

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 562 800

21 N° d'enregistrement national :

84 05759

51 Int Cl⁴ : A 61 M 37/00.

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 11 avril 1984.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 18 octobre 1985.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : Société anonyme dite : LABORATOIRES
FOURNIER. — FR.

72 Inventeur(s) : Claude Mikler et Jean-Claude Perego.

73 Titulaire(s) :

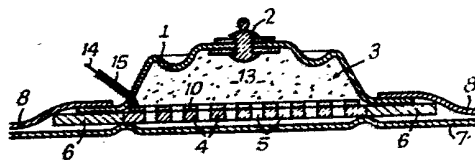
74 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

54 Dispositif pour l'administration percutanée de médicaments.

57 L'invention concerne un dispositif perfectionné pour admi-
nistrer des principes pharmacologiquement actifs par voie per-
cutanée.

La percutanéation est améliorée par une plaque régulatrice 4
qui peut être couplée à un dispositif d'ionophorèse (électrode
2).

Possibilités variées de modulation précise du flux de prin-
cipe actif. Application à la chronopharmacologie.



FR 2 562 800 - A1

D

Dispositif pour l'administration percutanée de médicaments

L'invention concerne le secteur technique de l'administration transcutanée (encore appelée percutanée) de principes actifs pharmacologiques.

5 Un certain nombre de tentatives a été effectué pour résoudre les problèmes particuliers posés par la mise en oeuvre de cette voie d'administration.

Nous citerons le brevet français n° 6733 M, les demandes de brevet français n° 2 437 830, n° 2 479 089 et n° 2 397 190 et le brevet américain n° 3 996 934.

10 Un perfectionnement marquant a été apporté par la demande de brevet français n° 82 - 17074 déposée le 12 octobre 1982 au nom du demandeur. Ce document décrit des dispositifs comportant un réservoir de principe actif, communiquant par un orifice de petites dimensions avec une chambre intermédiaire de percutanéation dont
15 la paroi inférieure est formée par la peau elle-même.

La présente invention concerne un dispositif analogue dans lequel la chambre de percutanéation est remplacée par une "plaque régulatrice", et qui peut comporter des moyens pour régler et moduler le flux percutané et éventuellement le stopper ou même l'inverser. Ces
20 différentes opérations seront regroupées ci-après, lorsqu'elles ne seront pas précisées, sous le vocable "contrôle" du flux percutané.

L'invention permet l'administration du principe actif (ou des principes actifs) par auto-percutanéation aussi bien que par ionophorèse, et permet :

- 25 - d'administrer même des molécules connues pour être difficilement percutanéables (notamment de poids moléculaire supérieur à 700),
- d'atteindre rapidement le flux souhaité,
- de régler ce flux à un niveau prédéterminé et qui reste
30 sensiblement constant,
- de "contrôler" ce flux,

- et même d'obtenir un flux variable en fonction du temps selon un diagramme prédéterminé et/ou en réponse à l'organisme.

D'autres caractéristiques et avantages seront mieux compris à la lecture de la description qui va suivre et en se référant aux
5 dessins annexés sur lesquels :

- la figure 1 représente en coupe le principe d'un dispositif préféré selon l'invention,

- la figure 2 représente une autre variante de dispositif selon l'invention, avec plaque régulatrice conductrice de l'électricité
10 permettant de "contrôler" le flux,

- la figure 3 représente schématiquement l'asservissement cardiaque du dispositif représenté sur la figure 5,

- la figure 4 représente une autre variante du dispositif selon l'invention, avec asservissement à des impulsions,
15

- la figure 5 représente une autre variante de dispositif selon l'invention, permettant d'annuler le flux,

- la figure 6 représente un exemple de montage d'un dispositif selon les figures 1, 2 ou 5,

- la figure 7 représente le schéma de montage général des dispositifs selon l'invention,
20

- les figures 8 a, b et c représentent des variantes de plaque régulatrice selon l'invention,

- la figure 9 représente un dispositif selon l'invention avec élément fibreux rapporté,

- la figure 10 représente la variante préférée de l'invention, appliquée sur la peau,
25

- la figure 11 représente une forme préférée de plaque régulatrice et de plaque conductrice associée (ici, un grillage).

