



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 657 056 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 M 37/00**Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein**

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 6594/83

②② Date de dépôt: 09.12.1983

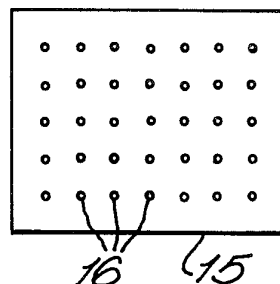
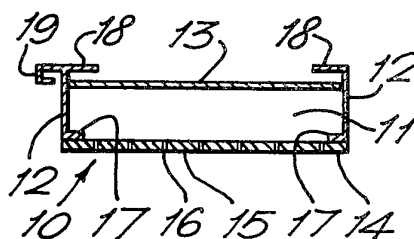
③③ Priorité(s): 13.12.1982 IE 2962/82

②④ Brevet délivré le: 15.08.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.08.1986⑦③ Titulaire(s):
Elan Corporation P.L.C., Athlone/Westmeath
(IE)⑦② Inventeur(s):
Panoz, Donald Eugene, Athlone/Westmeath (IE)⑦④ Mandataire:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

⑤④ Dispositif pour l'administration transdermique d'un médicament à un patient.

⑤⑦ Le dispositif comprend un réservoir (11) pour le médicament à administrer dans un excipient approprié et des moyens (15, 16) associés au réservoir (11) pour assurer une administration à vitesse prédéterminée du médicament à la peau. Le réservoir (11) peut, notamment, comprendre une plaque mobile (13) à la façon d'un piston par l'application d'une pression externe assurant une sortie constante d'onguent du dispositif en direction de la peau par l'intermédiaire d'une membrane (14) de transfert microporeuse.



REVENDECATIONS

1. Dispositif pour l'administration transdermique d'un médicament à un patient, comprenant un réservoir (11) pour le médicament à partir duquel le médicament est fourni à la peau à une vitesse prédéterminée et un élément de support (21) pour le réservoir (11) précité, caractérisé en ce qu'il y a des moyens associés au réservoir (11) qui comprennent une membrane ou une plaque (15) perméable au médicament qui transportent le médicament en direction de la peau, et en ce que le dispositif (10) comprend un moyen (19, 20) pour fixer amoviblement le réservoir (11) audit élément de support (21), ledit élément de support (21) pouvant coopérer avec une face (13) du réservoir, éloignée de la face (14, 15) du réservoir (11) qui est proximale de la peau en cours d'utilisation, ledit élément de support (21), en cours d'utilisation, enveloppant sensiblement et étant détachable de la partie du corps sur laquelle on applique le dispositif.
2. Dispositif suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le réservoir (11) comprend un réceptacle (12, 13) pour le médicament, le réceptacle comprenant la plaque ou membrane (15), ladite plaque ou membrane (15) étant traversée par une multiplicité de micropores (16), ou étant, en alternative, perméable au médicament de manière inhérente.
3. Dispositif suivant l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est mélangé à un onguent ou à une pommade, à une crème ou à un excipient analogue à une gelée.
4. Dispositif suivant les revendications 2 et 3, caractérisé en ce que le réservoir (11) comprend une plaque (13) mobile dans ce réservoir à la manière d'un piston, par l'application d'une pression externe à cette plaque, assurant, en cours d'utilisation, une sortie constante d'onguent ou de pommade à partir du réservoir (11) en direction de la peau, à travers la membrane de transfert de médicament (15).
5. Dispositif suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le moyen pour appliquer une pression externe à la plaque mobile (13) est constitué par un ressort (24) associé à l'élément de support (21) et en ce que le ressort est un ressort à lame (24) possédant une face (25) en contact avec la plaque mobile (13).
6. Dispositif suivant la revendication 2, caractérisé en ce que le médicament est incorporé à un bloc de polymère moulé à un collagène ou un caoutchouc siliconé, à un bloc de cire, notamment une cire d'abeille, une paraffine ou une cire de carnauba, ou à un bloc de polymère/cire, qui est reçu dans le réservoir ou qui, en alternative, constitue ledit réservoir.
7. Dispositif suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le bloc moulé (34) et la membrane de transfert de médicament (36) sont formés sous la forme d'une unité (34, 36) destinée à être reçue dans un réceptacle coopérant (31, 32, 33) qui est imperméable au médicament, ladite unité (34, 36) étant de préférence du type à enclenchement dans ledit réceptacle (31, 32, 33).
8. Dispositif suivant l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le médicament est chargé sur une pièce d'une matière polymère expansée, inorganique ou organique, un caoutchouc expansé ou une matière plastique expansée.
9. Dispositif suivant l'une des revendications 2 à 8, caractérisé en ce que la membrane de transfert de médicament est une membrane de réglage du débit (34) en polyéthylène ou en un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle.
10. Dispositif suivant l'une des revendications 1, 2 et 6 à 9, caractérisé en ce que le réservoir (41) est adapté à être reçu dans un réceptacle (46) qui fait partie intégrante de l'élément de support (47), ledit réservoir (41) et ledit réceptacle (46) étant éventuellement pourvus des composants coopérants respectifs d'un mécanisme de blocage.
11. Dispositif suivant l'une des revendications 1, 2 et 6 à 9, caractérisé en ce que le réservoir (61) ou un réceptacle associé au réservoir précité est pourvu d'une couche d'adhésif (64) sur une face (62) éloignée de la membrane de transfert de médicament (63) en vue de son attachement direct à l'élément de support.
12. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la membrane de transfert de médicament comporte en incorporation une quantité prédéterminée d'un rubéfiant ou d'une embrocation comme du camphre ou du menthol.
13. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le dispositif est assujéti à l'endroit d'application par un mécanisme de fixation qui fait partie intégrante de l'élément de support, ledit élément de support (21) comprenant, de préférence, une paire de bandelettes (22) et le mécanisme de fixation comprenant un agencement à boucle ou un système de crochets et de boucles qui coopèrent (23).
14. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'élément de support est constitué par une montre (51) ou un bracelet dont la face arrière (50) est pourvue d'une partie creuse ou, en alternative, d'un socquet délimité par une paroi périphérique dressée, constituant un réceptacle (52) pour le réservoir à médicament.
15. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'élément de support est un genre de manchette ou bandeau élastique comportant une isolation pour conserver la température corporelle.
16. Dispositif suivant l'une des revendications 2 à 15, caractérisé en ce que la membrane de transfert de médicament possède une surface qui varie de 9 à 25 cm².
17. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le médicament est associé dans le réservoir à un véhicule ou support pharmaceutiquement compatible.
18. Dispositif suivant la revendication 17, caractérisé en ce que le médicament est supporté par le véhicule ou le support dans son état pur ou en mélange à un ou plusieurs agents qui facilitent son association au véhicule ou support ou sa libération à la surface de la peau.
19. Dispositif suivant l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le médicament est constitué par de la nitroglycérine, du dinitrate d'isosorbide, du monostéarate d'isosorbide, de la clonidine, de la méthadone, de la scopolamine, plus particulièrement de la nitroglycérine.
20. Dispositif suivant l'une des revendications 2 à 5, caractérisé en ce que le médicament est constitué de nitroglycérine en une concentration de 2% en poids dans une base de lanoline-vaseline blanche.

