ELECTRODE COMPOSITE REVERSIBLE**

L'invention concerne un dispositif d'ionophorèse pour l'administration transcutanée d'un principe actif à un sujet, lequel dispositif comporte au moins un ensemble électrode pourvu d'une électrode composite réversible. Elle concerne encore ledit ensemble électrode.

Dans le traitement courant de nombreuses affections, il est nécessaire d'administrer un médicament ou autre principe actif à un sujet de manière contrôlée et souvent prolongée. Parmi les nombreuses techniques mises à la disposition du galéniste, celle de l'ionophorèse représente une alternative intéressante pour le contrôle de l'administration de principes actifs tels que des substances médicamenteuses dans l'organisme du sujet. Une telle technique consiste à utiliser le courant électrique pour contrôler la quantité mais aussi la vitesse de délivrance d'un principe actif à travers la peau d'un sujet. Dans de nombreux cas, cette technique s'avère très efficace en augmentant de manière significative l'apport de principe actif dû au courant, comparativement à la quantité délivrée sans courant.

L'administration transcutanée d'un principe actif par ionophorèse à un sujet est généralement réalisée, à partir d'une solution aqueuse ou d'un gel aqueux renfermant le principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre, en appliquant un signal électrique entre, d'une part, une première électrode, dite électrode active, ayant même polarité que les ions du principe actif à administrer ou une polarité positive si le principe actif est neutre et se trouvant en contact avec un élément réservoir, qui renferme le principe actif et se trouve placé au contact d'une première zone de la peau du sujet, et, d'autre part, une deuxième électrode, dite contre-électrode ou électrode passive, de polarité opposée à

celle associée au principe actif, qui est placée, directement ou par le biais d'un électrolyte indifférent, au contact d'une deuxième zone de la peau du sujet distincte de la première zone. Lors du passage du courant, généré par application de la tension entre les électrodes, dans le circuit ainsi réalisé, les ions du principe actif migrent, à l'opposé de l'électrode de même polarité (électrode active), à travers la peau et les tissus du sujet vers l'électrode de polarité opposée (contre-électrode) et se retrouvent ainsi à passer dans le système circulatoire du sujet. De même, les molécules neutres de principe actif sont entraînées, à l'opposé de l'électrode positive dans le flux aqueux d'électro-osmose à travers la peau et les tissus du sujet vers l'électrode négative (contre-électrode) et se retrouvent également ainsi à passer dans le système circulatoire du sujet.

Un dispositif d'ionophorèse pour l'administration transcutanée d'un principe actif à un sujet est du type comportant un premier ensemble électrode constitué d'une première électrode, dite électrode active, en contact avec un élément réservoir actif, adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte renfermant le principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite première électrode et ladite zone, un deuxième ensemble électrode constitué soit (i) d'une deuxième électrode, dite contre-électrode, ou bien, de préférence, (ii) d'une telle deuxième électrode en contact avec un élément réservoir agencé pour renfermer un électrolyte et pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une portion de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre la deuxième électrode et ladite portion, et un générateur de signaux électriques connectable à chacune desdites première et deuxième électrodes de telle sorte que la première électrode ait même polarité que les ions du principe actif ou une polarité positive si ledit principe

actif est neutre et que la deuxième électrode ait une polarité opposée à celle de la première électrode.

Les électrodes d'ionophorèse destinées à appliquer des signaux électriques à des réservoirs médicamenteux, pour favoriser le passage transdermique des principes actifs, doivent répondre aux conditions suivantes :

- bonne conductivité électronique afin que le potentiel appliqué au niveau de la connexion avec le générateur de signaux électriques se répartisse uniformément sur toute la surface du réservoir et donc sur toute la surface de contact avec la peau ;
- réversibilité électrochimique, c'est-à-dire absence de surtension en activité et absence de réactions secondaires avec l'électrolyte, en particulier évitant l'électrolyse de l'eau toujours présente par la nature même du réservoir médicamenteux et/ou par la perspiration, et en outre absence de corrosion.

Depuis de nombreuses années, les électrochimistes utilisent, comme capteurs biologiques ou comme électrodes réversibles pour ionophorèse, des électrodes d'argent/chlorure d'argent (Ag/AgCl), qui sont obtenues notamment par chloruration directe d'un film, d'un fil ou d'une grille d'argent selon des procédés électrochimiques conventionnels d'oxydation anodique dans des solutions aqueuses riches en chlorures, par exemple HCl, NaCl ou autres. Ces électrodes, obtenues par chloruration, donnent satisfaction du point de vue électrochimique, mais elles présentent toutefois les inconvénients suivants :

- la chloruration électrochimique est assez lente et délicate si l'on veut obtenir une bonne qualité de dépôt de chlorure, elle se prête mal à des procédés continus et à la réalisation de zones non chlorurées de formes éventuellement complexes qu'il est souhaitable de ménager pour permettre les prises de contact permanentes avec le générateur de signaux ;
- un excès important de métal argent est nécessaire pour permettre à la fois la chloruration au niveau souhaité, généralement d'environ 0,5 mg/cm² à 16 mg/cm² soit de quoi

faire passer une quantité d'électricité de 0,1 à 3 mAh (0,36 à 10,8 Coulombs) par cm^2 d'électrode, et également une tenue mécanique suffisante de l'électrode ;

- dès que la quantité de chlorure d'argent dépasse une dizaine de mg par cm^2 , ce qui correspond à environ 2 milliampère-heure par cm^2 , l'adhésion du chlorure d'argent sur son support est très mauvaise et ce chlorure d'argent risque de se décoller du support à la moindre sollicitation mécanique rendant l'électrode irréversible ;
- l'utilisation électrochimique de chlorure d'argent formé initialement n'est que partielle car sa réduction, lorsque l'électrode est utilisée comme négative, se fait préférentiellement à l'interface Ag/AgCl, ce qui amoindrit encore la cohésion de l'ensemble et rend cette électrode irréversible bien avant l'épuisement du chlorure d'argent.

Du fait que les électrodes soient jetables à chaque traitement ionophorétique, la notion de coût devient primordiale. Les électrodes à base de films d'argent chloruré sont onéreuses par leur coût matière, qui est dû à un excès d'argent métallique et de chlorure d'argent indispensables pour une bonne reproductibilité, et par leur mode de fabrication discontinu et nécessairement lent, car la chloruration de l'argent doit être conduite à faible densité de courant, généralement inférieure à 5 mA par cm^2 , pour obtenir une bonne qualité de dépôt d'AgCl.

On connaît des ensembles électrodes pour ionophorèse comportant une électrode composite, par exemple à base d'argent ou/et de chlorure d'argent, en contact avec un élément réservoir adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte, qui renferme un principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre, si l'électrode associée est l'électrode active, ou bien qui contient un électrolyte indifférent, si l'électrode associée ne joue que le rôle de la contre-électrode, et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode composite et ladite zone. L'électrode composite est formée d'une composition constituée d'un liant

polymère et, comptés en volume dudit liant, de 5% à 40% d'une charge conductrice, en particulier noir de carbone ou fibres de graphite, formant un réseau conducteur au sein du liant polymère et de 5% à 40% d'une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique. De tels ensembles électrodes et les dispositifs d'ionophorèse qui les renferment sont notamment décrits dans la citation WO-A-9116944. Lorsque l'électrode de l'ensemble électrode est destinée à jouer le rôle d'anode, la matière consommable électrochimiquement se consomme par oxydation et consiste en un métal oxydable électrochimiquement tel que Ag, Zn, Cu, Ni, Sn, Pb, Fe, Cr, les métaux Ag, Zn et Cu étant tout particulièrement préférés. Lorsque l'électrode de l'ensemble électrode est destinée à jouer le rôle de cathode, la matière consommable électrochimiquement se consomme par réduction et consiste généralement en un composé métallique ionisable dont les ions métalliques sont réductibles électrochimiquement. Parmi ces composés métalliques on peut citer avantageusement les halogénures et l'hexacyanoferrate d'argent et les halogénures de cuivre et tout particulièrement AgCl et CuCl. Les polymères susceptibles de constituer le liant polymère de l'électrode composite peuvent être tels que polyalcènes, polyisoprène, polyvinylacétate, copolymères éthylène/acétate de vinyle, polyamides, polyuréthanes, polychlorure de vinyle, polymères cellulosiques, polyoxyéthylène, polymères de l'acide acrylique. Les copolymères préférés sont des copolymères éthylène/acétate de vinyle (en abrégé "EVA").

Par rapport aux électrodes d'ionophorèse constituées d'un film d'une matière consommable électrochimiquement, par exemple, métal tel que cuivre, zinc ou argent ou/et sel métallique tel que CuCl ou AgCl déposé sur un support, les électrodes composites correspondantes telles que décrites dans la citation WO-A-9116944 possèdent des propriétés mécaniques nettement améliorées. Ces électrodes composites présentent une bonne souplesse et l'on n'observe pas de décollement, ni de déchirure de la couche d'électrode composite durant l'utilisation. En outre, la quantité de

matière consommable électrochimiquement, à utiliser pour produire l'électrode composite, est plus réduite que celle à utiliser pour constituer l'électrode d'ionophorèse non composite correspondante, car il n'est plus nécessaire d'avoir un excès de la matière consommable électrochimiquement, notamment excès de métal, pour assurer la tenue mécanique de l'électrode, ladite tenue mécanique étant apportée par le liant polymère ; il s'ensuit donc une diminution du coût matière.

