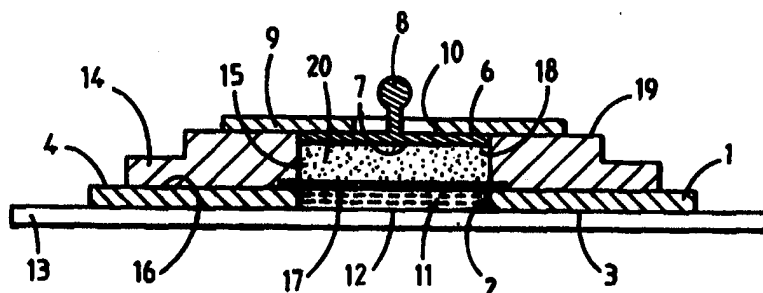


## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</b>  <b>A61N 1/30</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 98/19735</b>  <b>(43) Date de publication internationale:</b> 14 mai 1998 (14.05.98)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/FR97/01997  <b>(22) Date de dépôt international:</b> 6 novembre 1997 (06.11.97)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 96/13583      7 novembre 1996 (07.11.96)      FR  <b>(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> ELF AQUITAINE [FR/FR]; Tour Elf- 2, place de la Coupole, La Défense 6, F-92400 Courbevoie (FR). SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement):</b> MULLER, Daniel [FR/FR]; 12, rue Frédéric Mistral, F-64000 Pau (FR). PERIE, Frédéric [FR/FR]; 6 bis, avenue de Lons, F-64140 Billère (FR). BARBIER, Alain [FR/FR]; 280, avenue Miradou, Le Belvédère, F-34980 Saint Clément de Rivière (FR).  <b>(74) Mandataire:</b> BOILLOT, Marc; Elf Exploration Production, Dépt. Propriété Industrielle, Tour Elf, F-92078 Paris La Défense (FR).		<b>(81) Etats désignés:</b> AL, AM, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

**(54) Title:** DEVICE FOR IONOPHORESIS COMPRISING AT LEAST A MEMBRANE ELECTRODE ASSEMBLY, FOR THE TRANSCUTANEOUS ADMINISTRATION OF ACTIVE PRINCIPLES TO A SUBJECT

**(54) Titre:** DISPOSITIF D'IONOPHORESE COMPORTANT AU MOINS UN ENSEMBLE ELECTRODE A MEMBRANE, POUR L'ADMINISTRATION TRANSCUTANEE DE PRINCIPES ACTIFS A UN SUJET

**(57) Abstract**

The device for ionophoresis combines a donor electrode assembly, a counter electrode assembly and a generator of electricity. The donor assembly comprises a primary reservoir element (11) containing the active principle and a secondary reservoir element (20) containing a neutral electrolyte, these reservoir elements being separated by a semipermeable membrane (17) in polymer material in contact with each of them, and an electrode (6) in contact with the secondary reservoir element. The polymer material of the membrane (17) consists at least in a polyetherblocamide with an  $\overline{M}_n$  between 10000 and 300000 and containing by weight, 35 % to 90 % of polyamide sequences. The invention is applicable to the transcutaneous administration of active principles to a subject with improved efficiency.

**(57) Abrégé**

Le dispositif d'ionophorèse associe un ensemble électrode donneur, un ensemble de contre-électrode et un générateur de courant électrique. L'ensemble donneur comporte un élément réservoir primaire (11) renfermant le principe actif et un élément réservoir secondaire (20) contenant un électrolyte indifférent, ces éléments réservoirs étant séparés par une membrane (17) semi-perméable en un matériau polymère en contact avec chacun d'eux, et une électrode (6) en contact avec l'élément réservoir secondaire. Le matériau polymère de la membrane (17) consiste en au moins un polyétherblocamide ayant une  $\overline{M}_n$  comprise entre 10 000 et 300 000 et renfermant, en poids, 35 % à 90 % de séquences polyamides. Applications à l'administration transcutanée de principes actifs à un sujet avec une efficacité améliorée.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dispositif d'ionophorèse comportant au moins un ensemble électrode à membrane, pour l'administration transcutanée de principes actifs à un sujet

---

L'invention concerne un dispositif d'ionophorèse pour l'administration transcutanée de principes actifs à un  
5 sujet, lequel dispositif comporte au moins un ensemble électrode équipé d'une membrane. Elle se rapporte encore audit ensemble électrode.

