RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 509 182**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 82 12085**

(54) **Dispositif d'ionophorèse pour applications épidermiques.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **A 61 N 1/30.**

(22) Date de dépôt..... 9 juillet 1982.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *JP, 10 juillet 1981, N° 106935/81.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 2 du 14-1-1982.

(71) Déposant : Société dite : KABUSHIKIKAISYA ADVANCE. — JP.

(72) Invention de : Shunsuke Ariura, Tadashi Ogata, Norie Kashima et Michiyo Morihata.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention concerne un dispositif d'ionophorèse pour des applications épidermiques et plus particulièrement un dispositif d'ionophorèse ayant un faible poids et pouvant être appliqué directement et très facilement sur la peau d'un être humain.

Récemment l'ionophorèse a été portée de plus en plus à l'attention en tant que procédé efficace pour une application topique d'agents ou médicaments ioniques en favorisant leur absorption à travers la peau. Des techniques d'ionophorèse sont décrites par exemple dans les articles suivants : - Glass JM et al., Int. J. Dermatol. 19,519 (1980); Russo J., AM. J. Hosp Pharm. 37,843 (1980); Gangarosa LP et al.,J. Pharmacol. Exp. Ther. 212,377 (1980); Kwon BS et al., J. Infect. Dis 140,1014 (1979); Hill JM et al.,Ann. NY. Acad. Sci. 284,604 (1977) and Tannebaum M. Phys. Ther. 60,792 (1980).

L'ionophorèse décrite dans ces articles antérieurs est généralement réalisée en connectant la borne de sortie d'un générateur de courant continu permanent ou d'un générateur de courant continu impulsionnel à une première électrode ou électrode active composée d'une plaque métallique ou d'autres substances conductrices, recouverte d'un tampon humidifié d'un matériau poreux imprégné d'une solution aqueuse d'un médicament ionique, et à une seconde électrode ou électrode indifférente ayant la même structure que la première électrode mais n'étant pas imprégnée de médicament. Il résulte clairement de ce qui précéde que l'application effective de l'ionophorèse est très peu commode. Alors que l'ionophorèse est un procédé très efficace pour l'application des médicaments, cette application peu commode a limité son extension. En outre les première et seconde électrodes ont été habituellement fixées à la zone affectée du corps au moyen d'une bande de caoutchouc, par exemple, et le courant électrique s'écoule à travers la peau. Ceci a facilité l'apparition de brûlures par suite du mauvais contact entre la peau et les électrodes. Aussi un ampèremère doit être continuellement surveillé pendant l'application. Pour ces raisons, l'ionophorèse conventionnelle ne peut pas être vulga-

risée en tant que moyen de soins à domicile, bien qu'elle puisse être utilisée dans des hôpitaux et des cliniques.

Un but de la présente invention est d'éliminer les problèmes précités des techniques antérieures fournissant un dispositif d'ionophorèse d'un faible poids et pouvant être appliqué directement et très facilement sur la peau d'un patient, par une simple opération et même pendant une longue période de temps.

D'autres buts et avantages de l'invention résulteront clairement de la description ci-après .

Suivant l'invention ce dispositif d'ionophorèse est caractérisé en ce qu'il comprend :

(a) une première électrode conductrice consistant essentiellement en une couche d'un gel conducteur contenant ou capable de contenir un agent ionique et une couche formant un élément conducteur répartiteur de courant, les deux couches étant stratifiées et étant solidaires l'une de l'autre;

(b) une seconde électrode conductrice consistant essentiellement en une couche d'un gel conducteur et une couche d'un élément conducteur répartiteur de courant, ces deux couches étant stratifiées et solidaires l'une de l'autre; et

(c) une batterie de faible poids à laquelle sont connectées électriquement les première et seconde électrodes si bien qu'un circuit fermé est établi lorsque les deux électrodes sont appliquées sur la peau d'un patient.

On décrira ci-après,à titre d'exemples non limitatifs, diverses formes d'exécution de la présente invention, en référence au dessin annexé sur lequel :

La figure 1 est une vue en plan illustrant une première forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

La figure 2 est une vue en coupe de la première forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention, faite suivant la ligne II-II de la figure 1.

La figure 3 est une vue de dessous de la première forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

La figure 4 est une vue en coupe d'une deuxième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

La figure 5 est une vue en coupe d'une troisième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

La figure 6 est une vue en coupe d'une quatrième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

Si on se réfère aux figures 1 à 3, on y voit une première forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse , ce dispositif d'ionophorèse 1 comprenant une première électrode 2, une seconde électrode 3 et une batterie 8 du type bouton. La première électrode 2 est composée d'une couche d'un gel conducteur 4, réalisée sous la forme d'une feuille ou d'un film plastique contenant ou capable de contenir un agent ionique, et d'une couche 5 d'un élément conducteur répartiteur de courant, laquelle est formée d'une feuille d'aluminium ou d'une autre feuille métallique ou d'un film de résine ou de caoutchouc conducteur. La couche de gel 4 et la couche 5 de l'élément conducteur répartiteur de courant sont stratifiées et solidaires l'une de l'autre.