Malgré leurs avantages sur les électrodes réversibles conventionnelles utilisées en ionophorèse, les électrodes composites proposées dans la citation WO-A-9116944 présentent encore certaines insuffisances. En particulier, il est difficile de réaliser de telles électrodes composites ayant une épaisseur inférieure à 100 μm , c'est-à-dire une capacité inférieure à 2 mA-heure. De plus, ces électrodes composites ne sont quasiment pas inversibles. Par "électrodes inversibles" on entend, selon l'invention, des électrodes utilisables sur plusieurs cycles d'oxydation et de réduction résultant d'un ou plusieurs changements de polarité au cours du traitement ionophorétique. En outre, il est très difficile ou même, cas d'un liant polymère EVA, quasiment impossible d'obtenir lesdites électrodes composites par une technique d'épandage par voie solvant.

On a maintenant trouvé que l'on pouvait remédier aux inconvénients des électrodes composites pour ionophorèse du type de celles décrites dans la citation WO-A-9116944, en constituant le liant polymère desdites électrodes par un polymère particulier renfermant, sous forme polymérisée, de 60% à 100% molaire d'époxy-1,2 propane et/ou d'époxy-1,2 butane et de 40% à 0% molaire d'un ou plusieurs autres monomères copolymérisables avec l'époxy-1,2 propane et/ou l'époxy-1,2 butane.

Lesdites électrodes composites, dont le liant polymère est constitué du polymère particulier précité à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane, outre les avantages des électrodes composites de la citation

WO-A-9116944, présentent, entre autres, une excellente
inversibilité et, de plus, elles se prêtent bien à une
production faisant appel aux techniques d'épandage par voie
solvant permettant l'obtention d'électrodes d'épaisseurs
5 inférieures à 100 μm , c'est-à-dire ayant des capacités
inférieures à 2 mA-heure.

L'invention a donc pour objet un dispositif
perfectionné d'ionophorèse comportant au moins un ensemble
électrode équipé d'une électrode composite réversible à
10 liant polymère constitué d'un polymère tel que précité à
base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et elle
concerne également ledit ensemble électrode.

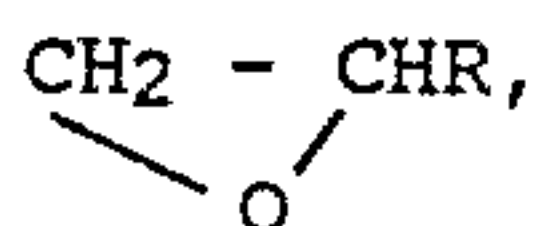
Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention, pour
l'administration transcutanée d'un principe actif à un
15 sujet, est du type comportant un premier ensemble électrode
constitué d'une première électrode, dite électrode active,
en contact avec un élément réservoir actif adapté, d'une
part, pour contenir un électrolyte renfermant le principe
actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous
20 une forme neutre et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il
est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un
continuum conducteur ionique entre ladite première électrode
et ladite zone, un deuxième ensemble électrode constitué
soit (i) d'une deuxième électrode, dite contre-électrode, ou
25 bien, de préférence, (ii) d'une telle deuxième électrode en
contact avec un élément réservoir agencé pour renfermer, au
moins, un électrolyte et pour assurer, lorsqu'il est placé
au contact d'une portion de la peau du sujet, un continuum
conducteur ionique entre la deuxième électrode et ladite
30 portion, et un générateur de signaux électriques connectable
à chacune desdites première et deuxième électrodes de telle
sorte que la première électrode ait même polarité que les
ions du principe actif ou une polarité positive si ledit
principe actif est neutre et que la deuxième électrode ait
35 une polarité opposée à celle de la première électrode, la
première électrode en contact avec l'élément réservoir actif
ou/et la deuxième électrode en contact avec l'élément réservoir
lui étant associé consistant en une électrode composite

formée d'une composition constituée d'un liant polymère et, en pourcentages volumiques dudit liant, de 4% à 60% d'une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement et de 4% à 100% d'une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique et il se caractérise en ce que le liant polymère de l'électrode composite ou de chacune des électrodes composites consiste en au moins un polymère à base d'époxy-1,2 propane et/ou d'époxy-1,2 butane et renfermant, en pourcentages molaires, de 60% à 100% d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et de 40% à 0% d'un ou plusieurs autres monomères copolymérisables avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane.

L'invention concerne également un ensemble électrode pour ionophorèse comportant une électrode composite en contact avec un élément réservoir adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte, ledit électrolyte renfermant un principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre ou étant un électrolyte indifférent, et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau d'un sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode composite et ladite zone, laquelle électrode composite est formée d'une composition constituée d'un liant polymère et, comptés en volume dudit liant, de 4% à 60% d'une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement et de 4% à 100% d'une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique, ledit ensemble se caractérisant en ce que le liant polymère de l'électrode composite consiste en au moins un polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et renfermant, en pourcentages molaires, de 60% à 100% d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et de 40% à 0% d'un ou plusieurs autres monomères copolymérisables avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane.

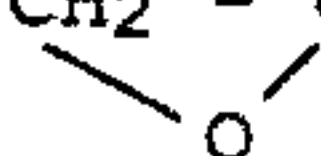
Les polymères à base d'époxy-1,2 propane (encore appelé oxyde de propylène-1,2) ou/et d'époxy-1,2 butane (encore appelé oxyde de butylène-1,2), parmi lesquels sont

choisis le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite, ont plus particulièrement une teneur molaire en époxy-1,2 propane ou/et époxy-1,2 butane allant de 75% à 100%. Lesdits polymères à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane sont plus spécialement des homopolymères de l'époxy-1,2 propane ou de l'époxy-1,2 butane ou encore des copolymères statistiques, séquencés ou séquencés à charnières statistiques de l'époxy-1,2 propane et de l'époxy-1,2 butane entre eux ou/et avec un ou plusieurs monomères cycliques choisis dans le groupe formé de (i) les oxydes cycliques dont le cycle comporte plus de trois maillons et (ii) les oxydes cycliques de formule



dans laquelle R est un radical R_1 ou un radical $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}_2 - \text{R}_1$, avec R_1 désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_3 à C_{12} et de préférence en C_3 à C_6 ou akényle en C_2 à C_{12} et de préférence en C_2 à C_6 et R_2 représentant un radical polyéther de formule $-(\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p$ avec p désignant un nombre allant de 0 à 10 et de préférence de 0 à 4.

Parmi les oxydes cycliques (i) à plus de trois maillons dans le cycle, on peut citer l'oxétane, le tétrahydrofurane, le dioxolane, le dioxane et leurs dérivés substitués, notamment par des radicaux alkyles en C_1 à C_4 tels que méthyle ou éthyle. Parmi les oxydes cycliques (ii) de formule $\text{CH}_2 - \text{CHR}$, on peut citer ceux pour lesquels R



représente un atome d'hydrogène ou un radical propyle, butyle, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$.

Les polymères à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane, constituant le liant de l'électrode composite, qu'ils soient des homopolymères ou des copolymères tels que définis plus haut, peuvent être réticulés. La réticulation peut résulter, par exemple, de l'action d'un générateur chimique de radicaux libres, notamment peroxyde, azobisnitrile, soufre, polysulfure, de l'action d'un rayonnement ionisant, par exemple rayonnement

γ , ou bien encore de l'action d'un triisocyanate ou d'un composé d'un élément polyvalent choisi parmi Al, Zn, Mg, Cd, Sn, B et Ti.

5 A l'état non réticulé, le ou les polymères à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane utilisés pour former le liant de l'électrode composite, ont des masses moléculaires en nombre comprises entre 10 000 et 10^6 et plus particulièrement allant de 30 000 à 500 000.

10 La charge conductrice non consommable électrochimiquement, entrant dans la composition de l'électrode composite, consiste notamment en un matériau conducteur formé d'au moins un produit tel que noir de carbone, graphite ou bore. Ladite charge et notamment ledit matériau se présentent sous la forme d'une poudre ayant
15 avantageusement une granulométrie inférieure à 100 μm et de préférence inférieure à 50 μm ou bien sous la forme de fibres courtes ayant avantageusement un diamètre allant de 1 μm à 15 μm et un rapport de la longueur au diamètre, exprimés dans la même unité de longueur, allant de 50 à
20 1000 .