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

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

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

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

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

La citation WO-A-9116943 concerne un dispositif d'ionophorèse renfermant au moins un ensemble électrode donneur, c'est-à-dire un ensemble électrode contenant un principe actif à administrer, ledit ensemble donneur comportant une électrode, par exemple une électrode réversible à base de zinc, d'argent ou/et de chlorure d'argent, un élément réservoir primaire adapté, d'une part, pour contenir un électrolyte, qui renferme le principe actif à administrer sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre, et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau d'un sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode et ladite zone et une membrane en contact, par l'une de ses faces, avec l'électrode et, par son autre face, avec l'élément réservoir primaire, ladite membrane étant une membrane sélectivement perméable aux ions et molécules de tailles inférieures à un seuil choisi pour prévenir le passage des ions et molécules du principe actif à travers la membrane.

Dans une variante, l'ensemble électrode donneur comporte également un élément réservoir secondaire renfermant un électrolyte indifférent, ledit élément réservoir secondaire étant disposé entre l'électrode et la membrane de manière à être en contact avec chacune d'elles.

La présence d'une membrane sélectivement perméable aux ions et molécules de tailles inférieures à celles des ions et molécules du principe actif dans l'ensemble électrode donneur d'un dispositif d'ionophorèse, pour séparer l'élément réservoir primaire, contenant le principe actif, de l'électrode ou de l'élément réservoir secondaire en contact avec l'électrode, permet de confiner le principe actif dans l'élément réservoir primaire et ainsi d'empêcher ledit principe actif de parvenir au contact de l'électrode et soit de s'adsorber sur ladite électrode avec comme résultat une augmentation substantielle de la résistivité du dispositif d'ionophorèse ou bien de subir une dégradation

due à des réactions avec l'électrode ou catalysées par l'électrode. En outre, la membrane empêche la migration vers l'électrode des produits ionisés tels que lipides et graisses, qui ont tendance à passer, depuis le milieu sanguin et la peau, dans les ensembles électrodes du dispositif d'ionophorèse, lorsque celui-ci est en fonctionnement. Enfin, la présence de la membrane permet également d'éviter que les contre-ions du principe actif viennent au contact de l'électrode et la corrode ou/et la dégrade.

Les membranes sélectivement perméables utilisées dans la citation WO-A-9116943 peuvent être en un matériau homogène consistant en un polymère ou en un mélange de polymères compatibles ou bien en un matériau hétérogène consistant en une matière polymère additionnée d'un agent porogène comme le polyéthylèneglycol. Les polymères utilisables pour constituer lesdites membranes peuvent être tels que polycarbonates, polychlorure de vinyle, polyamides, polymères halogénés, polysulfones, polyacétals, polyéthers thermoplastiques, résines acryliques, polyuréthanes, polyimides, polybenzimidazoles, polyacétate de vinyle, esters de cellulose, celluloses hydroxylées ou carboxylées, résines époxy, polyoléfines, polyoxyéthylènes réticulés, alcools polyvinyliques réticulés, polyvinylpyrrolidones réticulées, copolymères éthylène/acétate de vinyle. Un matériau préféré consiste en acétate de cellulose renfermant jusqu'à 20 % d'un agent porogène consistant en polyéthylène glycol de masse moléculaire dans l'intervalle 400 à 8000.

Bon nombre des membranes en matériau polymère, notamment en polychlorure de vinyle, copolymère éthylène/acétate de vinyle, polyamide, polyoléfine, polyacétals, résine époxy, sont relativement impédantes, ce qui se traduit, au cours du fonctionnement du dispositif d'ionophorèse incluant la membrane, par une perte supplémentaire d'énergie électrique par effet Joule.