La présente invention concerne un dispositif pour l'administration transdermique d'un médicament à un patient selon le préambule de la revendication 1.

Les avantages de l'administration de certains médicaments par voie transdermique sont bien connus et évitent, entre autres, une désactivation du médicament par des enzymes digestives ou un métabolisme hépatique de première passe. Cependant, ces avantages sont également caractéristiques de l'administration de médicaments par des voies parentérales, comme l'injection intramusculaire ou la perfusion intraveineuse.

Jusqu'à une époque relativement récente — environ 1980 — seule l'administration parentérale offrait un réglage précis du débit d'entrée du médicament dans la circulation sanguine et alors seulement qu'on la surveillait étroitement.

On a à présent mis au point un certain nombre de dispositifs transdermiques, essentiellement constitués d'emplâtres transdermiques ou cutanés. Certains de ces dispositifs transdermiques comprennent une membrane de réglage du débit entre un réservoir à médicament et la surface de la peau. La membrane de réglage du débit limite la quantité de médicament administrée par unité de surface de peau, de manière telle que le dispositif et non la peau prédomine dans le réglage de la vitesse de pénétration du médicament dans la surface de la peau et, par conséquent, dans la circulation systémique.

L'un des premiers produits d'administration transdermique à vitesse réglée fut une forme transdermique de scopolamine, indiquée pour la prévention des nausées et des vomissements provoqués par le mouvement et que l'on appelle scopolamine pour système thérapeutique transdermique (scopolamine-STT). Ce produit, qui est fabriqué par la société Alza Corporation, Californie, U.S.A., est décrit dans un article par Shaw, J. et Urquhart J. intitulé «Programmed, systemic drug delivery by the transdermal route» TIPS — April 1980 à page 208, fait également l'objet d'un article par Price et coll. dans *Clinical Therapeutics* Vol. 2, N° 4, 1979.

Le système scopolamine-STT fonctionne en permettant au médicament qui est fortement concentré dans un petit réservoir de diffuser à travers une membrane de réglage du débit dense ou microporeuse. La force d'entraînement de ce système, le gradient de concentration du médicament à travers la membrane, est établi par la différence entre la concentration de médicament dans le réservoir et celle à l'extérieur de la membrane. La vitesse de libération du médicament est déterminée par les propriétés de la membrane et la différence de la concentration en médicament à travers la membrane.

On connaît à présent un certain nombre d'emplâtres à la nitroglycérine transdermique mis sur le marché américain et ceux-ci sont indiqués pour la prévention et le traitement de l'angine de poitrine due à des troubles des artères coronaires. Bien qu'il y ait des différences de composition, le mécanisme d'administration du médicament et l'aspect parmi les dispositifs à nitroglycérine transdermiques couramment disponibles semblent tous être fonctionnellement similaires. Le système Transderm-Nitro vendu par Ciba Pharmaceutical Company est le seul produit avec une membrane externe de réglage de la vitesse. Le système Nitro-Dur fabriqué par la société Key Pharmaceuticals, Inc. comprend une matrice de diffusion dans laquelle des molécules de nitroglycérine se trouvent en équilibre entre des cristaux de lactose et une phase liquide. Lorsque l'on applique la matrice sur la peau, les molécules de nitroglycérine migrent par diffusion dans la peau, assurant ainsi un flux constant de médicament dans le système circulatoire (voir *American Pharmacy* Vol. NS22 N° 2, February 1982/85).

Tous les dispositifs transdermiques courants sont assujettis à la peau par une couche d'adhésif. Dans le cas des emplâtres à la nitroglycérine transdermiques susmentionnés, il est recommandé d'appliquer les emplâtres sur une région du corps dépourvue de poils, comme le bras supérieur ou la poitrine. Le rasage d'une région appropriée à l'application de l'emplâtre peut être nécessaire. Cependant, le rasage peut entraîner une irritation locale de la peau et modifier les caractéristiques de perméabilité des produits. Tous les produits transdermiques couramment disponibles sont approuvés pour l'administration une fois par jour et il est recommandé de faire varier quotidiennement les endroits d'application.