La matière consommable électrochimiquement, qui est associée au liant polymère et à la charge conductrice non consommable électrochimiquement, doit être une matière consommable par oxydation électrochimique lorsque
25 l'électrode est destinée à jouer le rôle d'anode ou une matière consommable par réduction électrochimique lorsque l'électrode est destinée à jouer le rôle de cathode. La matière consommable par oxydation électrochimique est avantageusement un métal choisi parmi les métaux oxydables électrochimiquement tels que Ag, Zn, Cu, Ni, Sn, Pb, Fe, Cr,
30 les métaux Ag, Zn et Cu étant préférés. La matière consommable par réduction électrochimique consiste avantageusement en un composé métallique ionisable donnant des ions métalliques réductibles électrochimiquement, ledit
35 composé métallique étant en particulier un halogénure ou un hexacyanoferrate d'argent ou un halogénure de cuivre et tout spécialement AgCl ou CuCl. La matière consommable électrochimiquement peut également consister en le couple

constitué d'un composé ionisable d'un métal, donnant des ions métalliques réductibles électrochimiquement en le métal, et dudit métal, comme c'est le cas, par exemple, du couple AgCl/Ag.

5 Lorsque l'électrode composite ne renferme qu'une matière consommable par oxydation électrochimique, elle ne devient inversible qu'après un premier cycle de fonctionnement en anode. Si la matière consommable de l'électrode composite n'est consommable que par réduction
10 électrochimique, ladite électrode ne devient inversible qu'après un premier cycle de fonctionnement en cathode. Lorsque la matière consommable de l'électrode composite est constituée d'un couple sel métallique/métal, par exemple couple AgCl/Ag, l'électrode peut fonctionner dès le départ
15 indifféremment en anode ou en cathode.

La matière consommable électrochimiquement, contenue dans l'électrode composite, se présente sous la forme d'une poudre dont la granulométrie est avantageusement inférieure à 100 µm et de préférence inférieure à 50 µm. En
20 particulier, la poudre de la matière consommable électrochimiquement présente une distribution polymodale de granulométrie, c'est-à-dire est constituée d'un mélange d'au moins deux poudres de granulométries différentes, chacune desdites granulométries étant dans la plage de granulométrie
25 inférieure à 100 µm et de préférence inférieure à 50 µm.

On peut envisager de déposer la matière consommable électrochimiquement sur la charge conductrice pour former un matériau bifonctionnel combinant la fonction de la matière consommable électrochimiquement et la fonction de la charge
30 conductrice et ensuite d'incorporer ledit matériau bifonctionnel au liant polymère pour constituer l'électrode composite. Ainsi, on pourrait produire des fibres de carbone ou de graphite revêtues d'un métal se consommant par oxydation électrochimique et incorporer les fibres ainsi
35 revêtues au liant polymère pour former l'électrode composite.

Les proportions de charge conductrice non consommable électrochimiquement et de matière consommable

électrochimiquement associées au liant polymère pour constituer l'électrode composite représentent, comptées en volume du liant polymère, 4% à 60% et plus spécialement 8% à 45% pour la charge conductrice et 4% à 100% et de préférence 25% à 70% pour la matière consommable électrochimiquement.

Les électrodes composites utilisées selon l'invention peuvent être préparées en faisant appel à toute technique d'obtention de films minces à liant polymère et en particulier en utilisant la technique d'enduction sur film support, technique qui peut être comparée à l'application d'une peinture. On obtient ainsi des électrodes composites plates, souples et minces, bien adaptées à une utilisation en application sur la peau.

Dans ladite technique d'enduction, on prépare tout d'abord une phase fluide renfermant en proportions appropriées, comprises dans les intervalles définis précédemment, le polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane, qui est destiné à constituer la matrice polymère de l'électrode composite, la charge conductrice non consommable électrochimiquement et la matière consommable électrochimiquement, puis on dépose par enduction une couche de ladite phase fluide sur un support, ladite couche, après refroidissement ou/et évaporation des matières volatiles, constituant l'électrode composite.

Lorsque le polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane est suffisamment fluide, aux températures de travail, pour former un mélange fluide avec les autres constituants de l'électrode composite, un tel mélange peut être utilisé pour le dépôt de la couche sur le support par enduction.

Avantageusement, la phase fluide à partir de laquelle on forme la couche d'électrode composite sur le support par enduction, consiste en une dispersion de la charge conductrice et de la matière consommable électrochimiquement dans une solution du polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane dans un solvant dudit polymère. Par cette technique d'enduction par voie solvant, on peut obtenir aisément des électrodes composites

dont l'épaisseur est inférieure à 100 μm et, par exemple, comprise entre 10 μm et 100 μm .

5 Eventuellement, la matrice polymère de l'électrode composite peut être réticulée, lors du dépôt de la couche d'électrode composite sur le support par enduction à partir de la phase fluide. Comme indiqué précédemment, cette réticulation peut être effectuée en incluant un agent de réticulation, par exemple générateur chimique de radicaux libres, triisocyanate, composé d'élément polyvalent comme
10 cité plus haut, dans la phase fluide utilisée pour l'enduction ou en soumettant la couche de phase fluide déposée sur le support à l'action d'un rayonnement ionisant.

 Dans une forme de réalisation du dispositif d'ionophorèse selon l'invention, qui permet de réaliser
15 l'administration transcutanée d'une quantité totale donnée d'un principe actif à un sujet, l'électrode de l'un des ensembles électrodes est agencée pour constituer une électrode composite particulière, dite électrode composite limitante, laquelle électrode limitante est une électrode
20 composite selon l'invention qui renferme une quantité limitée de la matière consommable électrochimiquement, ladite quantité limitée étant choisie pour que la quantité d'électricité nécessaire à sa consommation électrochimique corresponde à la quantité d'électricité nécessaire pour
25 administrer la quantité totale donnée de principe actif au sujet, de telle sorte que la circulation du courant entre les électrodes soit pratiquement interrompue lorsque la matière consommable de l'électrode composite limitante a été consommée.

30 Dans le dispositif d'ionophorèse selon l'invention, un seul des ensembles électrodes, de préférence l'ensemble renfermant le principe actif, peut être équipé d'une électrode composite réversible selon l'invention, l'autre ensemble électrode comportant une électrode réversible non
35 composite ou même une électrode non réversible, par exemple une électrode en carbone, graphite, platine, titane, ou acier inoxydable. Il est cependant préférable que chacun des ensembles électrodes du dispositif d'ionophorèse soit équipé

d'une électrode composite selon l'invention, l'un des ensembles électrodes étant muni d'une électrode composite adaptée pour jouer initialement le rôle d'anode, c'est-à-dire ne renfermant initialement qu'une matière consommable par oxydation électrochimique, et l'autre des ensembles électrodes étant pourvu d'une électrode composite adaptée pour jouer initialement le rôle de cathode, c'est-à-dire ne renfermant initialement qu'une matière consommable par réduction électrochimique. On peut également envisager le cas où chacun des ensembles électrodes du dispositif d'ionophorèse est équipé d'une électrode composite selon l'invention renfermant initialement un couple de matières consommables électrochimiquement la première par oxydation et la deuxième par réduction et qui se transforment la première en la deuxième par oxydation électrochimique et la deuxième en la première par réduction électrochimique, un tel couple étant par exemple Ag/AgCl. Dans ce cas, l'électrode de chacun des ensembles électrodes peut jouer initialement le rôle d'anode ou de cathode selon que sa polarité est positive ou négative.

Le générateur électrique applique entre les électrodes du dispositif d'ionophorèse un signal électrique, qui peut être soit un signal intensiométrique, c'est-à-dire un signal d'intensité moyenne imposée, par exemple constante (signal intensiostatique), soit, de préférence, un signal potentiométrique, c'est-à-dire un signal de tension moyenne imposée, par exemple constante (signal potentiostatique). Le signal électrique du type intensiostatique ou du type potentiostatique peut être continu ou pulsé et permanent ou intermittent, avec ou sans inversion temporaire de polarité. La fréquence du signal électrique peut aller de 0 à 500 kHz et plus particulièrement de 0 à 100 kHz.

Avantageusement, la tension moyenne du signal électrique appliqué entre les deux électrodes, à savoir électrode active et contre-électrode, du dispositif d'ionophorèse est choisie entre 0,1 à 50 Volts et plus spécialement entre 0,5 et 20 Volts de telle sorte que la densité du courant moyen généré entre lesdites électrodes

ait une valeur inférieure à 5 mA/cm² et plus particulièrement inférieure ou égale à 1 mA/cm².

Le générateur de signaux électriques du dispositif d'ionophorèse peut être de tout type connu permettant de générer des signaux électriques d'intensité moyenne imposée ou de tension moyenne imposée, qui sont continus ou pulsés et permanents ou intermittents, avec ou sans inversion temporaire de polarité, et qui présentent les caractéristiques définies ci-dessus.

L'électrolyte, qui est présent dans l'élément réservoir actif en contact avec l'électrode composite active, contient avantageusement une solution aqueuse ou un gel aqueux, adhésif ou non, qui renferme le principe actif à administrer sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre. De même, l'électrolyte indifférent, qui est éventuellement en contact avec la contre-électrode, se présente, au moins en partie, sous la forme d'une solution aqueuse ou d'un gel aqueux adhésif ou non. Ces solutions ou gels aqueux peuvent constituer la totalité de l'électrolyte présent dans l'élément réservoir actif ou la totalité de l'électrolyte indifférent ou bien peuvent former une partie seulement desdits électrolytes et être alors dispersés dans un milieu non aqueux formant le reste de l'électrolyte et choisi pour ne pas interrompre le continuum conducteur ionique entre l'électrode et la peau et pour accroître la qualité de l'adhésion entre l'électrode et la peau. Ces solutions aqueuses ou gels aqueux peuvent être obtenus comme il est bien connu dans les techniques d'ionophorèse. Des exemples de gels aqueux ou de solutions aqueuses épaisses sont notamment décrits respectivement dans les citations US-A-4 764 164 et US-A-3 163 166.