La seconde électrode 3 est composée d'une couche de gel conducteur 6, réalisée sous la forme d'une feuille ou d'un film flexible, et d'une couche 7 d'un élément conducteur répartiteur de courant, cette couche 7 étant formée par une feuille métallique ou un film de résine ou de caoutchouc conducteur. La couche de gel 6 et la couche 7 de l'élément conducteur répartiteur de courant sont stratifiées et solidaires l'une de l'autre.

Une batterie 8 du type bouton est placée au voisinage de la partie centrale de la surface supérieure de la première électrode 2 de telle manière que l'un des pôles de cette batterie 8, par exemple le pôle négatif (-), soit en contact avec la couche 5 de l'élément conducteur répartiteur

de courant de la première électrode 2. Le pôle positif (+) de la batterie 8 est connecté à la couche 7 de l'élément conducteur répartiteur de courant de la seconde électrode 3, au moyen d'un fil conducteur 9 réalisé par exemple par une feuille d'aluminium. La surface inférieure du fil conducteur 9 est pourvue, à l'exception de ses deux parties extrêmes, d'un revêtement isolant.

Le dispositif d'ionophorèse 1 est également pourvu d'une couche de revêtement isolant 10. Cette couche de revêtement isolant 10 est composée par exemple d'une feuille ou d'un film flexible réalisé en une résine synthétique non conductrice. Les première et seconde électrodes 2 et 3 sont fixées sur la couche de revêtement isolant 10 de telle manière que la première électrode 2 soit séparée de la seconde électrode 3. Les première et seconde électrodes 2 et 3 et la batterie 8 sont reliées solidairement les unes aux autres au moyen de la couche de revêtement isolante 10.

Le dispositif d'ionophorèse 1 est appliqué au corps humain en plaçant la première élctrode 2, contenant l'agent ou le médicament ionique désiré dans la couche de gel conducteur 4, en contact avec la portion désirée du corps du patient. Ainsi les électrodes 2 et 3 forment un circuit fermé à travers le corps humain, ce qui favorise par conséquent la pénétration ou l'absorption, à travers la peau, de l'agent ou du médicament ionique contenu dans la couche de gel conducteur 4 de la première électrode 2.

Si on se référe à la figure 4 qui illustre une deuxième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention, le dispositif d'ionophorèse 1 comprend une première électrode 11, une seconde électrode 3 et une batterie 8 du type bouton. La première électrode 11 est composée d'une couche de gel conducteur 4 contenant ou capable de contenir un agent ou un médicament ionique, et d'une couche 14 d'un élément conducteur répartiteur de courant. La couche de gel 4 et la couche 14 d'élément conducteur répartiteur de courant sont stratifées et sont solidaires l'une de l'autre. La couche 14 d'élément conducteur répartiteur de courant de cette forme d'exécution est formée par dépôt de vapeur d'a-

luminium sur une partie d'un revêtement isolant 13 constitué d'une feuille ou d'un film non conducteurs souple, par exemple en chlorure de polyvinylidène. La batterie 8 du type bouton est placée sur la surface supèrieure de la couche 7 d'élément conducteur répartiteur de courant de la seconde électrode 3 de telle manière que le pôle positif de la batterie 8 soit directement en contact avec la surface supérieure de la couche 7 d'élément conducteur répartiteur de courant. Par ailleurs la couche 14 d'élément conducteur répartiteur de courant de la première électrode 11 est connectée au pôle négatif de la batterie 8 du type bouton. La seconde électrode 3 est fixée sur la partie du revêtement isolant 13 où n'est pas formée la couche 14 de l'élément conducteur répartiteur de courant de la première électrode 11. Ainsi la première électrode 11, la seconde électrode 3 et la batterie 8 du type bouton sont fermement liées les unes aux autres et elles sont supportées par le revêtement isolant 13.

La deuxième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention permet d'obtenir un dispositif d'ionophorèse souple et très mince puisque la première électrode est composée d'un stratifié comprenant pratiquement deux couches.

On se référera maintenant à la figure 5 qui illustre une troisième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention. Ce dispositif d'ionophorèse 1 comprend une première électrode 2, une seconde électrode 3 et une batterie 15 légère du type feuille. Des couches 16 et 17 d'élément conducteur répartiteur de courant, composées par exemple d'une feuille de cuivre ou d'un tissu non tissé de fibres de carbone, sont placées sur une surface de la batterie 15 du type feuille . La couche de gel conducteur 4, contenant un agent ou un médicament ionique, est stratifiée sur l'un des pôles de la batterie 15 du typefeuille tandis que la couche de gel conucteur 6 ne contenant pas d'agent ou de médicament ionique est stratifiée sur l'autre pôle.

La troisième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention constitue un dispositif d'ionophorèse très mince, souple et plat puisque la batterie du type feuille est très mince (d'une épaisseur d'environ 0,5 à 2 mm). La borne de sortie de la batterie du type feuille peut être formée de manière à présenter une face plane. Cette borne de sortie fonctionne également en tant que couche d'élément conducteur répartiteur de courant.

Si on se réfère à la figure 6, on voit une quatrième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention. Ce dispositif d'ionophorèse 1 comprend une première électrode 2, une seconde électrode 3 et une batterie 8 du type bouton. Le premier pôle de la batterie 8 du type bouton est connecté à une couche 5 d'élément conducteur répartiteur de courant. L'autre pôle de la batterie 8 du type bouton est connecté, par l'intermédiaire d'un fil conducteur 18, à la couche 7 d'élément conducteur répartiteur de courant de la seconde électrode 3.