Il faut bien comprendre que l'application et l'enlèvement répétés de tampons de ce genre, impliquant l'intervention d'une couche d'adhésif d'assujettissement, peuvent entraîner une sensibilisation et une irritation de la peau à cause d'un usage prolongé. Il est également bien évident que douleur et inconfort sont associés à l'enlèvement des emplâtres.

La littérature fournie avec les dispositifs transdermiques couramment disponibles indique que les patients peuvent se baigner ou se doucher tout en portant les produits. Cependant, un dispositif transdermique qui serait facile à enlever au moment de prendre un bain ou une douche serait bien plus souhaitable.

La présente invention a donc pour objet un dispositif transdermique qui obvie aux désavantages susmentionnés des dispositifs transdermiques connus et qui est commode à utiliser, facile à enlever lorsque l'on veut entreprendre des fonctions comme se baigner ou se doucher, qui est acceptable du point de vue cosmétique et qui garantit un certain degré d'intimité à l'utilisateur.

La présente invention a donc plus précisément pour objet un dispositif pour l'administration transdermique à un patient d'un médicament du genre précité qui comporte les caractéristiques définies par la revendication 1.

Telle qu'on l'utilise dans le présent mémoire, l'expression «surface de contact cutanée» en relation avec le réservoir désigne la surface du réservoir en contact direct avec la peau, pour autant qu'elle soit présente, ou bien la surface du réservoir à partir de laquelle le médicament quitte le réservoir au cours de l'administration transdermique du médicament en question.

Le dispositif suivant la présente invention convient à l'administration de n'importe quel médicament qui, lorsqu'il est appliqué à une zone de peau intacte convenable pour le médecin et le patient, peut provoquer un effet thérapeutique systémique adéquat. Le dispositif suivant la présente invention est d'application générale pour l'obtention d'un effet thérapeutique constant auquel la peau est perméable et qui manifeste un degré élevé de métabolisme hépatique. Le dispositif est particulièrement applicable aux médicaments puissants à indices thérapeutiques étroits, à courte demi-vie ou lorsque se posent des problèmes gastro-intestinaux.

Le dispositif convient particulièrement à l'administration transdermique à durée soutenue de doses efficaces de nitroglycérine, de dinitrate d'isosorbide ou de monostéarate d'isosorbide au cours du traitement prophylactique de l'angine de poitrine. Le dispositif est spécialement approprié à l'administration transdermique de clonidine pour le traitement de l'hypertension, de méthadone pour le traitement d'un abus de médicament et de scopolamine pour le traitement des maladies du voyage. Le traitement est de préférence associé, dans le réservoir, à un véhicule ou à un excipient pharmaceutiquement compatible. Le médicament peut être supporté par l'excipient ou le véhicule précité à l'état pur ou en mélange à un ou plusieurs agents qui facilitent son association avec le véhicule ou l'excipient précité ou sa libération à la surface de la peau.

Le médicament peut être supporté par un excipient du type gelée, crème ou onguent convenable.

Une forme appropriée des dispositifs d'administration transdermique de nitroglycérine suivant la présente invention en est une conformément à laquelle le réservoir est rempli de crème ou d'onguent Nitro-Bid (nitroglycérine 2%) (Nitro-Bid est une marque de fabrique) et le moyen pour assurer la fourniture d'onguent à la nitroglycérine à un débit prédéterminé comprend une plaque mobile à la manière d'un piston dans le réservoir en y appliquant une pression externe, ce qui se traduit par la sortie constante d'onguent du dispositif vers la peau utilisée, par l'intermédiaire d'une plaque ou d'une membrane microporeuse constituant la surface du réservoir en contact avec la peau.

De préférence, le moyen pour appliquer une pression externe à la plaque mobile comprend un ressort associé à l'élément de support. Le ressort est, de la manière la plus appropriée, un ressort à lamelle possédant une face qui est en contact avec la plaque mobile. On peut également utiliser un ressort hélicoïdal ou tout autre mécanisme qui exerce une pression contre la plaque mobile comme des mousses en matières plastiques ou en caoutchouc.

Un autre mode approprié d'administration d'un médicament utilisant le dispositif suivant la présente invention consiste à incorporer le médicament à un bloc de polymère, de cire ou de polymère/cire moulé que reçoit le réservoir ou que l'on peut, en alternative, disposer de façon à effectivement constituer le réservoir. Le polymère ou la cire est n'importe quel polymère ou cire compatible convenable ou n'importe quel mélange compatible convenable de ce polymère et de cette cire qui peuvent agir comme véhicule et assurer une libération soutenue du médicament utilisé. Conviennent particulièrement bien des polymères qui sont des polymères à faible poids spécifique auxquels le médicament peut être incorporé au cours du processus de moulage. Les cires appropriées comprennent la cire d'abeille, la Castorwax (Castorwax est une marque de fabrique), la paraffine et les cires de carnauba ou, en fait, n'importe quelle cire classiquement utilisée dans l'industrie des cosmétiques.