Les membranes, qui sont obtenues à partir de polymères fortement hydrophiles, par exemple polyoxyéthylènes réticulés, polymères réticulés d'acide

acrylique, celluloses hydroxylées ou carboxylées et réticulées, sont peu impédantes, mais elles gonflent fortement en présence d'eau et sont peu stables dans le temps à l'état gonflé d'eau.

5 Quant aux membranes poreuses obtenues à partir d'un matériau polymère renfermant un agent porogène, par exemple acétate de cellulose renfermant un polyéthylène glycol oligomère, elles présentent une hétérogénéité structurale se traduisant, notamment, par des caractéristiques mécaniques  
10 pas toujours satisfaisantes et sont peu imperméables à long terme au stockage humide.

On a maintenant trouvé, qu'en choisissant comme matériau constitutif de membrane, un matériau polymère consistant en au moins un polyétherblocamide  
15 (polyétheresteramide) de composition particulière, on obtenait une membrane se révélant particulièrement efficace comme membrane sélectivement perméable pour ensemble électrode d'un dispositif d'ionophorèse.

Plus particulièrement, la membrane selon l'invention  
20 présente une faible impédance, dans la plupart des cas inférieure à 1 kohm/cm<sup>2</sup>, une excellente résistance mécanique et une grande stabilité dans le temps. Ladite membrane est étanche à l'eau liquide, résiste à la stérilisation ainsi qu'à la radiostérilisation et offre une parfaite résistance  
25 à l'ensemble des agents, notamment alcools et glycols, promoteurs du passage transcutané du principe actif. Elle est très perméable à la vapeur d'eau, ce qui permet une hydratation très rapide dans le cas d'éléments réservoirs de principe actif ou d'électrolyte montés déshydratés, et  
30 présente un bon compromis entre ses propriétés barrière et sa conductivité humide. Elle peut faire l'objet d'un stockage de longue durée en milieu humide. Cette membrane peut être obtenue à faible coût, à partir de polyétherblocamides ne renfermant aucun stabilisant à  
35 caractère ionique ou toxique et ayant obtenu une qualification pharmaceutique. Enfin, une telle membrane présente une bonne adhésion sur la plupart des autoadhésifs pharmaceutiques, à sec ou à l'état humide, et elle peut être

thermoscellée avec de nombreux matériaux, dont ceux formant l'ossature du dispositif d'ionophorèse l'incluant.

L'invention a donc pour objet un dispositif perfectionné d'ionophorèse comportant au moins un ensemble électrode donneur équipé d'une membrane sélectivement perméable en un matériau polymère consistant en au moins un polyétherblocamide de caractéristiques spécifiques. Elle concerne également ledit ensemble électrode.

Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention, pour l'administration transcutanée d'un principe actif à un sujet, est du type comportant (a) un premier ensemble électrode (dit ensemble électrode donneur) constitué d'une première électrode (dite électrode active), d'un élément réservoir primaire, adapté, d'une part, pour contenir un milieu électrolyte primaire renfermant le principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre et d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet un continuum conducteur ionique entre ladite première électrode et ladite zone, et d'une membrane en matériau polymère en contact, par une face, avec la première électrode et, par une autre face, avec l'élément réservoir primaire, ladite membrane étant sélectivement perméable aux ions et molécules de taille inférieure à un seuil choisi, notamment, pour prévenir le passage du principe actif neutre ou ionisé à travers la membrane, (b) un deuxième ensemble électrode constitué soit (i) d'une deuxième électrode, dite contre-électrode, ou bien, de préférence, (ii) d'une telle deuxième électrode en contact avec un élément réservoir, dit de contre-électrode, agencé pour renfermer au moins un milieu électrolyte et pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une portion de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre la deuxième électrode et ladite portion, et (c) un générateur de signaux électriques connectable à chacune desdites première et deuxième électrodes de telle sorte que la première électrode ait même polarité que les ions du principe actif ou une polarité positive si ledit principe actif est neutre et que la deuxième électrode ait une



polarité opposée à celle de la première électrode et il se caractérise en ce que le matériau polymère constituant la membrane sélectivement perméable consiste en au moins un polyétherblocamide formé de motifs, identiques ou