Le milieu aqueux renfermant le principe actif, de même que le milieu aqueux constituant l'électrolyte indifférent, lorsque ledit électrolyte est utilisé, peuvent renfermer, si besoin est, des additifs divers et notamment des agents susceptibles de favoriser le passage transcutané du principe actif comme, par exemple, des agents vasodilatateurs et/ou des agents amphiphiles parmi lesquels

on peut citer, à titre non limitatif des composés du type alcool ou du type ester.

L'utilisation d'électrodes composites selon l'invention dans les dispositifs d'ionophorèse permet de
5 contrôler le pH du milieu aqueux renfermant le principe actif, de même que le pH du milieu aqueux constituant l'électrolyte indifférent, ce qui permet d'éviter ou tout au moins de réduire fortement l'introduction d'ions étrangers dans la peau à partir du milieu aqueux renfermant le
10 principe actif car il n'est plus nécessaire d'utiliser des agents tampons.

Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention peut être réalisé à partir de tout dispositif d'ionophorèse, que l'on a modifié pour remplacer au moins l'électrode associée
15 au réservoir actif renfermant le principe actif et, de préférence, l'électrode active et la contre-électrode, par une électrode composite selon l'invention. Le cas échéant, une électrode composite du dispositif d'ionophorèse selon l'invention peut être agencée, comme indiqué précédemment,
20 pour constituer une électrode limitante.

En particulier, le dispositif selon l'invention peut être un dispositif autonome portable, à fixer par bracelet ou éventuellement à coller sur la peau, comportant des électrodes, dont au moins l'une est une électrode composite
25 selon l'invention, ayant chacune une aire inférieure à 50 cm² et plus particulièrement comprises entre 1 cm² et 40 cm² ainsi qu'un générateur miniaturisé de signaux électriques. Ainsi, un dispositif portable autonome selon l'invention peut avoir une structure analogue à celle des dispositifs
30 d'ionophorèse portables autonomes décrits, par exemple, dans les citations US-A-4325367, US-A-4557723, EP-A-0060452 et FR-A-2509182 sous réserve qu'au moins l'électrode active associée à l'élément réservoir actif renfermant le principe actif soit une électrode composite à liant polymère selon
35 l'invention, chacune des électrodes dudit dispositif portable autonome, dont l'une peut être agencée pour constituer une électrode limitante, ayant une aire

inférieure à 50 cm² et plus particulièrement comprise entre 1 et 40 cm².

Chacune des électrodes composites du dispositif d'ionophorèse peut être perforée dans le sens de l'épaisseur par une pluralité de microcanaux réalisés, par exemple, mécaniquement par perforation de l'électrode à l'issue de sa fabrication ou bien produits en incorporant un agent porogène hydrosoluble à l'électrode lors de la fabrication de cette dernière, comme indiqué dans la citation WO-A-9116944. La présence de ces microcanaux dans l'électrode composite permet de produire à l'état non-hydraté l'élément réservoir associé à l'électrode et d'hydrater ultérieurement ledit élément réservoir par passage d'eau à travers lesdits canaux.

Lorsque les ensembles électrodes du dispositif d'ionophorèse sont fixés à la peau au moyen d'un adhésif, ceci peut être réalisé en munissant d'une couche d'un adhésif conduisant les ions la face, destinée à venir au contact de la peau, de l'élément réservoir de chaque ensemble électrode ou une zone entourant ladite face.

Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention permet d'administrer à un sujet, par voie transcutanée, des principes actifs divers et, notamment, des molécules thérapeutiques telles que, par exemple, insuline, métoprolol, hydrocodone, tétracyclines, salbutamol, acide valproïque, propranolol, arginine-desmopressine, desmopressine ou autres. Plus généralement, les principes actifs administrables à un sujet, par voie transcutanée, en faisant appel au dispositif d'ionophorèse selon l'invention incluent les divers produits ou composés mentionnés aux pages 15 et 16 de la citation WO-A-9116944.

L'invention est illustrée par les exemples suivants donnés à titre non limitatif.

EXEMPLE 1

On préparait quatre séries d'électrodes utilisables comme cathodes dans un dispositif d'ionophorèse, à savoir une série d'électrodes composites selon l'invention renfermant un liant consistant en un homopolymère d'époxy-

1,2 propane (électrodes de type 1A), deux séries d'électrodes Composites témoins renfermant l'une un liant consistant en un polyisobutène (électrodes de type 1B) et l'autre un liant consistant en un copolymère EVA (électrodes de type 1C) et enfin une série d'électrodes non composites consistant en un film d'argent chloruré (électrodes de type 1D).

La fabrication des électrodes était réalisée comme décrit ci-après.

10 ELECTRODES DE TYPE 1A PREPAREES PAR VOIE SOLVANT

Dans la cuve en acier inoxydable de 50 ml d'un broyeur à billes, on introduisait 3,34g de chlorure d'argent en poudre ayant une granulométrie comprise entre 5 μ m et 50 μ m, 0,335g de noir de carbone, à savoir noir d'acétylène YS commercialisé par SHELL Chimie, et 8,83 g d'une solution d'un homopolymère d'époxy-1,2 propane (poly [oxypropylène-1,2]) à 15% en poids dans l'éthanol, ledit homopolymère ayant une masse moléculaire en nombre d'environ 100 000, ainsi que quelques billes acier ayant un diamètre de 6 à 10mm.

Après une heure de broyage, on obtenait une pâte homogène que l'on épandait sur un film de polyester ayant 80 μ m d'épaisseur, en utilisant une râcle calibrée permettant d'épandre une épaisseur humide de 500 μ m environ.

Après séchage en étuve ventilée, on obtenait sur le film de polyester un dépôt sec à la fois adhérent et souple résistant bien aux déformations du film support. L'enduit déposé sur le support présentait un grammage de 9,425 mg/m², soit 6,29 mg de chlorure d'argent par cm² susceptible de réduction en argent par passage de 1,18 mAh/cm². Le film revêtu du dépôt à base de la composition d'homopolymère d'époxy-1,2 propane, de chlorure d'argent et de noir de carbone était utilisé pour la fabrication des électrodes de type A.

Pour ce faire, on découpait dans ledit film enduit, c'est-à-dire revêtu du dépôt précité, des rectangles de 5 cm de longueur et 3 cm de largeur. Sur la face enduite de chaque rectangle, on collait un carré d'un film plastique

isolant auto-adhésif ayant 3 cm de côté et présentant dans sa partie centrale une ouverture circulaire centrée au centre du carré et ayant un diamètre de 16 mm, c'est-à-dire une surface de 2cm^2 , le collage du carré étant réalisé de telle sorte qu'un côté du carré coïncidât avec un bord latéral du rectangle. Sur la partie de l'enduit située en dehors de la zone délimitée par le carré, on appliquait un vernis conducteur à base d'argent afin de faciliter la connexion des électrodes avec le générateur de signaux.

10 **ELECTRODES DE TYPE 1B PREPAREES PAR VOIE SOLVANT :**

Dans la cuve en acier inoxydable de 50 ml d'un broyeur à billes, on introduisait 3,442 g de chlorure d'argent ayant la forme d'une poudre de granulométrie comprise en $5\text{ }\mu\text{m}$ et $50\text{ }\mu\text{m}$, 0,343 g de poudre de graphite ayant une granulométrie comprise entre $0,5\text{ }\mu\text{m}$ et $30\text{ }\mu\text{m}$ et 12,36 g d'une solution de polyisobutène à 35% en poids dans l'hexane, ledit polyisobutène ayant une masse moléculaire en nombre d'environ 150 000, ainsi que quelques billes en acier de diamètre 6 à 10 mm.

20 Après une heure de broyage, on obtenait une pâte homogène que l'on épandait sur un film de polyester ayant $80\text{ }\mu\text{m}$ d'épaisseur, en utilisant une râcle calibrée permettant d'épandre une épaisseur humide d'environ $300\text{ }\mu\text{m}$.

Après séchage en étuve ventilée, on obtenait sur le film de polyester un dépôt sec présentant une bonne adhésion au film support et se conformant, sans décollement ni déchirure, aux déformations dudit film support. L'enduit déposé sur le film support présentait un grammage de $10,42\text{ mg/cm}^2$, soit $6,95\text{ mg}$ de chlorure d'argent par cm^2 susceptible de réduction en argent par passage de $1,2\text{ mAh/cm}^2$.

A partir du film enduit obtenu, on préparait des électrodes comme indiqué dans le présent exemple pour les électrodes de type 1A.