A titre d'exemples de polymères que l'on peut mettre en œuvre, par exemple dans le cas de la nitroglycérine, on peut citer des caoutchoucs siliconés, tels que l'élastomère de qualité propre Dow Corning MDX-4-4210 (Dow Corning est une marque de fabrique) et l'élasto-

mère de qualité médicale Silastic 382 (Silastic est une marque de fabrication). Le collagène convient également comme support-véhicule polymère convenable pour la nitroglycérine dans des dispositifs transdermiques suivant la présente invention. La nitroglycérine est uniformément dispersée à travers le polymère et les molécules de nitroglycérine migrent par diffusion à travers la membrane microporeuse et, par conséquent, à travers la peau lorsqu'on les applique sur cette dernière.

D'autres formes appropriées de nitroglycérine à utiliser dans le dispositif suivant la présente invention sont la nitroglycérine sur du lactose dans un fluide siliconé visqueux ou dans un gel de polymère inorganique ou organique.

Le médicament peut également être chargé sur une pièce de matière plastique expansée ou de caoutchouc expansé ou, en fait, n'importe quelle matière polymère expansée inorganique ou organique.

La membrane microporeuse peut être une membrane de réglage du débit. Une telle membrane de réglage du débit convenable à utiliser avec la nitroglycérine, lorsque la nitroglycérine sous forme pure diffuse du réservoir dans la surface cutanée, est un copolymère d'éthylène et d'acétate d'éthyle qui est perméable à la nitroglycérine. Une autre matière plastique perméable à la nitroglycérine appropriée à utiliser à titre de membrane de transfert de médicament est constituée de polyéthylène.

La membrane peut être constituée de n'importe quelle matière plastique appropriée ou de n'importe quel tissu inorganique ou organique, tissé ou non tissé, perméable à la nitroglycérine, ou de n'importe quelle matière qui n'est pas une matière plastique, comme une feuille d'aluminium qui possède un système de micropores uniformément répartis à travers sa surface, qui permettent le transfert de la nitroglycérine à la surface cutanée.

Dans le cas de membranes qui ne sont pas perméables à un médicament donné, comme une feuille d'aluminium ou le Téflon (Téflon est une marque de fabrication) dans le cas de la nitroglycérine, des micropores peuvent être formés dans la membrane par forage au laser ou au cours de la fabrication de la membrane par l'intermédiaire de n'importe quelle technique de moulage appropriée. Dans le présent mémoire, «Téflon» se rapporte au polymère fluorocarboné qu'est le tétrafluoréthylène (TFE) ou à l'éthylène-propylène fluoré (FEP).

La matière de la membrane doit, bien évidemment, être inerte et hypoallergénique.

Le réservoir lui-même est de préférence construit en une matière imperméable à la substance médicamenteuse. Cependant, le réservoir peut être constitué d'une matière perméable à la substance médicamenteuse, auquel cas les parties du réservoir, à travers lesquelles il faut empêcher la migration du médicament, doivent être logées dans ou revêtues d'une matière imperméable au médicament, comme une feuille d'aluminium ou du Téflon dans le cas de la nitroglycérine. Le réservoir peut soit faire partie intégrante de l'élément de support, soit être une unité séparée adaptée à s'engager dans l'élément de support en question. Le médicament, lorsqu'il est incorporé à un bloc de polymère solide tel que décrit plus haut, peut être façonné de façon que la membrane de transfert de médicament y soit assujettie de manière intégrante et être adapté à sa réception dans le réservoir approprié. Comme on l'a décrit plus haut, étant donné que le médicament est incorporé au bloc, celui-ci peut être considéré comme constituant effectivement le réservoir. Cependant, en place, afin d'empêcher la migration du médicament dans des directions autres qu'à travers la plaque ou membrane de transfert du médicament, il est nécessaire d'enfermer le bloc dans un réceptacle imperméable au médicament, auquel cas le bloc et le réceptacle forment le réservoir. Lorsque l'on utilise un médicament sous cette forme, le médicament et la membrane de transfert de médicament assujettie sont vendus, de manière idéale, sous la forme d'une unité enfermée dans une enveloppe imperméable au médicament, comme une feuille d'aluminium dans le cas de la nitroglycérine, de manière à réduire les coûts de fabrication.

L'unité sera déballée avant son emploi et introduite dans le réservoir approprié qui peut constituer un achat unique et servir aussi longtemps que la thérapie est nécessaire. Les instructions peuvent être fournies avec l'unité pour s'assurer que les personnes qui manipulent l'unité enlèvent toute substance médicamenteuse avec laquelle elles ont pu être en contact. Le réservoir doit être, de manière appropriée, réalisé en une matière plastique imperméable au médicament, à poids spécifique élevé, en étain ou en aluminium dans le cas d'un dispositif transdermique pour nitroglycérine. L'unité doit de préférence être du type à enclenchement dans le réceptacle ou réservoir proprement dit.

Un autre type d'unité auquel la portée de la présente invention s'étend également est constitué par un réservoir contenant le médicament et possédant une membrane de transfert de médicament qui y est assujettie, le réservoir étant adapté à la réception dans un réceptacle formant partie intégrante avec l'élément de support, le réservoir et le réceptacle étant pourvus des constituants coopérants respectifs d'un mécanisme de blocage approprié.

Le réceptacle peut être réalisé de manière appropriée en aluminium, en acier inoxydable ou en une matière plastique convenable avec, au besoin, une garniture imperméable au médicament. En alternative, l'unité peut être fournie avec une couche d'adhésif sur sa face éloignée de la membrane de transfert de médicament en vue de son assujettissement direct à l'élément de support.

Une quantité prédéterminée d'une embrocation ou d'un rubéfiant, comme le camphre ou le menthol, ou de toute autre embrocation sous forme de spécialité pharmaceutique, peut être incorporée à la membrane de transfert de médicament. L'embrocation entraînera une vasodilatation périphérique et par conséquent un flux sanguin cutané accru, entraînant une plus forte absorption de médicament.