- 30
1. Paroi du réservoir (notamment complexe plastique - aluminium).
 2. Electrode (notamment en acier inoxydable) montée sur le réservoir.
 3. Réservoir de principe (s) actif (s).

4. Plaque régulatrice (notamment en PVC ou polyéthylène)..
5. Orifices de la plaque.
6. Adhésif double face.
7. Opercule de protection (enlevé pour l'application).
- 5 8. Adhésif simple face.
- ⑨ Peau.
10. Plaque conductrice (métal ou matière plastique, élastomère, etc ...conducteur) perforée.
11. Perforations de la plaque (10).
- 10 A,B. Electrode électrocardiogramme.
- C. Electrode ionophorèse neutre.
- D. Dispositif selon la figure 2.
- E,I. Branchement des électrodes A,B.
- F. Branchement de l'électrode neutre.
- 15 G. Branchement de l'électrode (2).
- H. Branchement plaque régulatrice (10).
- M. Appareil de "monitoring" (asservissement et contrôle).
12. Pièce assurant en position basse un contact électrique avec l'électrode 2.
- 20 (GRT) Générateur de courant continu avec temporisation.
13. Gel contenant le ou les principe (s) actif (s).
14. Connexion électrique vers l'électrode neutre N (figure 6).
15. Gaine.
- N. Electrode neutre (ou indifférente).
- 25 (MGR) Appareil assurant les fonctions de "monitoring" et générateur de courant.
16. Dispositif selon l'invention.
17. Branchement unique (plaque conductrice) lorsque le dispositif (16) est selon la figure 5.
- 30 18. Branchement (électrode (2)) conjointement avec branchement 17 lorsque le dispositif (16) est selon la figure 1 ou 2.
- R. Régulateur de courant.
- GR. Générateur de courant.

19. Circuit de vérification du générateur (interrupteur (i) + témoin lumineux (t)).
20. Réglage par résistance variable.
21. Inverseur.
- 5 E1. Electrode indifférente.
22. Chambre de percutanéation sous chaque orifice (5).
23. Micro orifices }
24. Micro canaux } de percutanéation.
- 24a. Canaux de liaison entre les micro-chambres de percutanéation.
- 10 25. Surface ondulée.
26. Bloc fibreux, éventuellement conducteur.
27. Liquide contenant le ou les principe (s) actif (s).
28. Cheminée d'équilibrage.
29. Orifice de la cheminée.
- 15 30. Zone d'emboitement de (1) et (4).
- h. Haut }
b. Bas } en position sur la peau.

20 La caractéristique essentielle de l'invention réside dans la présence de la plaque régulatrice (4).

Il s'agit d'une plaque perforée par un grand nombre d'orifices (5), chacun de ces orifices assurant une fonction de micro chambre de percutanéation (22). De préférence, cette plaque présentera la géométrie représentée sur les figures 8 a et 8 b ; on
25 peut aussi envisager avantageusement de réaliser la structure à micro canaux représentée sur la figure 8 c, la surface inférieure 25 étant ondulée, gaufrée, etc ... de manière à former avec la peau des chambres (22) d'environ 1 à 3 mm de diamètre.

30 Une géométrie particulièrement sophistiquée est présentée sur la figure 11.

La plaque (4) peut être constituée d'une quelconque matière plastique chimiquement compatible avec la formulation du principe actif et non allergisante pour la peau, par exemple :

- polyéthylène, PVC, silicone, nylon ...

De préférence, la face de la plaque destinée à venir au contact de la peau sera légèrement bombée vers la peau (meilleur contact).