35 **ELECTRODES DE TYPE 1C PREPAREES PAR VOIE SOLVANT :**

En utilisant un broyeur à billes possédant une cuve en acier inoxydable de 50 ml, on cobroyait pendant 1 heures, dans du xylène, 3,44 g de chlorure d'argent en poudre de

granulométrie comprise entre 5 μm et 50 μm et 0,343 g de noir d'acétylène YS. Le mélange obtenu était ensuite ajouté à une solution d'un copolymère éthylène/acétate de vinyle (copolymère EVA) à 10% en poids dans le xylène maintenue à 80°C, ledit copolymère renfermant 8% en poids d'acétate de vinyle et ayant une masse moléculaire en nombre d'environ 70 000, et l'ensemble était homogénéisé à 80°C à l'aide d'une turbine.

La pâte obtenue était épandue à 80°C sur un film de polyester ayant une épaisseur de 80 μm en utilisant une râcle calibrée permettant d'épandre une épaisseur humide d'environ 600 μm .

Après séchage en étuve ventilée, on obtenait sur le film de polyester un revêtement homogène mais très peu adhérent au support dont il se détache si on le courbe. Ledit revêtement ou enduit déposé sur le film support présentait un grammage de 9,93 mg/cm^2 , soit 6,634 mg/cm^2 de chlorure d'argent par cm^2 susceptible de réduction en argent par passage de 1,24 mAh/cm^2 .

A partir du film enduit ainsi réalisé, on préparait des électrodes comme indiqué plus haut pour les électrodes de type 1A.

ELECTRODES DE TYPE 1D :

On préparait des électrodes non composites ayant la même configuration que les électrodes composites des types 1A, 1B ou 1C, en remplaçant le film de polyester enduit utilisé dans la fabrication desdites électrodes composites par un film d'argent chloruré électrochimiquement et dont l'une des faces était masquée par un film plastique adhésif isolant.

Le film d'argent chloruré électrochimiquement présentait une épaisseur de 15 μm et renfermait une quantité de chlorure d'argent correspondant à une quantité d'électricité égale à 1,25 mAh/cm^2 .

Pour réaliser la chloruration électrochimique du film d'argent, on faisait passer un courant électrique continu entre ledit film d'argent et un barreau de graphite immergés tous les deux dans un bain d'acide chlorhydrique 1N

et reliés le premier au pôle positif et le second au pôle négatif d'un générateur du courant électrique continu, en maintenant le passage du courant électrique pendant 15 minutes et avec une densité de courant égale à 5 mA/cm².

5 Les diverses électrodes obtenues comme indiqué plus haut étaient soumises à des essais d'évaluation de capacité.

Pour évaluer la capacité réelle des électrodes, chaque électrode à étudier était introduite dans une cellule en forme de cuve parallélépipédique de 10 ml renfermant une solution aqueuse de NaCl à 1% en poids, de manière à être plongée à une profondeur de 2,5 cm dans ladite solution et ainsi à présenter une surface électrochimiquement active égale à 2 cm². Une électrode complémentaire de structure et de surface similaires à l'électrode à étudier, mais construite, comme indiqué pour l'électrode 1D, à partir d'une feuille d'argent chloruré par oxydation électrochimique pour renfermer une quantité de chlorure d'argent équivalente à 2 mAh/cm², était également plongée dans la solution aqueuse à la même profondeur que l'électrode à étudier. Ladite électrode à étudier et l'électrode complémentaire étaient reliées, chacune, à l'un des pôles d'un générateur de courant électrique continu délivrant un courant électrique d'intensité constante. Un milliampèremètre et un coulomètre étaient montés en série avec le générateur de courant électrique et un millivoltmètre était disposé pour mesurer la différence de potentiel aux bornes de l'électrode à étudier et de l'électrode complémentaire.

Les études de tolérance cutanée des signaux électriques ionophorétiques ont montré qu'il peut être très utile d'inverser plusieurs fois le sens du courant au cours du traitement ionophorétique. En conséquence, la capacité de chaque type d'électrode à étudier a été évaluée successivement en sens direct puis en sens inverse, avec une densité de courant de 0,25 mA/cm².

35 On donne dans le tableau I, ci-après, les capacités successives observées à chaque cycle de sens direct (fonctionnement en cathode) et inverse (fonctionnement en anode) avant que l'électrode à étudier ne devienne

irréversible, c'est-à-dire au moment où elle commence à provoquer une surtension (voisine de 300 mV) accompagnée d'électrolyse de l'eau entraînant un accroissement du pH dans la cuve, ainsi que la durée de chaque cycle de fonctionnement en cathode (cycle cathode) ou en anode (cycle anode), la durée totale de l'échange et la capacité totale échangée.

TABLEAU I

Nature de l'électrode	Type 1A	Type 1B	Type 1C	Type 1D
Liant	POP a)	PIB b)	EVA c)	Aucun d)
Capacité théorique en cathode (mAh/cm ²)	1,18	1,3	1,24	1,25
Durée Théorique à 0,25 mA/cm ² (heures)	4,72	5,20	4,95	5
Durée 1er cycle cathode (heures)	4,67	3,67	0,3	3,75
Utilisation de la capacité théorique	98%	70,5%	6%	75%
Durée 1er cycle anode (heures)	3,34	0,75	0,06	2,67
Durée 2ème cycle cathode (heures)	3,25	0,42	0,05	2
Utilisation de la capacité théorique	70%	11%	1%	40%
Durée 2ème cycle anode (heures)	2,25	0,25	0	1,42
Durée 3ème cycle cathode (heures)	2,17	0,05	0	1
Utilisation de la capacité théorique	46%	1%		20%
Durée 3ème cycle anode (heures)	1,5	0		0,75
Durée 4ème cycle cathode (heures)	1,42	0		0,5
Utilisation de la capacité théorique	30%			10%
Durée 4ème cycle anode (heures)	1			0,41
Durée totale de l'échange (heures)	19,60	5,14	0,41	12,50
Capacité totale échangée (mAh)	4,9	1,3	0,1	3,12

10

a) : POP = homopolymère d'époxy-1,2 propane

b) : PIB = polyisobutène

c) : EVA = copolymère éthylène/acétate de vinyle

d) : électrode non composite en argent chloruré (Ag/AgCl)

La comparaison des résultats rassemblés dans le tableau I fait ressortir l'intérêt majeur d'un liant selon l'invention, dans le cas présent homopolymère d'époxy-1,2 propane, pour la réalisation des électrodes composites. En effet, les taux d'utilisation de la capacité théorique, elle-même liée aux quantités de chlorure d'argent déposées par unité de surface, sont nettement plus élevés que pour les électrodes composites à liant polyisobutène ou copolymère EVA ou que pour les électrodes non composites en argent chloruré. Il en va de même pour la capacité utilisable en sens inverse, c'est-à-dire l'aptitude à continuer de fonctionner de façon réversible lors de l'inversion de courant, car dans ce cas encore le liant selon l'invention conduit à des électrodes Composites nettement plus performantes que les autres liants tels que polyisobutène ou copolymère EVA. On a observé que ce dernier polymère se prête particulièrement mal à l'élaboration d'électrodes composites par voie solvant, probablement en raison de sa cristallinité qui entraîne sa précipitation lors de l'épandage de la pâte avant que celle-ci ait eu le temps de bien lier les particules de chlorure d'argent.

Il faut encore souligner que si les coûts matière des diverses électrodes composites sont sensiblement les mêmes, il n'en va pas de même pour les électrodes non composites en argent chloruré (électrodes de type 1D) qui nécessitent, pour conserver une tenue mécanique acceptable, que moins de la moitié de l'argent soit chloruré et par conséquent que les films d'argent utilisés aient une épaisseur de 10 μm à 15 μm au minimum, ce qui représente une quantité d'argent de 10 à 25 mg/cm^2 qui n'intervient pas dans le processus électrochimique, mais triple le coût de ces électrodes par rapport aux électrodes composites, et qui est engagée en pure perte car les électrodes d'ionophorèse sont à usage unique.

EXEMPLE 2 :

On préparait, par voie solvant, deux séries d'électrodes composites mixtes, c'est-à-dire utilisables indifféremment comme anodes ou comme cathodes, à savoir une

série d'électrodes composites selon l'invention renfermant un liant consistant en un copolymère d'époxy-1,2 propane et d'allyl-glycidyl éther (électrodes de type 2A) et une série d'électrodes composites témoins renfermant un liant consistant en polyisobutène (électrodes de type 2B).

La fabrication des électrodes était réalisée comme suit :

Electrodes de type 2A :

Dans la cuve en acier inoxydable de 50 ml d'un broyeur à billes, on introduisait 25,4 g d'une solution à 15% en poids d'un copolymère d'époxy-1,2 propane et d'allyl-glycidyléther dans l'éthanol, ledit copolymère renfermant 2% molaire d'allyl-glycidylether et présentant une masse moléculaire en nombre d'environ 100 000, ainsi que 0,965 g de noir d'acétylène YS, 5,35 g de poudre de chlorure d'argent de granulométrie comprise entre 5 μ m et 50 μ m et 8,06 g d'argent en poudre de granulométrie comprise entre 5 μ m et 50 μ m. On disposait également dans la cuve quelques billes en acier inoxydable de diamètre 6 à 10 mm et plaçait ensuite ladite cuve sous agitation pendant une demi-heure environ.