5 différents, répondant à la formule 
$$\left[ \underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{A} - \underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{O} - \text{B} - \text{O} \right]_n$$
,

dans laquelle A est une séquence polyamide issue, par perte de ses groupements COOH, d'un polyamide dicarboxylique possédant un groupement COOH à chacune des extrémités de sa chaîne et B est une séquence polyoxyalkylène issue, par  
10 perte des deux groupements hydroxyles, d'un polyoxyalkylène glycol dont la chaîne est formée de motifs oxyalkylènes ayant 2 à 4 atomes de carbone et possède un groupement OH à chacune de ses extrémités, ledit polyétherblocamide possédant une masse moléculaire moyenne en nombre comprise  
15 entre 10 000 et 300 000, de préférence entre 10 000 et 200 000 et plus spécialement entre 15 000 et 100 000, et renfermant une proportion pondérale de séquences polyamides A comprise entre 35 % et 90 % et de préférence entre 45 % et 85 %.

20 L'invention concerne également un ensemble électrode donneur, pour dispositif d'ionophorèse, du type comportant une électrode active, un élément réservoir primaire, adapté, d'une part, pour contenir un milieu électrolyte primaire renfermant le principe actif sous une forme au moins  
25 partiellement ionisée ou sous une forme neutre et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode active et ladite zone, et une membrane en matériau polymère en contact, par une face, avec  
30 l'électrode active et, par une autre face, avec l'élément réservoir primaire, laquelle membrane est sélectivement perméable aux ions et molécules de taille inférieure à un seuil choisi, notamment, pour prévenir le passage du principe actif neutre ou ionisé à travers la membrane, ledit  
35 ensemble électrode donneur se caractérisant en ce que le matériau polymère constituant la membrane sélectivement

perméable consiste en au moins un polyétherblocamide ayant la définition donnée plus haut.

Les polyamides dicarboxyliques  $\text{HOOC-A-COOH}$ , possédant un groupement  $\text{COOH}$  à chacune des extrémités de leurs chaînes et dont dérive la séquence polyamide A des

motifs  $\left[ \begin{array}{c} \text{C} - \text{A} - \text{C} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right] \text{O} - \text{B} - \text{O}$  constituant le polyétherblocamide

formant le matériau polymère de la membrane, sont obtenus comme il est bien connu dans l'art, par exemple par polycondensation d'un ou plusieurs lactames ou/et d'un ou plusieurs aminoacides ou encore par polycondensation d'un acide dicarboxylique avec une diamine, ces polycondensations étant effectuées en présence d'un excès d'un acide dicarboxylique organique, dont les fonctions carboxyliques sont fixées, de préférence, à chacune des extrémités de la molécule d'acide. Ces acides dicarboxyliques se fixent pendant la polycondensation comme constituants de la chaîne macromoléculaire du polyamide et en particulier aux extrémités de cette chaîne, ce qui permet d'obtenir un polyamide dicarboxylique possédant un groupement  $\text{COOH}$  à chacune des extrémités de sa chaîne.

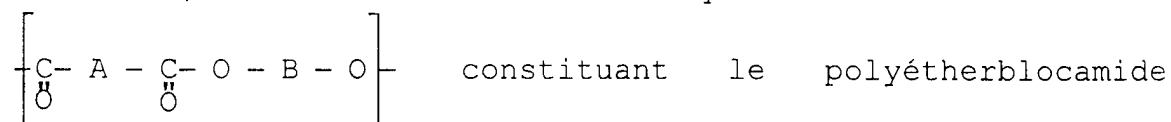
Le polyamide dicarboxylique  $\text{HOOC-A-COOH}$  précité peut être ainsi obtenu par polycondensation, en présence d'un acide dicarboxylique ayant 4 à 20, de préférence 5 à 12, atomes de carbone dans la molécule, d'un ou plusieurs monomères pris dans le groupe formé par les lactames et aminoacides ayant 4 à 16, de préférence 5 à 12, atomes de carbone dans la molécule et les associations d'une ou plusieurs diamines ayant 4 à 16, de préférence 5 à 12, atomes de carbone dans la molécule avec un ou plusieurs acides dicarboxyliques ayant 4 à 18, de préférence 5 à 12, atomes de carbone dans la molécule. En particulier, les polyamides dicarboxyliques peuvent être obtenus à partir d'un ou plusieurs monomères choisis parmi caprolactame, oenantholactame, dodécalactame, undécanolactame, décanolactame, acide amino-11 undécanoïque et acide amino-12 dodécanoïque, par exemple polyamide 6, polyamide 11, polyamide 12, copolyamide 6/11 ou 6/12, ou bien être