5 La présence de cette plaque régule efficacement le flux de principe(s) actif(s) et, lorsqu'il s'agit de substances traversant facilement la peau, aucun dispositif d'ionophorèse n'est nécessaire : on observe alors une auto-percutanéation dont le flux s'établit rapidement pour se stabiliser ensuite à une valeur sensiblement constante (ces deux avantages sont essentiels).

10 Dans le réservoir (3), on place un gel connu contenant le ou les principes actifs. Ce gel remplit également les orifices (5) de la plaque et les chambres (22), jusqu'au contact avec la peau.

15 Selon une variante de l'invention, on pourra remplir le réservoir (3) par un gel sursaturé en principe(s) actif(s) jusqu'à la plaque (4), et le mettre en contact avec une couche de gel saturé en le ou les mêmes principe(s) actif(s) remplissant les micro-chambres de percutanéation. On utilisera cette variante dans le cas de substance(s) passant bien en auto-percutanéation, pour éviter tout risque de pic plasmatique.

20 Selon une autre variante, on pourra remplir le réservoir (3) avec un liquide non saturé, saturé ou sursaturé en le ou les principe(s) actif(s) à condition que les orifices (5) soient recouverts par un élément capable d'empêcher le liquide de s'écouler trop librement par les orifices (5) et d'empêcher la migration vers la peau des cristaux
25 du ou des principe(s) actif(s). Un tel élément pourra par exemple être constitué d'un tampon fibreux ou spongieux (26 ; figure 9).

30 Pour les substances actives connues pour leur passage difficile ou impossible à travers la peau par auto-percutanéation, le dispositif à plaque régulatrice selon l'invention sera complété par un dispositif d'ionophorèse.

L'ionophorèse est une méthode connue qui consiste à faciliter le passage de molécules polaires à travers la peau par l'établissement d'un champ électrique.

35 Le principe général sera ici de munir la paroi (1) d'une électrode (2) en contact avec le gel (13) ou le liquide (27),

et de placer la seconde électrode (de polarité opposée) en un autre endroit approprié du corps, après quoi on établit une tension électrique appropriée entre les électrodes.

5 La polarité de la première électrode dépend de la polarité de la molécule. La polarité de la seconde électrode, opposée de celle de la première électrode, sera "indifférente".

Selon une variante particulièrement avantageuse, la plaque régulatrice (4) est recouverte d'une plaque perforée (10) présentant la caractéristique d'être conductrice de l'électricité. Cette plaque (10) présente naturellement des orifices (11) correspondant à ceux (5) de la plaque (4). La plaque (10) peut en fait être constituée par une grille ou un grillage métallique (figure 11) ou bien par une plaque métallique (aluminium, acier inoxydable, ...) ou par une plaque en matière plastique conductrice.

15 Les orifices (5) de la plaque (4) présentent avantageusement un diamètre de 0,3 à environ 2,5 mm.

La surface des chambres (22) de percutanéation sera égale à la surface de l'orifice (5) correspondant multipliée par le facteur de régulation.

20 Ainsi, pour un facteur de régulation égal à 4, le diamètre de la chambre (22) sera sensiblement le double de celui de l'orifice (5).

On rappellera que le facteur de régulation est défini comme étant le rapport des variations de percutanéabilité de la peau d'un individu à un autre, et pour un même individu au cours du temps. Ce rapport est déterminé expérimentalement.

25 L'épaisseur des plaques (4) et (10) sera de l'ordre de 0,1 à quelques millimètres.

Les dispositifs selon l'invention autorisent des applications extrêmement variées, avec une souplesse et une précision de l'administration du médicament absolument inconnues à ce jour.

30 Il a été précisé plus haut que la plaque régulatrice (4) apportait déjà, à elle seule, une amélioration importante au phénomène d'auto-percutanéation.

Il a également été précisé que la combinaison de cette plaque avec un dispositif d'ionophorèse permettait l'administration contrôlée de molécules incapables de passer en auto-percutanéation, par exemple des molécules dont le poids moléculaire est > 700 , ou de molécules insuffisamment percutanéables pour produire un effet thérapeutique.