La quatrième forme d'exécution du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention permet à la première électrode d'être appliquée sur le corps à une distance quelconque de la seconde électrode, cette distance étant limitée uniquement par la longueur du fil conducteur. Ainsi le dispositif d'ionophorèse peut être aisément appliqué à toute partie désirée du corps du patient, même si cette partie est très petite ou présente un rayon de courbure relativement important. En outre lorsqu'une quantité importante de sueur sort de la peau, en particulier à une température élevée et pour une forte humidité, le dispositif d'ionophorèse n'est pas affecté par le courant électrique s'écoulant à la surface de la peau pendant l'application, puisque les deux électrodes sont placées séparément.

On décrira maintenant en détail les éléments constitutifs du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

Couches de gel conducteur

Les couches de gel conducteur des première et seconde électrodes du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention sont composées de différentes résines naturelles ou

synthétiques hydrophiles telles que, par exemple, les polysaccharides résineux naturels tels que le karaya, la gomme tragacanthe et la gomme xanthane; des résines vinyliques telles que l'alcool polyvinylique partiellement saponifié, le formal polyvinylique, l'éther méthylique polyvinylique et leurs copolymères, le pyrrolidone polyvinylique et le méthacrylate polyvinylique, et des résines acryliques telles que l'acide polyacrylique et les sels de sodium de celui-ci, l'amide polyacrylique et les produits d'hydrolyse partielle de celui-ci, les produits partiellement saponifiés des esters de l'acide polyacrylique et les copolymères (acide acrylique-arylamide). Ces résines naturelles ou synthétiques hydrophiles sont ramollies et plastifiées avec de l'eau et/ou des polyols, tels que l'éthylène glycol, le propylène glycol et la glycérine, et elles sont moulées pour former une feuille ou un film souple. La couche de gel résultante présente des propriétés de conservation de la forme et d'adhésion à la peau.

Un agent ou un médicament ionique est en outre inclus, ou est destiné à être inclus, juste avant l'application sur la peau, dans la couche de gel conducteur de la première électrode si bien que la conductivité de cette couche de gel augmente. Si on le désire, on peut ajouter additionnellement à la couche de gel un électrolyte de support comme dans le cas d'un gel d'électrophorèse.

Si on le désire ou si cela est nécesssaire, on peut également ajouter divers électrolytes, tels que du chlorure de sodium, du carbonate de sodium et du citrate de potassium, à la couche de gel conducteur de la seconde électrode, afin d'assurer une conductivité suffisante. L'électrolyte est habituellement ajouté à raison d'environ 1 à 15 % en poids, basé sur le poids total de la couche de gel.

Les couches de gel conducteur résultantes qui conviennent à une utilisation dans la présente invention se présentent sous la forme d'une feuille ou d'un film souple et elles peuvent adhérer intimement à la peau. Par conséquent la résistance de contact avec la peau est faible. Il en résulte que l'agent ou le médicament ionique pénétre

effectivement dans la peau. En outre il est avantageux, du point de vue de l'application pratique, que le dispositif d'ionophorèse soit appliqué directement sur la zone visée de la peau, sans utiliser un quelconque moyen adhésif tel qu'une bande adhésive sensible à la pression.

Si la couche de gel de la seconde électrode est composée d'un gel adhésif comme il a été mentionné ci-dessus et la couche de gel de l'électrode active centrale, comme il a été indiqué sur la figure 1, est composée d'hydrogel non adhésif, tel qu'un gel d'agar, comme il sera indiqué ci-après, on peut également obtenir les avantages indiqués précédemment.

En particulier, lorsque l'on utilise en tant que matériau de base des couches de gel, les polysaccharides résineux naturels précités, tels que le karaya, on peut obtenir des couches de gel qui non seulement présentent une bonne conductivité du point de vue électrochimique mais qui ont également des propriétés de compatibilité ou d'adaptabilité désirables à l'égard de la peau. Ceci est dû à l'action tampon du pH (pH 4-5) ou à la propriéé de protection de la peau basée sur la structure naturelle de l'acide polymérique à degré élevé, aux caractéristiques remarquablement élevées de rétention d'eau et à la propriété d'adhérence à la peau modérée.

Lorsque l'on utilise le karaya en tant que polysaccharide précité, la composition du gel choisie est habituellement de 20 à 70 parties en poids de karaya et de 80 à 30 parties en poids d'un polyol, tel que la glycérine ou le propylène glycol (contenant de 0 à 50 % en poids d'eau basé sur le poids du polyol), suivant l'usage envisagé. Puisque le gel résultant présente des caractéristiques suffisantes de rétention d'eau, on peut ajouter à la couche de gel, avant l'usage, un agent ou un médicament ionique sous la forme d'une solution aqueuse. L'addition des électrolytes à la seconde électrode n'est pas exigée nécessairement puisque un gel composé de karaya présente par lui-même une conductivité suffisante.

Lorsque les couches de gel sont composées ou préparées, on doit tenir compte des mêmes considérations électrochimiques que dans le cas de la préparation d'un gel d'électrophorèse . En général la couche de gel est préparée de manière à fournir la mobilité des ions ou la conductivité désirée, suivant le type d'agent ou médicament ionique, la quantité administrée (dose requise), la durée d'application, la puissance de sortie de la batterie, la surface de contact avec la peau et d'autres facteurs.