produits par polycondensation de l'hexaméthylène diamine avec l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide sébacique ou l'acide dodécanedioïque-1,12, les séquences polyamides correspondantes étant connues sous les appellations de  
 5 nylons 6.6, 6.9, 6.10 ou 6.12, ou par polycondensation de la nonaméthylène diamine avec l'acide adipique pour former une séquence polyamide connue sous l'appellation de nylon 9.6.

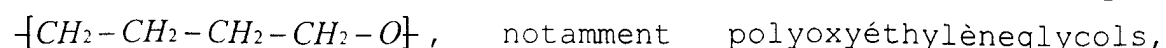
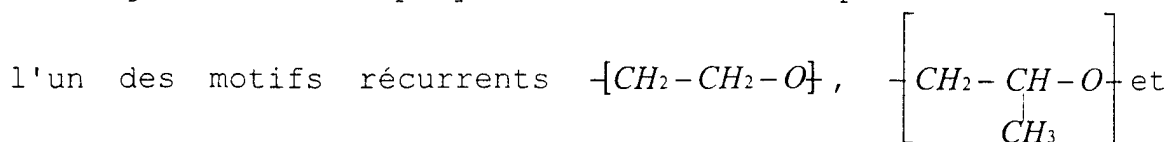
Les acides dicarboxyliques ayant 4 à 20 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans leur molécule, qui  
 10 sont utilisés dans la réaction de synthèse du polyamide dicarboxylique, d'une part, pour permettre la fixation d'un groupement COOH à chacune des extrémités de la chaîne polyamide et, d'autre part, comme limitateurs de chaîne, peuvent être avantageusement des acides alcanedioïques  
 15 comme, par exemple, les acides succinique, adipique, subérique, azélaïque, sébacique, undécanedioïque et dodécanedioïque, ou encore des acides dicarboxyliques cycloaliphatiques ou aromatiques tels que, par exemple, les acides téréphtalique, isophtalique, cyclohexane  
 20 dicarboxylique-1,4. Ces acides dicarboxyliques sont employés en excès dans la proportion nécessaire pour obtenir un polyamide de masse moléculaire désirée selon les calculs classiques pour la technique de polycondensation.

Les masses moléculaires moyennes en nombre des  
 25 séquences A issues des polyamides dicarboxyliques peuvent varier dans un intervalle assez large, ledit intervalle se situant avantageusement entre 300 et 15 000 et de préférence entre 800 et 6 000.

Les polyoxyalkylèneglycols à groupements hydroxyles  
 30 terminaux, dont dérive la séquence B des motifs



formant le matériau polymère de la membrane, sont avantageusement des polymères constitués à partir d'au moins



polyoxypropylèneglycols, polyoxytétraméthylèneglycols, copoly (oxyéthylène/oxypropylène)glycols, copoly (oxyéthylène/oxytétraméthylène)glycols, copoly (oxyéthylène/oxypropylène/oxytétraméthylène)glycols et mélanges de tels polyoxyalkylèneglycols ou/et de leurs copolymères.

Les masses moléculaires moyennes en nombre des séquences B issues des polyoxyalkylèneglycols à groupements hydroxyles terminaux peuvent varier assez largement, par exemple entre 100 et 6 000, et situent plus particulièrement entre 200 et 3 000.