Les variantes représentées sur le dessin annexé autorisent en fait un contrôle total et précis du flux.

Ainsi par exemple, dans le cas des dispositifs des figures 5 et 6 on peut administrer par ionophorèse une molécule médicamenteuse non auto-percutanéable. L'électrode 2 est alimentée d'un courant électrique de polarité convenable grâce au dispositif de la figure 7, comprenant un régulateur de courant R qui corrige automatiquement les variations de résistivité électrique de la peau en plus de la correction automatique du flux transcutané apportée par la plaque régulatrice 4. L'arrêt de l'alimentation en courant de l'électrode 2 produit l'arrêt immédiat du flux transcutané.

Si la molécule médicamenteuse est partiellement auto-percutanéable, l'arrêt de l'alimentation en courant de l'électrode 2 ne suffira pas à stopper complètement le flux transcutané. On alimente alors la plaque conductrice 10 par un courant de polarité inverse à celui de l'électrode 2. On peut ainsi ajuster le flux transcutané à une valeur prédéterminée et même le stopper.

Dans le cas d'asthme cortico-dépendant, il est possible d'utiliser l'hydrocortisone en traitement de fond. En cas de crise, on fait appel à la prednisolone dont l'activité est 4 à 5 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone. Or l'hydrocortisone est percutanéable en appliquant un courant positif à l'électrode 2 et la prednisolone est percutanéable en appliquant un courant négatif. En traitement de fond on alimentera donc l'électrode 2 par un courant positif et pour traiter momentanément une crise, il suffira d'inverser la polarité du courant appliqué à l'électrode 2.

Le dispositif de la figure 2 est plus particulièrement adapté aux molécules auto-percutanéables, par exemple l'estradiol utilisé dans le traitement de la ménopause. Le flux transcutané est régulé par la plaque 4 et la plaque conductrice 10 est électriquement isolée. Pour des raisons thérapeutiques, il peut être nécessaire de

réduire progressivement le flux transcutané avant d'enlever le dispositif, ou encore de le régler à une valeur déterminée. On applique alors à la plaque conductrice 10 un courant de polarité convenable.

5 Le traitement de l'angine de poitrine exige un flux continu et régulier de vasodilatateur coronarien, par exemple trinitrine, dinitrate ou mononitrate d'isosorbide. La plaque régulatrice 4 du dispositif de la figure 4 assurera cette régulation. Mais une
10 crise d'angor exige un surdosage provisoire. La patient place alors sur l'électrode 2 l'électrode 12 qui est reliée à un générateur de courant GRT possédant une temporisation afin d'établir provisoirement un courant qui procurera une dose supplémentaire de vasodilatateur coronarien.

 La figure 3 montre schématiquement l'asservissement du flux
15 transcutané à la fréquence cardiaque à l'aide du dispositif de la figure 5, par exemple pour l'administration de digitoxine. La fréquence cardiaque est captée par les électrodes A et B. Le monitoring M règle le courant de l'électrode 2 (branchement G) en fonction du rythme cardiaque. Dès que le rythme cardiaque optimal est atteint, le courant
20 est coupé à l'électrode 2 et un courant de polarité inverse est appliqué à l'électrode 10 (branchement H) afin d'éviter un surdosage en principe actif.

 Enfin, l'invention est directement applicable à la
25 chronopharmacologie, par exemple le respect du cycle nyctéméral de l'hydrocortisone, ce qui représente un réel progrès dans le traitement des addisoniens.