La suspension obtenue était épanchée sur un film de polyester d'épaisseur 80 μ m en utilisant une râcle réglée à 300 μ m. Le revêtement produit avait l'aspect d'une peinture conduisant après séchage, réalisé en étuve ventilée, à un film noir, souple et homogène d'un dépôt composite adhérent bien au film support de polyester et ayant une épaisseur d'environ 50 μ m. Ce dépôt composite possédait un grammage de 12,32 mg/cm², dont une quantité d'argent, utilisable en anode, équivalente à 1,3 mAh/cm² et une quantité de chlorure d'argent, utilisable en cathode, équivalente à 0,65 mAh/cm².

A partir du film de polyester revêtu du dépôt composite, on fabriquait des électrodes ayant la configuration et les dimensions des électrodes du type 1A de l'exemple 1 en effectuant le montage des électrodes comme indiqué dans ledit exemple 1.

Electrodes de type 2B :

On opérait comme indiqué pour la production des électrodes de type 2A, en remplaçant toutefois la solution de copolymère d'époxy-1,2 propane et d'allylglycidyléther par 11 g d'une solution du polyisobutène utilisé dans l'exemple 1 à 35% en poids dans l'hexane et en réglant à 250 μm la râcle utilisée pour l'épandage sur le film de polyester.

Le revêtement produit conduisait après séchage à un film noir, homogène et souple d'un dépôt composite adhérent au film support de polyester et possédant une épaisseur de 45 μm . Ce dépôt composite possédait un grammage de 14,2 mg/cm^2 , dont une quantité d'argent, utilisable en anode, équivalente à 1,56 mAh/cm^2 et une quantité de chlorure d'argent, utilisable en cathode, équivalente à 0,78 mAh/cm^2 .

Cyclage comparatif des deux types d'électrodes :

Dans une cellule analogue à celle utilisée pour l'évaluation des électrodes de l'exemple 1 et donc remplie d'une solution aqueuse de NaCl à 1% en poids, on plongeait deux électrodes de type 2A ou deux électrodes de type 2B, chaque électrode présentant une surface électrochimiquement active de 2 cm^2 , et on connectait les deux électrodes de la cellule à un système imposant entre lesdites électrodes un courant continu de 0,5 mA avec inversion du sens du courant toutes les 30 minutes, ce qui correspond au passage, dans chaque sens, d'une quantité de courant de 0,125 mAh/cm^2 pour chaque électrode. Un capteur immergé au centre de la cellule permettait de mesurer et d'enregistrer le pH du milieu et un millivoltmètre monté aux bornes des électrodes permettait de suivre la différence de potentiel apparaissant aux bornes de la cellule.

Avec une cellule équipée d'électrodes de type A, on ne notait ni variation anormale du pH ni élévation de la différence de potentiel en fin de cycle pendant 8 heures, soit 8 cycles complets et 14 inversions de sens du courant.

Avec une cellule équipée d'électrodes de type B, bien que ces électrodes aient une capacité théorique légèrement supérieure à celle des électrodes de type A, on

observait des élévations de la différence de potentiel aux bornes de la cellule avant même le troisième changement de polarité et une décroissance rapide du pH dès le milieu du quatrième cycle, soit avant la fin de la deuxième heure de fonctionnement.

EXEMPLE 3 :

On préparait, par voie fondue, deux séries d'électrodes composites utilisables comme cathodes dans un dispositif d'ionophorèse, à savoir une série d'électrodes composites selon l'invention renfermant un liant consistant en un homopolymère d'époxy-1,2 propane (électrode de type 3A) et une série d'électrodes composites témoins renfermant un liant consistant en un copolymère EVA (électrodes de type 3C).

La fabrication des électrodes était réalisée comme suit.

Electrodes de type 3A :

Dans la cuve de 50 ml d'un malaxeur BRABENDER (Brabender Instruments, Inc., South Hackensack, New Jersey, Etat-Unis) maintenue à 120°C, on introduisait 23,5 g d'un homopolymère d'époxy-1,2 propane ayant une masse moléculaire en nombre d'environ 180 000, puis 20,3 g de fibres de carbone non ensimées ayant un diamètre de 8 µm et une longueur moyenne de 6 mm et enfin 62,6 g de chlorure d'argent en poudre de granulométrie comprise entre 5 µm et 50 µm. Le mélange ainsi réalisé était homogénéisé dans le malaxeur pendant 20 minutes, avant d'être extrait dudit malaxeur et découpé en parcelles, qui étaient ensuite moulées entre deux films de polyéthylène téréphtalate en opérant dans une presse hydraulique dont la température était réglée à 120°C et la pression à 2 tonnes.

Après 5 cycles de pression à 2 tonnes entrecoupés de périodes de relaxation, on obtenait un film de produit composite dont l'épaisseur était voisine de 80 µm et le grammage égal à 19,11 mg/cm², la quantité de chlorure d'argent, utilisable en cathode, était équivalente à 2,1 mAh/cm².

A partir du film de produit composite dont on masquait l'une des faces par un film plastique adhésif isolant, on produisait des électrodes ayant la configuration et les dimensions des électrodes du type 1A en effectuant le montage des électrodes comme indiqué dans l'exemple 1.

Electrodes de type 3C :

On opérait comme indiqué pour la production des électrodes de type 3A, en remplaçant toutefois l'homopolymère d'époxy-1,2 propane par la même quantité du copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle (copolymère EVA) utilisé dans l'exemple 1, en réglant la cuve du malaxeur à 135°C et en réglant à 165°C la température de la presse à mouler.

Après 5 cycles de pression entrecoupés de périodes de relaxation, on obtenait un film de produit composite dont l'épaisseur était voisine de 95 μm et le grammage égal à 22,8 mg/cm², la quantité de chlorure d'argent, utilisable en cathode, étant équivalente à 2,5 mAh/cm².

A partir dudit film composite masqué sur une face par un film plastique adhésif isolant, on produisait des électrodes ayant la configuration et les dimensions des électrodes de type 1A en opérant comme indiqué dans l'exemple 1.

Comparaison des taux d'utilisation des électrodes en cathodes puis au cyclage

En utilisant la procédure décrite dans l'exemple 1, on évaluait la capacité des électrodes composites de type 3A et de type 3C, utilisées en cathode, par mesure de la quantité maximale de courant que l'on peut faire passer par unité de surface d'électrode avant l'apparition des phénomènes liés à l'électrolyse de l'eau, à savoir élévation de la différence de potentiel aux bornes de la cellule et apparition d'une variation sensible du pH dans la cellule. La capacité de chaque type d'électrode 3A et 3C a été étudiée pour une densité constante de courant égale à 0,3 mA/cm², la surface électrochimiquement active de chaque électrode représentant 2 cm².

On donne dans le tableau II, ci-dessous, les capacités observées après chaque cycle de fonctionnement en cathode, ainsi que la durée maximale observée pour chaque cycle de fonctionnement en cathode ou en anode, la durée totale de l'échange, la capacité totale échangée et le pourcentage de la capacité totale échangée.

TABLEAU II

Nature de l'électrode	Type 3A	Type 3C
Liant	POP	EVA
Capacité théorique en cathode (mAh/cm ²)	2,1	2,5
Durée Théorique à 0,3 mA/cm ² (heures)	7	8,33
Durée 1er cycle cathode (heures)	6,92	8,18
Utilisation de la capacité théorique	99%	98%
Durée 1er cycle anode (heures)	1,73	0,60
Durée 2ème cycle cathode (heures)	1,63	0,23
Utilisation de la capacité théorique	23%	2,8%
Durée 2ème cycle anode (heures)	0,47	0,04 (*)
Durée 3ème cycle cathode (heures)	0,40	
Utilisation de la capacité théorique	5,7%	
Durée 3ème cycle anode (heures)	0,13	
Durée 4ème cycle cathode (heures)	0,10	
Durée totale d'échange (heures)	11,38	9,05
Capacité totale échangée (mAh)	3,41	2,7
% de la capacité totale échangée	162%	108%

(*) apparition d'une diminution très rapide du pH dans la cellule

L'examen des résultats rassemblés dans le tableau II montre que si les performances des électrodes de type 3A et de type 3C sont voisines lors de la première utilisation, la cyclabilité des électrodes 3A utilisant un liant selon l'invention (homopolymère d'époxy-1,2 propane) est très nettement supérieure à celle des électrodes de type 3C utilisant un liant selon l'état de la technique (copolymère EVA), ce qui implique que le liant selon l'invention est beaucoup plus performant que le liant selon l'état de la technique.

De plus, si l'on compare les résultats du présent exemple à ceux de l'exemple 1, on constate également que les électrodes composites selon l'invention obtenues par la voie solvant (électrode 1A) sont supérieures, surtout en matière de cyclabilité, aux électrodes composites selon l'invention obtenues par la voie fondue.

Pour une même capacité d'électrode utilisable aussi bien en sens unique que lors de traitements avec inversions fréquentes du sens du courant, les liants polymères selon l'invention pour électrodes composites utilisables en ionophorèse sont très largement supérieurs aux liants polymères, notamment polyisobutène ou copolymères EVA, de l'état de la technique. Cette supériorité est encore plus évidente lorsque lesdites électrodes sont obtenues par voie solvant, technique permettant d'obtenir des électrodes composites de faibles épaisseurs correspondant à des capacités théoriques inférieures à 1,5 mAh/cm².