L'emploi d'une embrocation s'effectue avantageusement dans le cas de la nitroglycérine, étant donné que le dispositif suivant la présente invention sera appliqué à un membre, en particulier la cheville, le poignet, l'avant-bras ou le bras supérieur, étant donné que l'élément de support doit sensiblement envelopper la partie du corps sur laquelle on applique le dispositif. Des études ont révélé que l'absorption transdermique la plus efficace de nitroglycérine s'opère à travers le front. Cependant, l'absorption à travers le front entraîne également l'apparition la plus élevée d'effets secondaires, comme des maux de tête et des brûlures à l'endroit d'application (voir Hansen et coll., «Heart and Lung», juillet-août 1979, Vol. 8, N° 4, à la page 716).

L'endroit d'application favori compatible avec une bonne absorption et des effets secondaires minimaux est la poitrine. Cependant, d'autres études relatives à l'absorption percutanée de la nitroglycérine chez des singes rhésus par Noonan et Webster ont montré que l'absorption à travers la poitrine, les bras et les cuisses, dans le cas de doses équivalentes appliquées sur des surfaces de 2 cm², n'entraîne pas de valeurs d'absorption statistiquement différentes (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 69, N° 3, mars 1980).

Pour améliorer l'absorption initiale à travers les membres en utilisant le dispositif suivant la présente invention, on incorpore de préférence une embrocation appropriée à la membrane de transfert de médicament.

Le dispositif est de préférence assujéti à l'endroit d'application par un mécanisme de fixation qui fait partie intégrante de l'élément de support. L'élément de support comprend, de préférence, une paire de bandelettes et le mécanisme de fixation peut être un mécanisme à boucle classique ou, plus particulièrement, un système à crochets et boucles qui coopèrent, vendu sous la marque de fabrication Velcro.

Cependant, il n'est pas nécessaire que le dispositif enveloppe complètement l'endroit d'application. Pour autant que le dispositif enveloppe sensiblement et assure un contact permanent entre la membrane de transfert de médicament et la peau en cours d'emploi, ainsi que le maintien de taux sanguins thérapeutiques du médicament, il est bien évident que les objectifs de la présente invention sont satisfaits. Par conséquent, l'élément de support peut prendre la

forme d'une bande modifiée de la façon appropriée, comme nécessaire pour supporter le réceptacle ou réservoir portant le médicament, pouvant être bridée de façon à assurer une adaptation serrée et permanente à l'endroit d'application, ou bien cet élément de support peut prendre la forme d'une bande élastique. De telles bandes entrent dans le cadre de la présente invention, étant donné qu'elles peuvent être aisément retirées de l'endroit d'application selon les besoins par l'utilisateur. L'élément de support adopte de manière appropriée la forme d'une manchette élastique, comme celle d'un bandeau porté par les joueurs de tennis et les joueurs de squash. La bande est également isolée de manière appropriée de façon à conserver la température corporelle.

Il faut comprendre qu'un patient peut concurremment porter plus d'un dispositif suivant la présente invention pour obtenir un effet thérapeutique adéquat ou souhaité. Par exemple, le patient pourrait porter un dispositif à chaque poignet.

L'élément de support peut, de manière appropriée, adopter la forme d'une montre ou bracelet qui sert à camoufler le dispositif et à détourner l'attention de ce dernier ou, en fait, à le cacher. La montre ou bracelet peut être pourvu à sa face arrière d'une partie creuse ou d'une douille délimitée par une paroi périphérique dressée, constituant un réceptacle pour le réservoir à médicament. Le réservoir peut également être collé directement contre la face arrière de la montre par l'intermédiaire d'une couche d'adhésif comme on l'a décrit plus haut.

Le réservoir peut être de n'importe quelle forme appropriée, mais sera habituellement circulaire, carré ou rectangulaire en fonction du choix de l'élément de support.

La surface appropriée de la membrane de transfert de médicament variera d'environ 9 à 25 cm².

Cependant, il faut comprendre que la surface de la membrane de transfert de médicament sera déterminée par un certain nombre de facteurs, comme la gravité de l'état et l'effet thérapeutique recherché et également par des facteurs comme l'aspect.

Les emplâtres cutanés ou dispositifs transdermiques classiques sont recommandés pour une application quotidienne. Il faut comprendre que le dispositif suivant la présente invention est aisément adaptable à une plus longue durée d'utilisation et que sa durée d'emploi peut atteindre une semaine.

On décrira à présent l'invention à l'aide de quelques-unes de ses formes de réalisation, données à titre d'exemples uniquement, en se référant aux dessins ci-annexés dans lesquels:

— la figure 1A est une représentation schématique d'une élévation frontale d'une forme de réalisation d'un dispositif suivant l'invention,

— la figure 1B est une vue en plan d'une membrane de transfert de médicament faisant partie du dispositif représenté sur la figure 1A,

— la figure 2 représente une vue éclatée d'une partie d'une seconde forme d'un dispositif suivant la présente invention,

— la figure 3 représente une vue en plan d'un élément de support à utiliser avec le dispositif représenté sur la figure 1A,

— la figure 4 représente une vue en élévation frontale de l'élément de support montré à la figure 3,

— la figure 5A représente une vue en élévation frontale éclatée d'une troisième forme de réalisation d'un dispositif suivant la présente invention,

— la figure 5B représente une vue en plan d'une membrane de transfert de médicament faisant partie du dispositif représenté sur la figure 5A,

— la figure 6 est une représentation schématique d'une montre modifiée pour former un élément de support d'un dispositif suivant la présente invention, et

— la figure 7 est une vue en élévation frontale d'une autre forme de réalisation d'un dispositif suivant la présente invention, convenant à la fixation directe à la face arrière d'une montre.