R E V E N D I C A T I O N S

- 5 1. Dispositif pour l'administration percutanée de médicament (s) comportant un réservoir (3) contenant le ou les médicament (s) sous une forme appropriée, un opercule (7) de fermeture étanche de ce réservoir, facilement détachable au moment de la pose du dispositif sur la peau, et des moyens notamment adhésifs (6, 8) pour assurer la fixation et le maintien en place du dispositif sur la peau, caractérisé en ce que le réservoir est constitué d'une paroi (1) formant le réservoir proprement dit et d'une plaque régulatrice (4) qui ferme le volume (3) défini par ladite paroi, 10 ladite plaque régulatrice (4) étant destinée à venir en contact direct et étroit avec la peau et comportant plusieurs orifices (5) permettant la mise en contact du ou des médicament (s), se trouvant dans le réservoir (3) sous une forme appropriée, avec la peau.
- 15 2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque orifice (5) ménagé dans la plaque est de forme sensiblement conique, la base du cône étant au niveau de la face de la plaque destinée à venir au contact de la peau.
- 20 3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque orifice (5) ménagé dans la plaque est formé de deux cavités cylindriques, la première étant l'orifice proprement dit et débouchant sur une cavité coaxiale de diamètre supérieur, débouchant elle-même sur la face de la plaque destinée à venir au contact de la peau.

4. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite plaque est perforée par de nombreux micro canaux et en ce que sa face destinée à venir au contact de la peau est déformée pour ménager entre des zones étroites de contact avec la peau des chambres 22 où débouchent les micro canaux.
- 5
5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la plaque (4) est emboîtée dans la paroi (1).
6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que, du côté du dispositif destiné à être placé en position haute sur le patient, la plaque (4) porte une cheminée (28) ouverte d'un côté sur le réservoir (3) et présentant du côté opposé à cette ouverture un orifice (29) traversant la plaque (4), et en ce que les micro-chambres de percutanéation (5, 22) sont reliées entre elles par des canaux (24a).
- 10
- 15
7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que ladite plaque est notamment constituée en : polyéthylène, PVC, silicone ou nylon.
8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'une électrode (2) traverse de part en part la paroi (1) pour venir en contact avec l'intérieur du réservoir (3).
- 20
9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la face de ladite plaque régulatrice (4) tournée vers l'intérieur du réservoir (3) porte un revêtement conducteur de l'électricité, ou est revêtue ou recouverte par un tel revêtement, ce revêtement présentant des orifices (11) au moins en regard des orifices (5) de la plaque.
- 25

10. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit revêtement est constitué par un grillage métallique.
11. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit revêtement consiste en une plaque métallique perforée.
- 5 12. Dispositif selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit revêtement consiste en une feuille de matière plastique perforée conductrice de l'électricité.
- 10 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisé en ce que ledit revêtement conducteur est relié à une électrode (14) traversant la paroi (1) de part en part.
14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le réservoir (3) est rempli d'un gel (13) contenant le ou les médicament (s) à administrer.
- 15 15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le réservoir (3) est rempli jusqu'à la plaque (4) d'un gel sursaturé en le ou les médicament (s) à administrer, et en ce que les orifices de la plaque (éventuellement revêtue par ledit revêtement conducteur) sont remplis par un gel saturé en le ou les mêmes médicament (s).
- 20 16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le réservoir (3) est rempli par un liquide contenant le ou les médicament (s) à administrer et en ce que la plaque (4) - éventuellement revêtue par ledit revêtement conducteur de l'électricité - est recouverte vers l'intérieur du réservoir
- 25 (3) par un élément (26), notamment un matelas fibreux ou spongieux,

s'opposant à un écoulement trop rapide du liquide à travers les orifices (5) de la plaque et/ou une migration vers la peau des cristaux de principe actif.

- 5 17. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 8 à 16, caractérisé en ce que l'on applique aux bornes des électrodes (2) et/ou (14) des tensions électriques appropriées permettant de favoriser, moduler ou stopper la percutanéation de tout ou partie du ou des médicament (s) polaires contenus dans le réservoir (3), les électrodes (2) et/ou (14) étant pour ce faire
- 10 reliées à des générateurs et dispositifs de contrôle pré-programmés et/ou réagissant à certaines fonctions de l'organisme.