On donnera ci-dessous quelqes exemples de préparation et de composition de couches de gel conducteur convenant à une utilisation dans le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention. Ces exemples seront donnés en référence aux couches de gel conducteur pour les secondes électrodes mais toutefois les couches de gel conducteur des premières électrodes peuvent être préparées de la même manière, sauf en ce que la totalité ou une partie des électrolytes tels que le chlorure de sodium est remplacée par l'agent ou le médicament ionique désiré. Cet agent ou médicament ionique désiré peut être incorporé dans la couche de gel au moment où cette couche est préparée ou juste avant que le dispositif d'ionophorèse soit effectivement appliqué sur la peau.

1. On prépare d'une manière conventionnelle trente grammes d'un alcool polyvinylique pulvérulent ayant un poids moléculaire moyen de 440.000 et une valeur de saponification d'environ 60 %. On ajoute à cet alcool polyvinylique pulvérulent quarante grammes d'une solution de NaCl à 10% dans de l'eau distillée, préchauffée à une température de 80°C, et trente grammes de glycérine. On mélange ensuite fortement ce mélange, on presse ensuite le mélange ainsi obtenu, à chaud, pendant environ vingt minutes, à une pression de 0,6 bar, dans une presse chauffante chauffée à une température de 80°C. On obtient ainsi une feuille flexible ayant une épaisseur de 3 mm. La feuille flexible ainsi obtenue présente des propriétés suffisantes d'adhérence sur la peau et une résistivité de 0,8 $k\omega.cm$.

2. On prépare, de la même manière que décrite ci-dessus, des couches de gel conducteur électriquement sous la forme d'une feuille flexible ayant les compositions suivantes :

Exemple A

Pyrrolidone polyvinylique (poids moléculaire moyen de 360.000; PVP-K90 fabriqué par GAF Corporation)	... 20 g
Solution de NaCl à 10% dans l'eau distillée	... 40 g
Glycérine	... 40 g

La feuille obtenue présente des propriétés d'adhérence à la peau suffisantes et une résistivité de 0,2 kω.cm.

Exemple B

Formal polyvinylique (poids moléculaire moyen de 1.600.000, degré de formalisation de 15%, et un degré de saponification de l'alcool polyvinylique de départ de 60 %)	... 15 g
5% NaCl dans l'eau distillée	... 70 g
Propylène glycol	... 15 g

La feuille obtenue présente des propriétés d'adhérence à la peau suffisantes et une résistivité de 1,0 kωcm.

Exemple C

Acétoacétal polyvinylique (poids moléculaire moyen de 440.000, degré d'acétalisation de 30%, degré d'acétalisation de départ del'alcool de 70%).	... 40 g
15% NaCl dans l'eau distillée	... 50 g
Ethylène glycol	... 10 g

La feuille obtenue présente des propriétés d'adhérence à la peau suffisantes et une résistivité de 0,75 kω.cm.

3. On mélange uniformément quarante grammes de polyacrylate de sodium ayant un poids moléculaire moyen allant de 12.000.000 à 13.000.000 (produit connu sous le nom de Acoflock A-130 fabriqué par la Société Mitsui Cyanamide Co.)

avec 30 g d'une solution de NaCl à 10% dans de l'eau distillée et 60 g de glycérine. On chauffe sous pression le mélange ainsi obtenu à une température de 80°C pendant 10 minutes afin de fournir une feuille flexible. La feuille ainsi préparée présente des propriétés d'adhérence à la peau modérée et une résistivité de 0,5 kω.cm, après avoir été laissée au repos pendant une journée.

4. On mélange uniformément trente grammes d'amide polyacrylique ayant un poids moléculaire moyen allant de 13.000.000 à 15.000.000 (produit connu sous le nom de Aco-flock N-100 fabriqué par Mitsui Cyanamide Co.) avec 50 g d'une solution de NaCl à 10% dans de l'eau distillée et 20 g de glycérine et on presse ensuite à chaud le mélange pour former une feuille de la même manière qu'indiqué précédemment. La résistivité de la feuille ainsi obtenue est de 0,9 kω.cm.

5. On mélange uniformément trente grammes de karaya avec trente grammes d'une solution de NaCl à 5% dans de l'eau distillée et 40 grammes de glycérine puis on presse le mélange à chaud pour former une feuille de la même manière qu'indiqué ci-dessus. La résistivité de la feuille obtenue est de 0,65 kω.cm.

En plus des substances polymériques hydrophiles données à titre d'exemples ci-dessus, on peut également utiliser d'autres substances polymériques hydrophiles connues telles que des matériaux appelés "biélectrodes".

De tels matériaux sont décrits par exemple dans les demandes de brevets japonais publiées Nos. 52-95895, 54-77489, 55-52742, 56-15728, 56-36939, et 56-36940; brevets japonais Nos. 48-28747, 50-27317, et 52-9946; brevets U.S. Nos. 3.490.440, 3.640.741, 3.665.064, 3.989.050, 3.998.215, 4.016.869, 4.066.078 et 4.125.110; brevet anglais N° 1.557.254; et demandes de brevets japonais Nos. 56-14936 et 56-46531. Des exemples typiques de ces matériaux sont le polyéthylène glycol, le carboxypolyméthylène, la méthylcellulose, l'alginate de sodium et les oxydes de polyéthylène.