Le polyétherblocamide peut être obtenu par polycondensation entre le polyamide dicarboxylique HOOC-A-COOH et le polyoxyalkylène glycol HO-B-OH en présence de l'acide dicarboxylique choisi comme limitateur de chaînes, en opérant à l'état fondu au contact d'un catalyseur consistant en un tétraalcoxyde de titane, zirconium ou hafnium. Pour plus de détails sur cette synthèse, on peut se référer, notamment, aux citations FR-A-2273021 (catalyseur au titane) et FR-A-2401947 (catalyseur au zirconium ou hafnium).

L'épaisseur de la membrane en polyétherblocamide peut varier avantageusement entre 10  $\mu\text{m}$  et 200  $\mu\text{m}$  et se situe plus particulièrement entre 12  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ .

L'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur a une épaisseur, qui est comprise avantageusement entre 50  $\mu\text{m}$  et 1 000  $\mu\text{m}$  et se situe plus particulièrement entre 100  $\mu\text{m}$  et 600  $\mu\text{m}$ .

Dans une forme avantageuse de réalisation du dispositif d'ionophorèse, le premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur est pourvu également d'un élément réservoir secondaire renfermant un électrolyte indifférent, ledit élément réservoir secondaire étant disposé entre l'électrode dudit ensemble et la membrane en polyétherblocamide de manière à être en contact avec chacune d'elles.

Ledit élément réservoir secondaire a une épaisseur qui peut varier, par exemple, entre 100  $\mu\text{m}$  et 4 mm. Le volume de cet élément réservoir secondaire est

avantageusement égal ou supérieur au volume de l'élément réservoir primaire et il se situe plus particulièrement entre une fois et 12 fois le volume dudit élément réservoir primaire.

5 L'électrode du premier ensemble électrode, c'est-à-dire l'électrode active de l'ensemble électrode donneur, de même que l'électrode du deuxième ensemble électrode peuvent être en un métal ou alliage métallique tel que titane, platine, acier inoxydable ou encore en un matériau  
10 conducteur électronique non métallique tel que carbone ou graphite. Avantageusement, au moins l'électrode du premier ensemble électrode, c'est-à-dire l'électrode active de l'ensemble électrode donneur, et de préférence l'électrode de chacun des premier et deuxième ensembles électrodes est  
15 une électrode consommable, c'est-à-dire une électrode renfermant une matière consommable électrochimiquement, qui se consomme, par oxydation ou réduction électrochimique suivant le cas, lors du passage du courant pendant le fonctionnement du dispositif d'ionophorèse.

20 L'électrode consommable peut être de type cathode ou de type anode. Dans une électrode consommable de type cathode, la matière consommable se consomme par réduction. Une telle cathode consommable peut être choisie  
25 avantageusement parmi les composés métalliques ionisables dont les ions métalliques sont susceptibles d'être réduits électrochimiquement en le métal correspondant. Parmi ces composés métalliques, on peut citer, à titre non limitatif, les composés AgCl et CuCl. En particulier, on peut constituer la cathode consommable en associant le composé  
30 métallique au métal lui correspondant de manière à constituer, au moins au cours du fonctionnement du dispositif, une électrode réversible. La matière consommable de la cathode peut être déposée sur un support, lequel support peut consister en un matériau isolant et notamment  
35 en un matériau plastique isolant tel que polypropylène, polyéthylène, PVC, polyester ou bien en un matériau conducteur électronique métallique ou non métallique résistant à la corrosion par l'électrolyte en contact avec

l'électrode en l'absence de courant comme, par exemple, argent, titane, platine, acier inoxydable, carbone, graphite, polymère conducteur.