1/4

Fig. 1

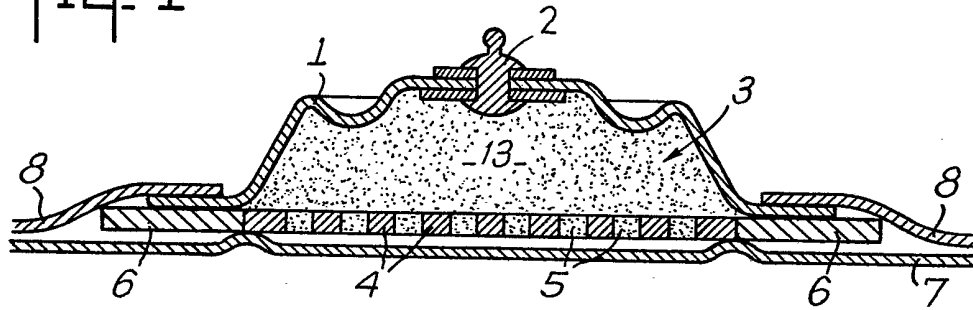


Fig. 2

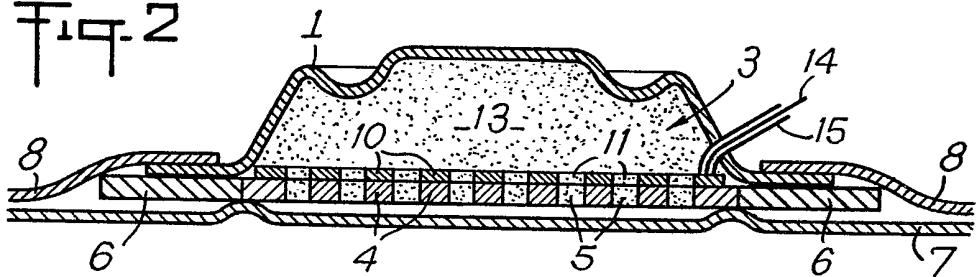


Fig. 3

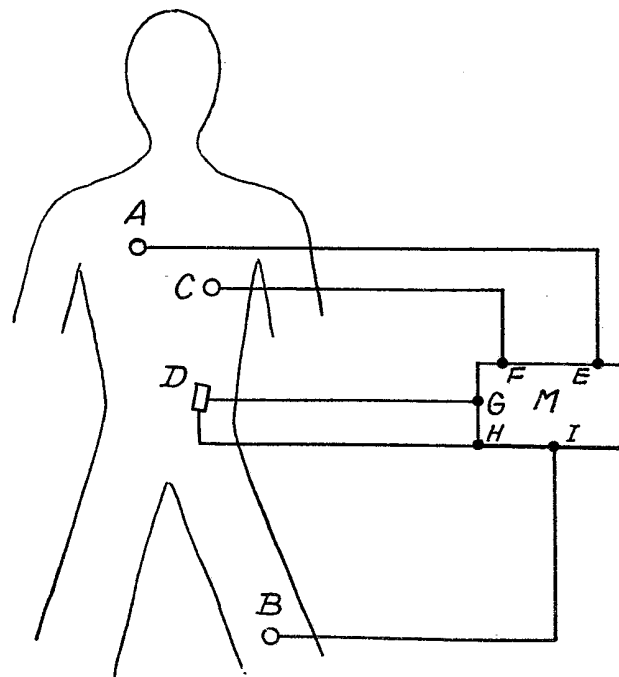