Ainsi n'importe quelle substance polymérique hydrophile qui peut être ramollie et plastifiée avec de l'eau et/ou des polyols pour former des gels viscoélastiques, ayant de préférence des propriétés d'adhérence à l'égard de la peau, peut être utilisée en tant que matériau de base du gel des couches de gel conducteur du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention. Ces substances sont choisies généralement en prenant en considération leur compatiblité avec l'agent ou le médicament ionique devant être utilisé, la compatibilité avec la peau et la conductivité électrique. Ces couches de gel peuvent être jetées ou réutilisées.

Ainsi qu'il résulte clairement des exemples précités, on peut utiliser de grandes variétés de substances polymériques hydrophiles pour la formation des couches de gel conducteur convenant à une utilisation dans la présente invention, en ramollissant et plastifiant ces substances avec de l'eau et/ou des alcools. Il n'y a pas de limitation en ce qui concerne les matériaux de base spéciaux ou la composition particulière de ceux-ci. D'une manière générale la composition du gel est choisie parmi ceux contenant de 10 à 70 % en poids de substances polymériques hydrophiles, le reste étant constitué par de l'eau et/ou des polyols, afin d'obtenir la conservation de la forme désirée.

Bien que les couches de gel conducteur précitées présentent en elles-mêmes des propriétés suffisantes d'adhérence sur la peau, on peut également incorporer dans ces couches de gel, si on le désire, des adhésifs additionnels sensibles à la pression, tels que des adhésifs du type acrylique ou bien encore des adhésifs du type émulsion d'acétate de vinyle. Par ailleurs, lorsque l'on utilise des hydrogels non adhésifs tels que les gels d'agar, on peut employer des adhésifs pour la peau, tels que des bandes d'adhésifs sensibles à la pression disposées, par exemple, sur la partie circonférentielle externe du dispositif d'ionophorèse suivant l'invention, ainsi qu'il est illustré sur la figure 1.

Agent ou médicament ionique

On peut utiliser, dans le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention, divers types d'agents ou de médicaments pour autant qu'ils puissent être dissociés en ions dans l'eau ou les polyols. Des exemples d'agents ou médicaments ioniques pouvant être utilisés dans la présente invention sont l'iodure de potassium, l'hydrochlorure de procaïne, la méthacholine, diverses vitamines pour la peau telles que les vitamines B_1, B_6, B_6, et C, l'histamine, le salicylate de sodium, la déxaméthasone, l'épinéphrine, l'hydrocortisone, l'idoxuridine et les sels de l'acide undécylénique.

Batterie légère et sa tension de sortie

Le terme "batterie légère" utilisé présentement concerne des batteries suffisamment légères pour qu'elles n'entraînent pas la séparation du dispositif d'ionophorèse de la peau. D'une manière générale des batteries ayant un poids de 20 g ou inférieur et de préférence de 5 g ou inférieur tel que par exemple 0,2 g, sont utilisées dans la présente invention.

Des batteries pouvant être utilisées dans le dispositif suivant l'invention peuvent avoir n'importe quelle forme. Par exemple les batteries du type bouton, les batteries du type pièce de monnaie, les batteries en forme de feuille, les batteries en papier, les batteries en forme de barre ainsi que les microbatteries peuvent être utilisées. Les batteries du type bouton et les batteries du type feuille peuvent être de préférence utilisées du fait qu'elles sont petites ou souples.

Les valeurs du courant exigées pour l'ionophorèse sont généralement de 600 $\mu A/cm^2$ ou moins. Par conséquent, puisque la résistance de contact entre les électrodes et la peau va de plusieurs kiloohms à plusieurs douzaines de kiloohms, la tension de sortie de la batterie est généralement de 0,5 V à 10 V, bien qu'elle dépende des durées d'application et également de la surface de contact entre les électrodes et la peau du patient. Si cela est nécessaire, on peut disposer ou on peut stratifier les unes sur les autres deux ou plusieurs batteries dans le dispositif d'ionophorèse

suivant l'invention. En outre on peut également monter, dans le dispositif d'ionophorèse , si on le désire, un élément à courant constant et un élément luminescent pour indiquer le passage du courant. Par exemple des circuits à courant constant connus, contenant des transistors et des résistances, peuvent être réalisés sous la forme d'une petite puce compacte et ils peuvent être montés, par exemple, sur une batterie du type bouton, de manière à maintenir le courant constant.

En outre n'importe quel moyen connu d'échange de polarité pour changer librement la polarité (c'est-à-dire les pôles positif et négatif) de l'électrode, suivant la polarité de l'agent ou du médicament ionique, peut être monté dans le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention.

On donnera maintenant quelques exemples illustratifs d'application de l'invention mais il doit être bien entendu que cette dernière n'est nullement limitée à ces exemples particuliers.