En se référant à la figure 1A des dessins annexés, on voit qu'on y a illustré un dispositif transdermique indiqué dans son ensemble par

la notation de référence 10. Le dispositif 10 comprend un réservoir pour un médicament à administrer par voie transdermique, ledit réservoir étant délimité par des parois latérales 12 et une paroi de fond comprenant une plaque mobile 13, qui se déplace lorsqu'on lui applique une pression externe comme on le décrira dans la suite du présent mémoire. Le réservoir 11 possède une surface 14 entrant en contact avec la peau, qui se présente sous la forme d'une plaque microporeuse de transfert de médicament 15 construite en une feuille d'aluminium et possédant des micropores 16 uniformément répartis en travers de sa surface. La plaque 15 est fixée à une paire de rebords 17 s'étendant vers l'intérieur à partir des parois latérales 12. Le réservoir 11 est pourvu d'une paire d'arrêts 18 formés comme des projections s'étendant vers l'intérieur des parois latérales 12 et qui servent à limiter le mouvement de la plaque 13 dans la direction qui s'écarte de la plaque à micropores 15. Le réservoir 11 est également pourvu d'un élément 19 d'un mécanisme de blocage à glissement, lequel élément 19 peut coopérer avec un élément correspondant 20 prévu sur un élément de support indiqué dans son ensemble par la notation de référence 21. L'élément de support 21 est essentiellement constitué d'une bandelette 22 que l'on peut assujettir à l'aide de languettes Velcro 23 (Velcro est une marque de fabrique). L'élément de support 21 est pourvu au milieu de sa longueur d'un ressort à lame 24 qui comporte une face 25 destinée à venir en contact avec la plaque 13 du réservoir 11.

Le réservoir 11 contient une charge d'onguent Nitro-Bid contenant 2% de nitroglycérine (Nitro-Bid est une marque de fabrique).

En cours d'emploi, le réservoir 11 est attaché à l'élément de support 21 par l'intercoopération des éléments 19 et 20 du mécanisme de blocage à glissement. L'élément de support 21 est ensuite attaché à l'endroit souhaité d'application, comme le poignet d'un patient (non représenté). Lorsque le dispositif 10 se trouve en position sur le poignet du patient, le ressort 24 qui se trouve sous tension appropriée provoque un mouvement de la plaque 13, analogue à celui d'un piston, en direction de la plaque 15 et la sortie progressive de l'onguent, par les micropores 16 prévus dans la plaque 15, de manière à ce qu'il parvienne sur la peau du patient. La tension du ressort et le diamètre et le nombre de micropores déterminent la quantité de nitroglycérine disponible pour le patient.

Le dispositif 10 peut être aisément enlevé du poignet lorsqu'il est souhaitable de remplacer le réservoir par un nouveau réservoir, ou bien encore, le dispositif peut être enlevé temporairement lorsque le patient désire prendre un bain ou une douche.

Dans le cas du dispositif 10, il faut comprendre que la nitroglycérine est activement appliquée à l'endroit d'application en raison de la pression exercée par le ressort 24 et du mouvement résultant de la plaque 13 et par conséquent de l'onguent.

En se référant à la figure 2 des dessins ci-annexés, on voit que cette dernière illustre une seconde forme de réalisation d'un dispositif suivant l'invention, indiqué dans son ensemble par la notation de référence 30. Le dispositif 30 comprend un réservoir 31 en étain possédant des parois latérales 32 et une paroi inférieure 33. Le réservoir reçoit un bloc de caoutchouc siliconé solide 34 auquel on a sensiblement uniformément incorporé de la nitroglycérine. Le bloc de caoutchouc siliconé 34 comporte, moulé sur l'une de ses surfaces 35, une membrane microporeuse de réglage du débit 36 en un copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle, qui est perméable à la nitroglycérine et à travers laquelle la nitroglycérine diffuse au cours de son emploi vers le côté d'application du dispositif 30. Le réservoir 31 est pourvu, au voisinage de sa paroi inférieure 33, d'un élément 37 d'un mécanisme de blocage qui peut coopérer avec un élément coopérateur (non représenté) réalisé sur un élément de support (non représenté), semblable à celui esquissé sur la figure 4.

La source d'énergie, assurant le mouvement de la nitroglycérine à travers la peau de façon à la faire pénétrer dans la circulation systémique, est l'énergie thermodynamique fournie par la nitroglycérine dans le réservoir 31 et en vertu de laquelle la nitroglycérine diffuse d'une zone à concentration élevée vers une zone à concentration in-

férière, ce qui provoque une libération constante de nitroglycérine dans la circulation sanguine.

En se référant à présent à la figure 5A des dessins ci-annexés, on voit que celle-ci représente un dispositif suivant l'invention indiqué dans son ensemble par la notation de référence 40. Le dispositif 40 est constitué d'un bloc moulé au collagène 41, à travers lequel de la nitroglycérine est uniformément distribuée. A une surface 42 du bloc 41, est attachée une plaque de contact 43 avec la peau en Téflon (Téflon est une marque de fabrique) possédant des micropores 44 uniformément répartis sur son entière surface. La plaque 42 est revêtue ou imprégnée d'une couche d'un rubéfiant approprié, comme du camphre, afin de promouvoir, en cours d'utilisation, l'absorption de nitroglycérine par la peau en provoquant une dilatation périorphérique et un flux sanguin cutané accru.