Fig. 4

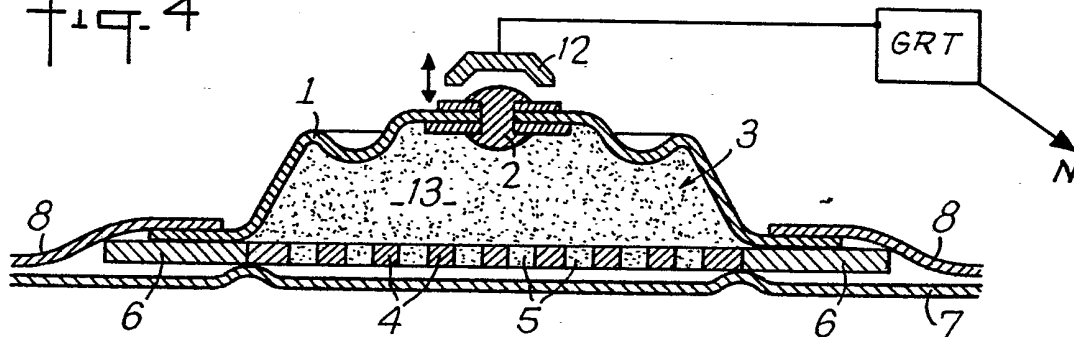


Fig. 5

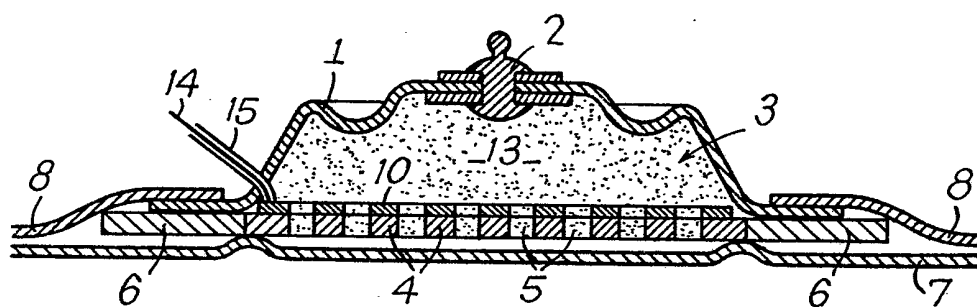
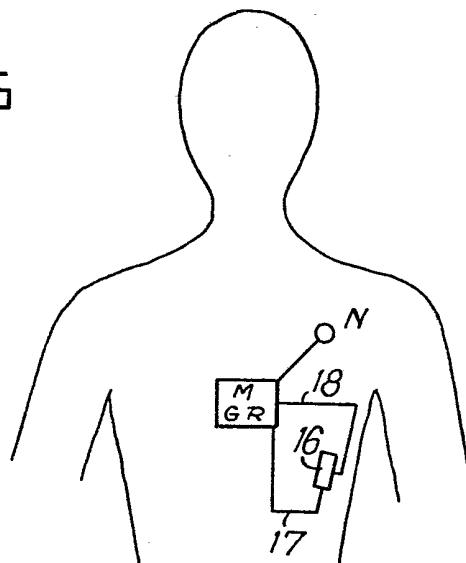