Exemple 1

On forme un dispositif d'ionophorèse tel qu'illustré sur les figures 1 à 3. Les couches de gel viscoélastique conducteur de l'électricité ont une épaisseur de 1,5 mm et une surface de 48 cm^2 et elles comprennent 20% en poids de l'amide polyacrylique mentionné ci-dessus, 30% en poids d'eau distillée et 40% en poids de glycérine. La couche de gel de la première électrode contient en outre 5% en poids de salicylate de sodium. La couche de gel de la seconde électrode 3 qui a une surface de 56 cm^2 contient en outre 3% en poids de chlorure de sodium.

Les couches 5 et 7 d'élément conducteur répartiteur de courant sont constituées d'une feuille d'aluminium. Les pôles négatifs de deux batteries 8 du type bouton (fabriquées par Matshushita Electric Ind. Co., Ltd. du type BR1225, Li/(CF)n; 0,85 g), qui délivrent chacune une tension de sortie de 3 volts, sont connectés directement, en série, à la première électrode 2. Les pôles positifs sont connectés à la seconde électrode 3. La totalité de cet ensemble est ensuite recouverte d'un film de polyéthylène 10 par un pro-

cédé de scellement à chaud, afin de former un dispositif d'ionophorèse . L'impédance de contact avec la peau du dispositif d'ionophorèse résultant est de plusieurs kiloohms.

Le dispositif d'ionophorèse ainsi préparé est ensuite appliqué pendant deux heures sur la peau d'un patient. La quantité injectée de l'anion d'acide salicylique est d'environ 8 mg (c'est-à-dire environ 40% de la quantité théorique) . Cette quantité est environ de trois à dix fois celle d'un cataplasme ordinaire contenant du salicylate de méthyle en tant que constituant principal.

Le dispositif d'ionophorèse de cet exemple peut être utilisé en tant qu'agent analgésique et antiphlogistique. Cependant puisque la fonction de vasodilatation à effet de galvanisation est également assumée, il convient de noter que le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention présente des effets de synergie remarquables dans le cas de troubles tels que neuralgies, arthralgies et arthralgies rhumatoïdes. Le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention peut être également utilisé pour soigner divers troubles de la peau et pour injecter divers agents nutritifs de la peau et cosmétiques y compris diverses vitamines pour la peau.

Le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention, qui comporte une première électrode séparée d'une seconde électrode, ainsi qu'il est représenté sur la figure 6, peut être avantageusement utilisé pour soigner des troubles de la peau tels que le trichophytosis sur la plante des pieds.

Exemple 2

Cet exemple illustre l'application d'un dispositif d'ionophorèse tel qu'illustré sur les figures 1 à 3. On utilise des couches de gel conduteur 4 et 6 ayant les compositions suivantes (les pourcentages étant indiqués en poids):

	Couche de gel 4	Couche de gel 6
Glycérine	50	60 (contenant 2% de NaCl)
Karaya	45	40
Eau	5	5 (saturée en NaCl)

L'épaisseur des couches de gel est de 1,5 mm et les surfaces des couches de gel 4 et 6 sont respectivement de $6cm^2$ et $12cm^2$.

Les couches 3 et 7 d'élément conducteur et répartiteur de courant sont réalisées par un film de caoutchouc conducteur contenant du carbone. Le pôle négatif de la batterie 8 du type bouton (Matshushita; BR1225), ayant une tension de sortie de 3 V, est connecté directement à la première électrode 2 tandis que le pôle positif est relié à la seconde électrode 3 par l'intermédiaire d'un fil conducteur 9. La totalité de cet ensemble est ensuite recouverte d'un film de polyéthylène 10 par un procédé de scellement à chaud pour former un dispositif d'ionophorèse 1.

Le dispositif d'ionophorèse ainsi préparé est appliqué sur la peau du visage d'un patient. Avant l'application on imprègne la couche 4 de gel conducteur d'environ 0,2ml d'une solution aqueuse à 10% d'ascorbate de sodium (stocké dans une ampoule) puis on applique le dispositif d'ionophorèse sur la peau affectée.

La concentration en vitamine C dans le tissu de la peau est d'environ 10 micromoles/g après une application d'une heure, pour un courant de 50 A. Cette concentration est remarquablement plus élevée que les résultats donnés dans l'article de Katsu Takenouchi, et al., Vitamines, 28, 501 (1963).

	micromole/g
Tissu de la peau normal	0,057
Une heure après vénoclyse de 5 g de vitamine C	0,400
Concentration effective pour empêcher totalement la formation de mélanine (in vitro).	0,500

Ainsi qu'il est bien connu dans la technique, la vitamine C (acide ascorbique) ou ses dérivés tels que l'ascorbate de sodium sont efficaces pour traiter des chromatodermatoses telles que taches en forme de papillon, lentigos, diverses mélanoses. Cependant, comme il a été mentionné précédemment, les dispositifs d'ionophorèse n'ont pas été

vulgarisés à cause de leur application peu commode bien qu'il soit connu que l'ionophorèse est un procédé très efficace pour traiter des chromatodermatoses et affections similaires. Au contraire le dispositif d'ionophorèse suivant l'invention peut être utilisé très efficacement et avantageusement pour traiter diverses affections de la peau et pour injecter divers agents nutritifs cosmétiques de la peau par une opération très simple. Ceci constitue un progrès considérable dans ce domaine.