EXEMPLE 4 :

On étudiait la diffusion transcutanée de valproate de sodium par ionophorèse, en utilisant des électrodes dont l'une était une électrode composite de type 1A ou de type 1C.

On opérait dans des cellules d'ionophorèse de structure identique. Chaque cellule d'ionophorèse était constituée de trois compartiments cylindriques adjacents coaxiaux de 2 cm² de section transversale, à savoir, dans cet ordre, un compartiment donneur, un compartiment receveur et un compartiment de contre-électrode, ces trois

compartiments étant séparés, chacun du suivant et de façon étanche, par un morceau de peau de rat nu (OFA hr/hr) servant de membrane pour l'étude de la diffusion transcutanée. Le compartiment donneur, d'un volume de 0,5 ml, renfermait une solution aqueuse à 10 % en poids de valproate de sodium. Le compartiment receveur, d'un volume de 10 ml, renfermait du sérum physiologique additionné de 500 ppm en poids de NaN_3 et était agité à l'aide d'un barreau magnétique. Le compartiment de contre-électrode, identique au compartiment donneur, renfermait 0,5 ml d'une solution aqueuse de NaCl à 2 % en poids ainsi que 500 ppm en poids de NaN_3 . A son extrémité opposée au compartiment receveur, le compartiment donneur était équipé, selon le cas, d'une électrode composite de type 1A ou de type 1C selon l'exemple 1 et présentant une surface active égale à 2 cm^2 . Le compartiment de contre-électrode était équipé d'une électrode non composite de type 1D selon l'exemple 1 et présentant une surface active égale à 2 cm^2 . La face active de chaque électrode était tournée du côté de la membrane en peau de rat.

Les échantillons de peau de rat avaient été débarrassés des tissus sous-cutanés et conservés par congélation à -40°C jusqu'à leur montage dans la cellule d'ionophorèse, faces dermiques tournées vers le compartiment receveur, après un passage de 15 minutes à température ambiante dans du sérum physiologique additionné de 0,05 % en poids de NaN_3 .

Pour chacun des essais réalisés, quatre cellules d'ionophorèse identiques étaient mises en route simultanément. La surface effective d'échange était de 2 cm^2 pour chaque peau.

Un générateur de courant continu dont le pôle négatif était relié à l'électrode composite, permettait d'établir entre les électrodes de chaque cellule un signal électrique d'intensité imposée égale à 0,2 mA.

On poursuivait l'opération d'ionophorèse jusqu'à l'apparition d'une différence de potentiel égale à 0,8 volt

aux bornes de la cellule d'ionophorèse et l'on arrêta
alors le passage du courant par ouverture du circuit.

Au bout de durées, comptées à partir du début de
l'opération d'ionophorèse, égales respectivement à 1 heure,
5 12 heures et 24 heures, on prélevait 0,5 ml du liquide
contenu dans le compartiment receveur de la cellule
d'ionophorèse et dosait la quantité de valproate de sodium
contenue dans chacun des échantillons. A partir des valeurs
obtenues par dosage, on calculait la quantité totale de
10 valproate passée dans le compartiment receveur de la cellule
d'ionophorèse au bout desdites durées.

On donne dans le tableau III les résultats obtenus
moyennés sur quatre essais.

15

TABLEAU III

Nature de la cathode	1A	1C
Capacité théorique (mAh/cm ²)	1,18	1,24
Durée théorique à 0,1 mA/cm ² (heures)	11,8	12,4
Durée moyenne réelle (heures)	11,4	0,75
Quantité de valproate passée dans le compartiment receveur (mg):		
. à 1 heure	0,2	0,16
. à 12 heures	2,4	0,25
. à 24 heures	2,9	0,28

20

L'examen des résultats figurant au tableau III fait
clairement ressortir la supériorité des électrodes
composites selon l'invention, qui peuvent fonctionner
nettement plus longtemps que les électrodes composites de
capacités comparables obtenues selon l'état de la technique
avant l'apparition des phénomènes indésirables liés à
l'électrolyse de l'eau.

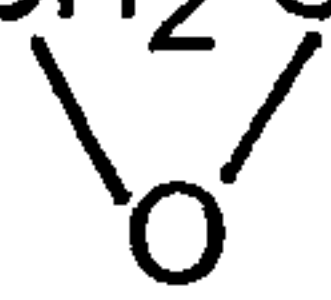
REVENDICATIONS

1. Dispositif d'ionophorèse pour l'administration transcutanée d'un principe actif à un sujet, du type comportant un premier ensemble électrode constitué d'une première électrode, dite électrode active, en contact avec un élément réservoir actif adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte renfermant le principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite première
- 10 électrode et ladite zone, un deuxième ensemble électrode constitué (i) d'une deuxième électrode, dite contre-électrode, ou (ii) d'une telle deuxième électrode en contact avec un élément réservoir agencé pour renfermer au moins un électrolyte et pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une portion de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre la deuxième électrode et ladite portion, et un générateur de signaux électriques connectable à chacune desdites première et deuxième électrodes de telle sorte que la première électrode ait même polarité que les ions du principe actif ou une polarité positive si ledit principe actif est neutre et que la deuxième électrode ait une polarité opposée à celle de la première électrode, la première électrode en contact avec
- 20 l'élément réservoir actif ou/et la deuxième électrode en contact avec l'élément réservoir lui étant associé consistant en une électrode composite constituée d'un liant polymère et, en pourcentages volumiques dudit liant, de 4% à 60% d'une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement et de 4% à 100% d'une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique et se caractérisant en ce que le liant polymère de l'électrode composite ou de chacune des électrodes composites consiste en au moins un polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et renfermant, en pourcentages molaires, de 60% à 100% d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et de 40% à 0% d'un ou plusieurs autres

monomères copolymérisables avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane.

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le deuxième ensemble électrode est constitué de (ii) la deuxième électrode en contact avec l'élément réservoir.
3. Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont une teneur molaire en époxy-1,2 propane ou/et époxy-1,2 butane allant de 75% à 100%.
4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite sont choisis parmi les homopolymères de l'époxy-1,2 propane ou de l'époxy-1,2 butane et les copolymères statistiques, séquencés ou séquencés à charnières statistiques de l'époxy-1,2 propane et de l'époxy-1,2 butane entre eux ou/et avec un ou plusieurs monomères cycliques choisis dans le groupe formé de (i) les oxydes cycliques dont le cycle comporte plus de trois maillons et (ii) les oxydes cycliques de formule $\text{CH}_2\text{-CHR}$, dans laquelle R est un radical R_1 ou un radical $\text{-CH}_2\text{-O-R}_2\text{-R}_1$, avec R_1 désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_3 à C_{12} ou alkényle en C_2 à C_{12} et R_2 représentant un radical polyéther de formule $\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_p\text{-}$ où p désigne un nombre allant de 0 à 10.
5. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que R_1 désigne un radical alkyle en C_3 à C_6 ou alkényle en C_2 à C_6 et p un nombre allant de 0 à 4.
6. Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que les monomères cycliques, copolymérisés avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane, sont choisis parmi l'oxétane, le tétrahydrofurane, le dioxolane, le dioxane et les

oxydes cycliques de formule $\text{CH}_2\text{-CHR}$ pour lesquels R est un radical propyle,



butyle, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$.

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite sont des homopolymères de l'époxy-1,2 propane ou de l'époxy-1,2 butane ou des copolymères desdits oxydes entre eux.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le liant polymère de l'électrode composite est réticulé.
- 10 9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont des masses moléculaires, à l'état non réticulé, comprises entre 10 000 et 10^6 .
10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont des masses moléculaires, à l'état non réticulé allant de 30 000 à 500 000.
11. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que la charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement consiste en un matériau conducteur formé d'au moins un produit.
- 20 12. Dispositif selon la revendication 11, caractérisé en ce que le ou les produits sont du noir de carbone, du graphite ou du bore.
13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la charge conductrice de l'électrode composite est une charge

pulvérulente se présentant sous la forme d'une poudre de granulométrie inférieure à 100 μm .

14. Dispositif selon la revendication 13, caractérisé en ce que la charge pulvérulente se présente sous la forme d'une poudre de granulométrie inférieure à 50 μm .

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que la charge conductrice de l'électrode composite est une charge fibreuse se présentant sous la forme de fibres courtes ayant un diamètre allant de 1 μm à 15 μm et un rapport de la longueur au diamètre, exprimés dans la même unité de longueur, allant de 50 à 1000.

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est consommable par oxydation électrochimique, ladite électrode composite constituant une anode.

17. Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce que la matière consommable par oxydation électrochimique présente dans l'électrode composite est un métal choisi parmi Ag, Zn, Cu, Ni, Sn, Pb, Fe et Cr.

18. Dispositif selon la revendication 17, caractérisé en ce que ledit métal est Ag, Zn ou Cu.

19. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est consommable par réduction électrochimique, ladite électrode composite constituant une cathode.

20. Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce que la matière consommable par réduction électrochimique présente dans l'électrode composite consiste en AgCl ou CuCl.

21. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite consiste en le couple constitué d'un composé ionisable d'un métal, donnant des ions métalliques réductibles électrochimiquement en le métal, et dudit métal, ladite électrode constituant indifféremment une anode ou une cathode.
22. Dispositif selon la revendication 21, caractérisé en ce que le couple est un couple Ag/AgCl.
23. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est une poudre dont la granulométrie est inférieure à 100 μm .
24. Dispositif selon la revendication 23, caractérisé en ce que la matière consommable est une poudre dont la granulométrie est inférieure à 50 μm .
25. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 24, caractérisé en ce que les proportions de charge conductrice non consommable électrochimiquement et de matière consommable électrochimiquement associées au liant polymère pour constituer l'électrode composite représentent, comptées en volume du liant polymère, 8% à 45% pour la charge conductrice et 25% à 70% pour la matière consommable électrochimiquement.
26. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 25, caractérisé en ce que l'électrode composite ou les électrodes composites qu'il comporte ont une épaisseur inférieure à 100 μm .
27. Dispositif selon la revendication 26, caractérisé en ce que la ou les électrodes composites ont une épaisseur comprise entre 10 μm et 100 μm .

28. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'électrode composite ou les électrodes composites qu'il comporte sont produites par une technique d'enduction par voie solvant.

29. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 28, caractérisé en ce que le générateur de signaux électriques applique entre les électrodes un signal intensiométrique, c'est-à-dire un signal d'intensité moyenne imposée, ou un signal potentiométrique, c'est-à-dire un signal de tension moyenne imposée, ledit signal étant continu ou pulsé et permanent ou intermittent, avec ou sans inversion temporaire de polarité, et possédant une fréquence allant de 0 à 500
10 kHz.

30. Dispositif selon la revendication 29, caractérisé en ce que le signal appliqué a une fréquence comprise entre 0 et 100 kHz.

31. Dispositif selon la revendication 29 ou 30, caractérisé en ce que le signal électrique appliqué entre les électrodes présente une tension moyenne comprise entre 0,1 et 50 Volts de telle sorte que la densité du courant moyen généré entre lesdites électrodes ait une valeur inférieure à 5 mA/cm².

32. Dispositif selon la revendication 31, caractérisé en ce que la tension moyenne du signal appliqué est comprise entre 0,5 et 20 Volts .

33. Dispositif selon la revendication 31 ou 32, caractérisé en ce que la
20 densité du courant moyen généré entre lesdites électrodes est inférieure ou égale à 1 mA/cm².

34. Ensemble électrode pour ionophorèse comportant une électrode composite en contact avec un élément réservoir adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte, ledit électrolyte renfermant un principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre ou étant un électrolyte indifférent, et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact

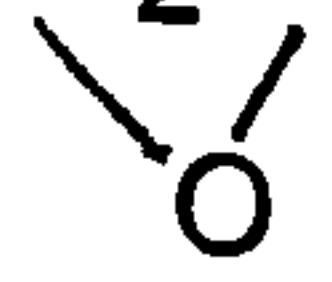
d'une zone de la peau d'un sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode composite et ladite zone, laquelle électrode composite est formée d'une composition constituée d'un liant polymère et, comptés en volume dudit liant, de 4% à 60% d'une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement et de 4% à 100% d'une matière divisée consommable par oxydation ou réduction électrochimique, ledit ensemble se caractérisant en ce que le liant polymère de l'électrode composite consiste en au moins un polymère à base d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et renfermant en pourcentages molaires, de 60% à 100% d'époxy-1,2 propane ou/et d'époxy-1,2 butane et de 40% à 0% d'un ou plusieurs autres monomères copolymérisables avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane.

35. Ensemble électrode selon la revendication 34, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont une teneur molaire en époxy-1,2 propane ou/et époxy-1,2 butane allant de 75% à 100%.

36. Ensemble électrode selon la revendication 34 ou 35, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite sont choisis parmi les homopolymères de l'époxy-1,2 propane ou de l'époxy-1,2 butane et les copolymères statistiques, séquences ou séquences à charnières statistiques de l'époxy-1,2 propane et de l'époxy-1,2 butane entre eux ou/et avec un ou plusieurs monomères cycliques choisis dans le groupe formé de (i) les oxydes cycliques dont le cycle comporte plus de trois maillons et (ii) les oxydes cycliques de formule $\text{CH}_2\text{-CH-R}$ dans laquelle R est un radical R_1 ou



un radical $-\text{CH}_2\text{-O-R}_2\text{-R}_1$, avec R_1 désignant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_3 à C_{12} ou alkényle en C_2 à C_{12} R_2 représentant un radical polyéther de formule $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_p-$ où p désigne un nombre allant de 0 à 10.

37. Ensemble électrode selon la revendication 36, caractérisé en ce que R₁ désigne un radical alkyle en C₃ à C₆ ou alkényle en C₂ à C₆ et p un nombre allant de 0 à 4.
38. Ensemble électrode selon la revendication 36, caractérisé en ce que les monomères cycliques, copolymérisés avec l'époxy-1,2 propane ou/et l'époxy-1,2 butane, sont choisis parmi l'oxétane, le tétrahydrofurane, le dioxolane, le dioxane et les oxydes cycliques de formule $\text{CH}_2\text{-CHR}$ pour lesquels R est un
- 
- radical propyle, butyle, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂-CH = CH₂.
- 10 39. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 36, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite sont des homopolymères de l'époxy-1,2 propane ou de l'époxy-1,2 butane ou des copolymères desdits oxydes entre eux.
40. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 39, caractérisé en ce que le liant polymère de l'électrode composite est réticulé.
41. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 39, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont des masses moléculaires, à l'état non réticulé, comprises entre 10 000 et 10⁶.
- 20 42. Ensemble électrode selon la revendication 41, caractérisé en ce que le ou les polymères constituant le liant polymère de l'électrode composite ont des masses moléculaires, à l'état non réticulé, comprises entre 30 000 à 500 000.
43. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 42, caractérisé en ce que la charge conductrice pulvérulente ou fibreuse non consommable électrochimiquement consiste en un matériau conducteur formé d'au moins un produit.

44. Ensemble électrode selon la revendication 43, caractérisé en ce que le ou lesdits produits sont du noir de carbone, graphite ou bore.
45. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 44, caractérisé en ce que la charge conductrice de l'électrode composite est une charge pulvérulente se présentant sous la forme d'une poudre de granulométrie inférieure à 100 μm .
46. Ensemble électrode selon la revendication 45, caractérisé en ce que la charge pulvérulente se présente sous la forme d'une poudre de granulométrie inférieure à 50 μm .
- 10 47. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 44, caractérisé en ce que la charge conductrice de l'électrode composite est une charge fibreuse se présentant sous la forme de fibres courtes ayant un diamètre allant de 1 μm à 15 μm et un rapport de la longueur au diamètre, exprimés dans la même unité de longueur, allant de 50 à 1000.
48. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 47, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est consommable par oxydation électrochimique, ladite électrode composite constituant une anode.
- 20 49. Ensemble selon la revendication 48, caractérisé en ce que ladite matière consommable par oxydation électrochimique est un métal choisi parmi Ag, Zn, Cu, Ni, Sn, Pb, Fe et Cr.
50. Ensemble selon la revendication 49, caractérisé en ce que ledit métal est Ag, Zn ou Cu.
51. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 47, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente

dans l'électrode composite est consommable par réduction électrochimique, ladite électrode composite constituant une cathode.

52. Ensemble électrode selon la revendication 51, caractérisé en ce que ladite matière consommable par réduction électrochimique consiste en AgCl ou CuCl.

53. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 47, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite consiste en le couple constitué d'un composé ionisable d'un métal, donnant des ions métalliques réductibles électrochimiquement en le métal, et dudit métal, ladite électrode constituant indifféremment une anode ou une cathode.

54. Ensemble électrode selon la revendication 53, caractérisé en ce que le couple est un couple Ag/AgCl.

55. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 54, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est une poudre, dont la granulométrie est inférieure à 100 μm .

56. Ensemble électrode selon la revendication 55, caractérisé en ce que la matière consommable électrochimiquement présente dans l'électrode composite est une poudre, dont la granulométrie est inférieure à 50 μm .

57. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 56, caractérisé en ce que les proportions de charge conductrice non consommable électrochimiquement et de matière consommable électrochimiquement associées au liant polymère pour constituer l'électrode composite représentent, comptées en volume du liant polymère, 8% à 45% pour la charge conductrice et 25% à 70% pour la matière consommable électrochimiquement.

58. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 57, caractérisé en ce que l'électrode composite qu'il comporte possède une épaisseur inférieure à 100 μm .

59. Ensemble électrode selon la revendication 58, caractérisé en ce que l'électrode composite qu'il comporte possède une épaisseur comprise entre 10 μm et 100 μm .

60. Ensemble électrode selon l'une quelconque des revendications 34 à 59, caractérisé en ce que l'électrode composite qu'il comporte est produite par une technique d'enduction par voie solvant.