Le bloc 41 et la plaque 42 sont vendus sous forme d'unité 45 qui est reçue dans un réceptacle 46 faisant partie d'un élément de support indiqué dans son ensemble par la notation de référence 47. Le réceptacle 46 se compose d'aluminium qui est imperméable à la nitroglycérine. Avant d'introduire le bloc 41 dans le réceptacle 46, on le débarrasse de son enveloppe constituée d'une feuille d'aluminium (non représentée). Des instructions sont fournies avec l'unité 45 mentionnant que les mains doivent être lavées après la manipulation de l'unité de façon à enlever toutes traces de nitroglycérine adhérent aux mains.

Le dispositif 40, lorsqu'il est mis en place dans le réceptacle 46, est appliqué sur l'endroit voulu et y est assujéti par une fixation (non représentée) prévue sur l'élément de support 47.

La nitroglycérine diffuse à partir du bloc de collagène 41, par diffusion passive passant par un gradient de concentration, comme dans le cas de la forme de réalisation représentée sur la figure 2 des dessins, à travers les micropores 43, pour parvenir à la peau d'où elle est absorbée dans la circulation systémique.

Il faut comprendre que le bloc 41 pourrait également être un bloc moulé en n'importe quelle cire ou polymère ou mélange de polymère et de cire de faible poids spécifique approprié, comme décrit plus haut.

La figure 6 des dessins annexés illustre une quatrième forme de réalisation de la présente invention, conformément à laquelle la face arrière 50 d'une montre-bracelet d'homme 51 est modifiée pour délimiter un réceptacle 52 destiné à recevoir un dispositif du type repré-

senté par la notation de référence 40 sur la figure 5A des dessins. Le dispositif peut être, de manière appropriée, du genre à enclenchement dans le réceptacle 52, ou bien encore, pourvu d'une couche adhésive en vue de l'assujéti au réceptacle 52. Au surplus, le dispositif peut avoir sa plus grande dimension égale à 3 ou 5 cm et le type de montre avec laquelle le dispositif doit s'utiliser doit être de dimensions concomitamment limitées.

Un dispositif approprié pour l'utilisation avec la montre 51 représentée sur la figure 6 des dessins est un dispositif du type représenté sur la figure 7. Ce dispositif, indiqué dans son ensemble par la notation de référence 60, comprend un bloc en polymère moulé 61, comme un élastomère de qualité médicale Silastic 382 (Silastic est une marque de fabrique), dans lequel de la nitroglycérine est microscellée et uniformément répartie à travers tout le polymère. Le bloc de polymère 61 est emprisonné dans et assujéti à une plaque dorsale 62 par une peau de réglage du débit en polyéthylène 63. La plaque dorsale 62 est pourvue d'une couche d'adhésif 64 en vue de la fixation du dispositif 60 à un élément de support approprié, comme la face arrière d'une montre.

Les avantages du dispositif suivant la présente invention apparaîtront aisément à la lecture de la description ci-dessus. Plus particulièrement, les dispositifs conformes à la présente invention sont d'un emploi commode et assurent une libération immédiate de l'ingrédient actif sur la peau, la peau elle-même servant essentiellement de facteur de réglage du débit pour l'administration systémique du médicament. Les dispositifs conformes à la présente invention éliminent toute douleur et inconfort normalement associés à l'enlèvement des dispositifs connus. Ils sont également généralement peu coûteux à utiliser en comparaison des emplâtres transdermiques classiques, étant donné qu'ils exigent simplement l'achat d'un élément de support, si un élément de support autre qu'une montre doit être utilisé et simplement le remplacement de la source de médicament qui est, de manière optimale, un réservoir à médicaments et de la membrane de transfert de médicament associée, qui sont formés d'une seule pièce.

Un autre avantage du dispositif suivant la présente invention réside dans le fait qu'on peut aisément le concevoir de façon à le faire débiter un médicament pendant une période s'étendant sur plusieurs jours, voire même une semaine sans remplacement.

FIG.1A.

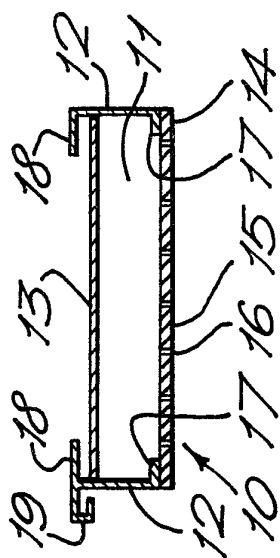


FIG.1B.

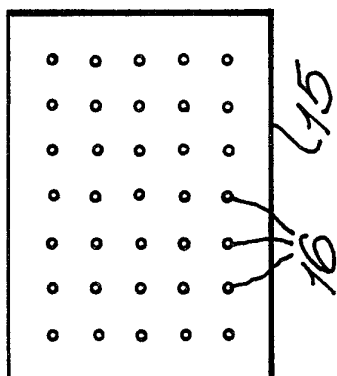


FIG.2.

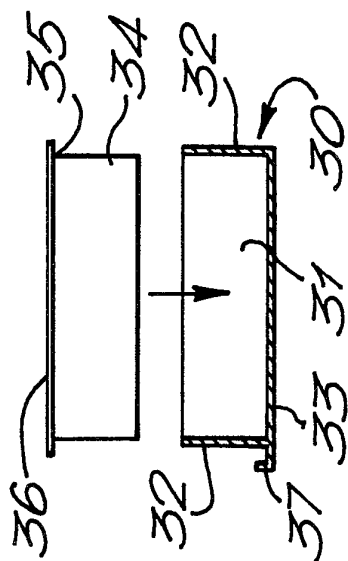


FIG.3.