Lorsque le dispositif d'ionophorèse est appliqué au visage, la vitamine C (c'est-à-dire l'anion d'acide ascorbique) est injectée dans le tissu épidermique et la couche supérieure de la peau réelle avec une concentration extrêmement élevée d'environ 10 micromoles ou davantage par gramme de tissu, pour une application d'une ou deux heures, avec un courant d'environ 10 à 30 μ A/cm^2. La concentration précitée est conservée dans le tissu pendant une longue période de temps et elle est efficace pour empêcher les formations de mélanine en mélanocytes.

REVENDICATIONS

1- Dispositif d'ionophorèse caractérisé en ce qu'il comprend :

(a) une première électrode conductrice (2) consistant essentiellement en une couche (4) d'un gel conducteur contenant ou capable de contenir un agent ionique et une couche (5) formant un élément conducteur répartiteur de courant, les deux couches(4,5) étant stratifiées et étant solidaires l'une de l'autre;

(b) une seconde électrode conductrice (3) consistant essentiellement en une couche(6) d'un gel conducteur et une couche (7) d'un élément conducteur répartiteur de courant, ces deux couches (6,7) étant stratifiées et solidaires l'une de l'autre; et

(c) une batterie(8) de faible poids à laquelle sont connectées électriquement les première et seconde électrodes (2,3) si bien qu'un circuit fermé est établi lorsque les deux électrodes sont appliquées sur la peau d'un patient.

2.- Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'une au moins des couches de gel (4, 6) est composée d'un film ou d'une feuile flexible ayant des propriétés d'adhérence, à l'égard de la peau, suffisantes pour que le dispositif adhère fermement à la peau et pour permettre également le passage de courants homogènes.

3.- Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les couches de gel (4, 6) sont composées de films ou feuilles flexibles ayant à la fois des propriétés de conservation de leur forme et d'adhérence à la peau.

4.- Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en que la couche de gel (4, 6) est composée d'une résine hydrophile naturelle ou synthétique qui est ramollie et plastifiée avec de l'eau, un polyol ou un mélange de ceux-ci.

5.- Dispositif suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la résine est choisie dans le groupe comprenant les polysaccharides résineux naturels , les résines vinyliques et les résines acryliques.

6.- Dispositif suivant la revendication 5, caractérisé en ce que les polysaccharides sont constituées par le karaya, la gomme tragacanthe et la gomme xanthane

7.- Dispositif suivant la revendication 5, caractérisé en ce que les résines vinyliques sont constituées par l'alcool polyvinylique partiellement saponifié, le formal polyvinylique, l'éther méthylique polyvinylique et leurs copolymères, le pyrrolidone polyvinylique et le méthacrylate polyvinylique

8.- Dispositif suivant la revendication 5, caractérisé en ce que les résines acryliques sont constituées par l'acide polyacrylique et les sels de sodium de celui-ci, l'amide polyacrylique et les produits d'hydrolyse partielle de celui-ci, les produits partiellement saponifiés des esters de l'acide polyacrylique et les copolymères (acide acrylique-arylamide)

9.- Dispositif suivant la revendication 4,caractérisé en ce que l'alcool est choisi dans le groupe comprenant l'éthylène glycol, le propylène glycol et la glycérine.

10.- Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la batterie (8) est fixée sur l'une au moins des première et seconde électrodes (2, 3).

11.- Dispositif suivant la revendication 10,caractérisé en ce que la batterie (8) a un poids de 20 g au plus.

12.- Dispositif suivant la revendication 10, caractérisé en ce que la batterie est choisie dans le groupe comprenant les batteries du type bouton, pièce de monnaie, feuille, papier, barre et les microbatteries.

13.- Dispositif suivant la revendication 10,caractérisé en ce que la tension de sortie de la batterie est de 0,5 V à 10 V.

14.- Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que les première et seconde électrodes sont combinées l'une avec l'autre en les stratifiant d'une manière intégrale avec une feuille ou un film de revêtement non conducteur (10).

15.- Dispositif suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'agent ionique est choisi dans le groupe comprenant l'iodure de potassium, l'hydrochlorure de procaïne, la méthacholine, des vitamines pour la peau ,l'histamine, le salicylate de sodium, la déxaméthasone, l'épinéphrine, l'hydrocortisone, l'idoxuridine et les sels de l'acide undécylénique.

16.- Dispositif suivant la revendication 15, caractérisé en ce que les vitamines pour la peau sont les vitamines B_1, B_6, B_6, et C ou bien leurs sels.