Fig. 6



3/4

Fig. 7

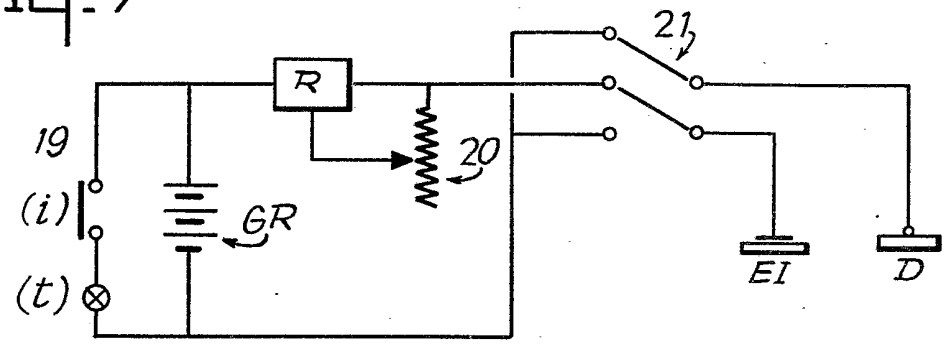


Fig. 8a

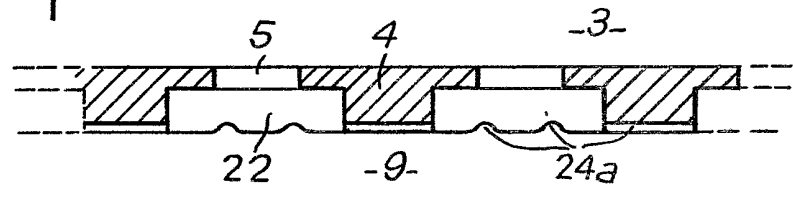


Fig. 8b

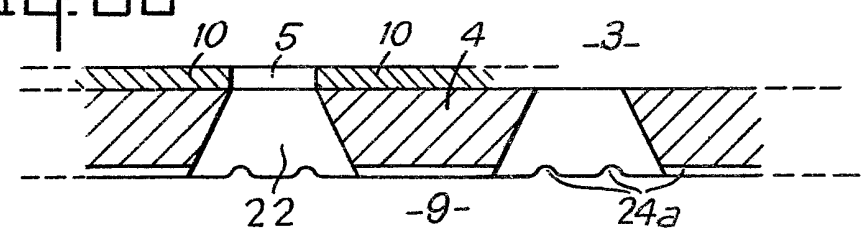
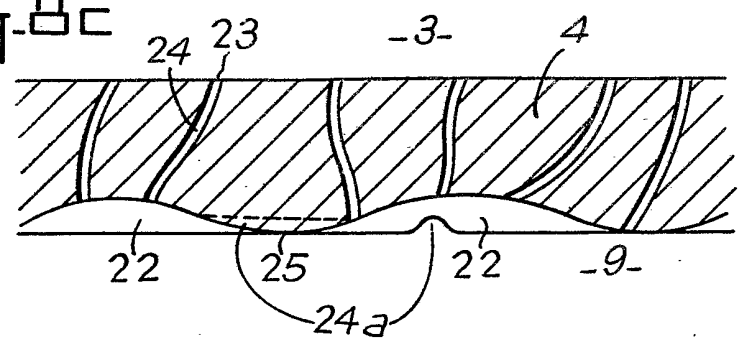


Fig. 8c



4/4

Fig. 9

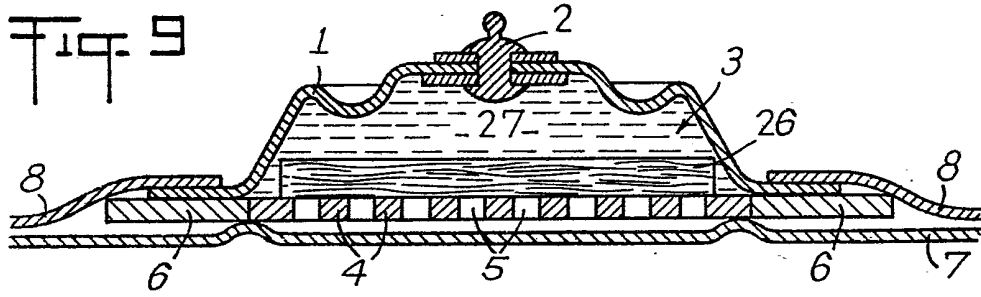


Fig. 10

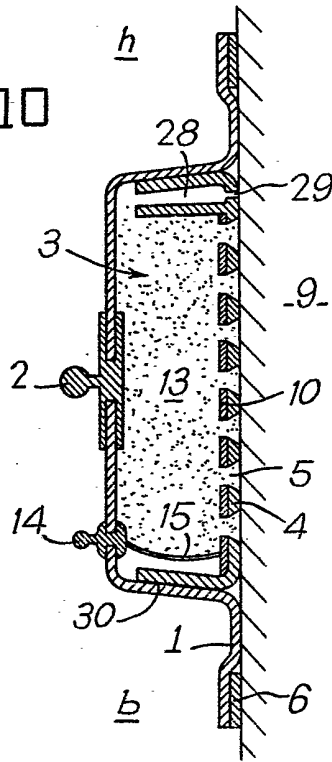


Fig. 11