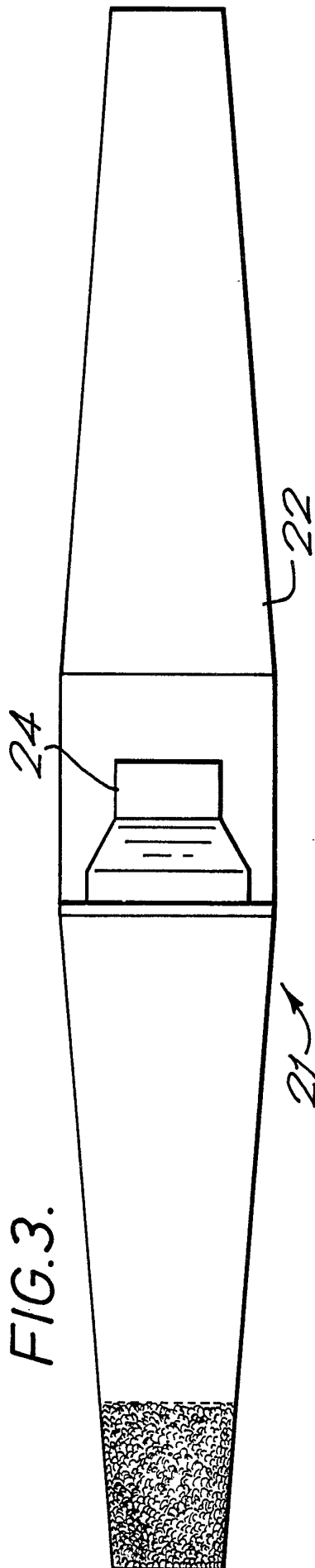
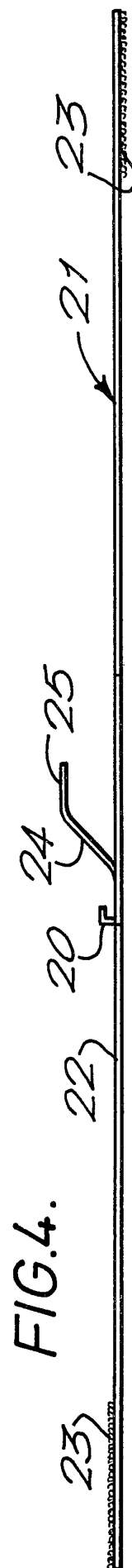


FIG.4.



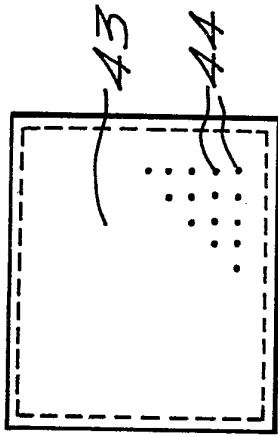


FIG. 5B.

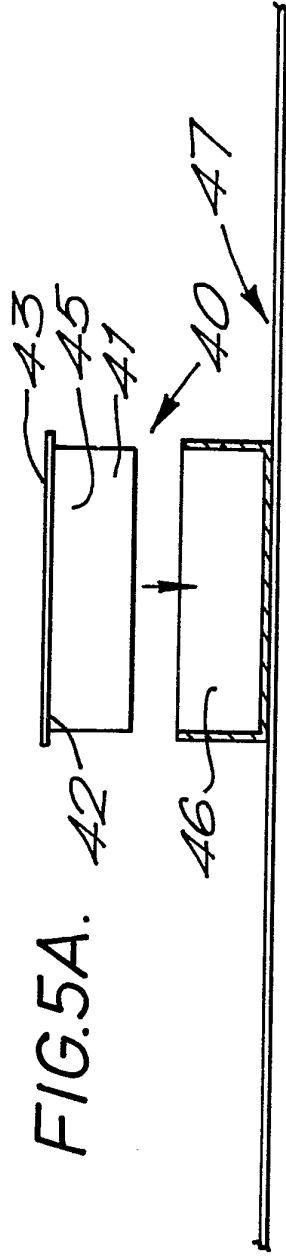


FIG. 5A.

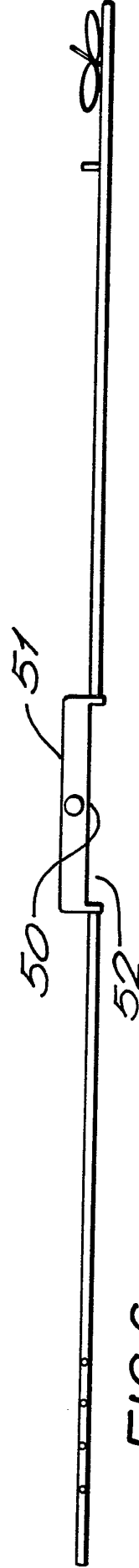


FIG. 6.

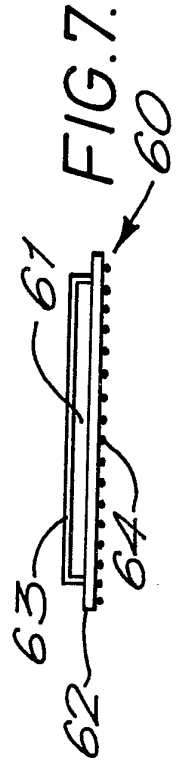


FIG. 7.