Fig. 1

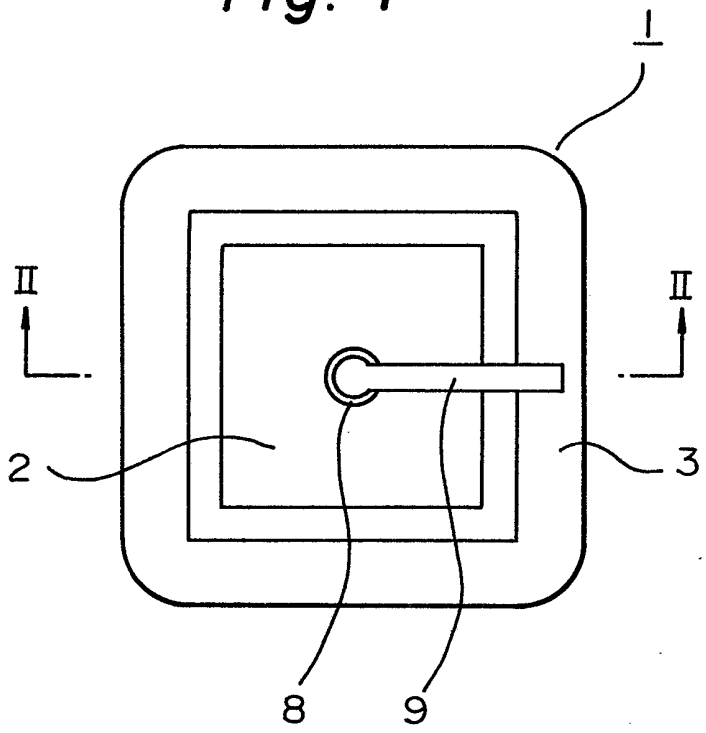

Fig. 2

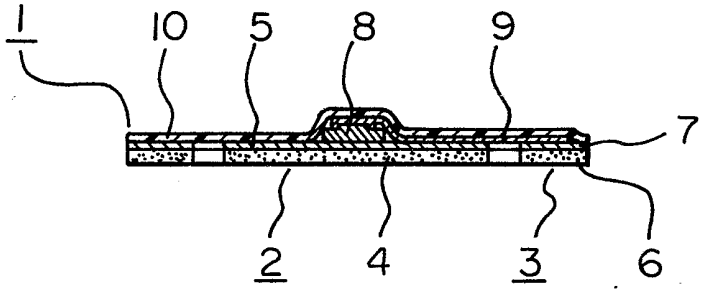

Fig. 3

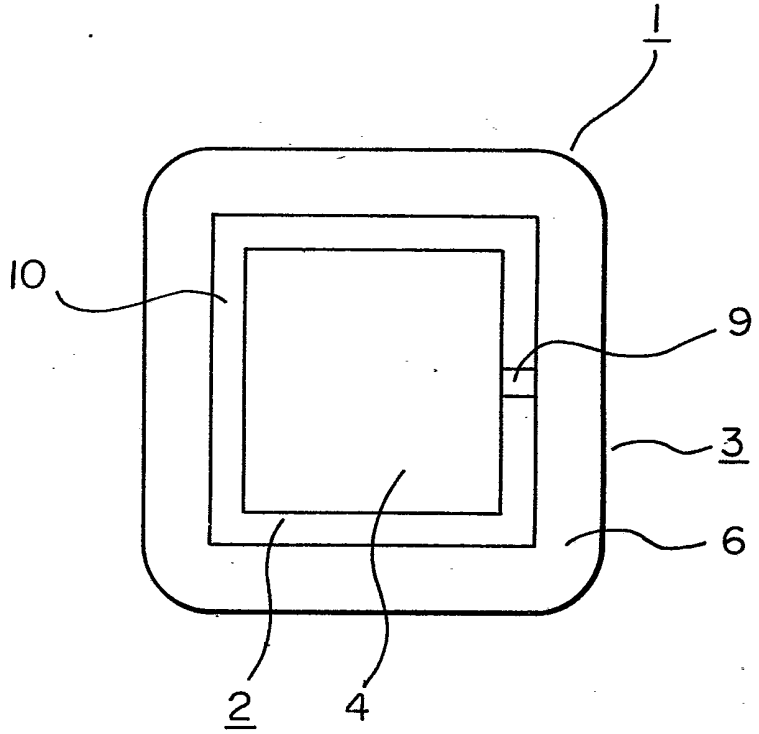

Fig. 4

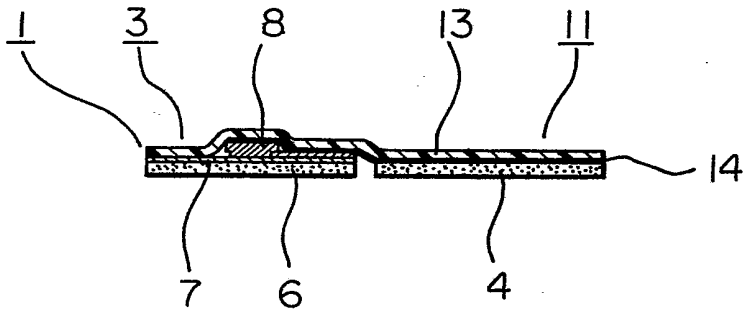

Fig. 5

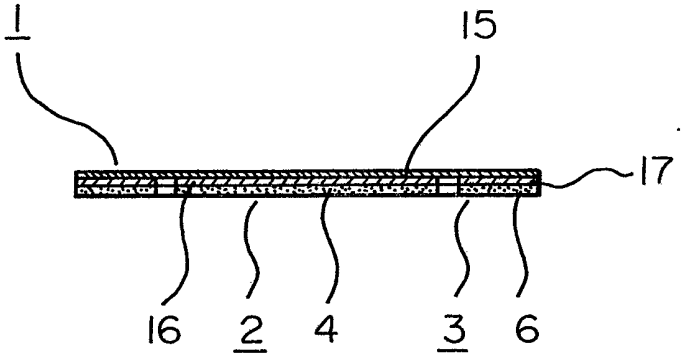

Fig. 6