Dans une électrode consommable du type anode, la matière consommable électrochimiquement se consomme par oxydation. Une telle anode consommable peut être constituée, au moins en partie, par un métal tel que, par exemple, Al, Cu, Mg, Zn et Ag. Dans ce cas, on peut en particulier choisir ledit métal consommable par oxydation électrochimique parmi ceux, tels que l'argent, susceptibles de former un système réversible électrochimiquement avec les ions métalliques résultant de l'oxydation électrochimique de manière à constituer une anode réversible au cours du fonctionnement du dispositif. Le matériau de l'anode consommable par oxydation électrochimique peut être déposé sur un support consistant en un matériau isolant et notamment en un matériau plastique isolant tel que polypropylène, PVC, polyéthylène, polyester ou bien encore en un matériau conducteur électronique métallique ou non métallique tel que, par exemple, titane, platine, acier inoxydable, carbone, graphite, polymère conducteur.

La cathode et/ou l'anode peuvent être agencées pour constituer des électrodes composites formées d'une composition à base d'un liant polymère, d'une charge conductrice pulvérulente ou fibreuse, notamment noir de carbone ou fibres courtes de graphite, et du matériau consommable de l'électrode sous forme divisée, à savoir, dans le cas de la cathode, composé métallique électrochimiquement réductible seul ou associé au métal correspondant, et, dans le cas de l'anode, métal ou alliage métallique choisi pour constituer ladite anode. Le liant polymère est de préférence un polymère à base d'époxy-1,2 propane et/ou d'époxy-1,2 butane comme décrit dans la citation FR-A-2722993.

Selon une forme de réalisation du dispositif d'ionophorèse selon l'invention, qui permet de réaliser l'administration transcutanée d'une quantité totale donnée d'un principe actif à un sujet, l'une ou l'autre de la

cathode et de l'anode est agencée pour constituer une électrode, dite électrode limitante, formée d'une quantité limitée d'une matière consommable électrochimiquement associée soit à un support conducteur électronique, soit à un support isolant, ladite matière consommable électrochimiquement étant soit le composé métallique électrochimiquement réductible lorsque l'électrode limitante est la cathode ou bien un métal consommable par oxydation électrochimique, notamment un métal tel que Al, Mg, Zn et Ag, lorsque l'électrode limitante est l'anode, et ledit support conducteur électronique étant réalisé en un matériau qui résiste à la corrosion par l'électrolyte associé à l'électrode limitante en l'absence de courant et qui présente, lorsque l'électrode limitante est la cathode, une surtension d'hydrogène en présence dudit électrolyte au moins égale à celle de l'aluminium ou bien qui n'est pas consommable par oxydation électrochimique lorsque l'électrode limitante est l'anode, tandis que ladite quantité limitée de matière consommable électrochimiquement est choisie pour que la quantité d'électricité nécessaire à sa consommation électrochimique corresponde à la quantité d'électricité nécessaire pour administrer la quantité totale donnée de principe actif au sujet, de telle sorte que la circulation du courant entre les électrodes (anode et cathode) soit pratiquement interrompue lorsque la matière consommable de l'électrode limitante a été consommée, et le principe actif est présent initialement dans l'élément réservoir primaire au contact de l'électrode associée, en quantité supérieure à la quantité totale donnée à administrer au sujet.

Convient en particulier comme support isolant de l'électrode limitante, un support en un matériau plastique isolant tel que polypropylène, polyéthylène, PVC ou polyester.

Comme support conducteur électronique de la cathode limitante, on peut utiliser avantageusement un support en un matériau choisi parmi aluminium, argent, titane, tantale, vanadium, acier inoxydable, zinc, carbone, graphite et

polymère conducteur. Convient, par exemple, comme support conducteur de l'anode limitante, un support en un matériau choisi parmi platine, titane, acier inoxydable, or, carbone, graphite et polymère conducteur.

5 Les supports conducteurs métalliques des électrodes, anode ou cathode, peuvent être massifs ou consister en dépôts métalliques de très faibles épaisseurs sur des films plastiques isolants. Ces dépôts métalliques peuvent être réalisés par toute technique connue telle que, par exemple, 10 métallisation sous vide ou pulvérisation cathodique.

A titre d'exemples non limitatifs d'électrodes utilisables comme cathodes non limitantes ou limitantes dans le dispositif selon l'invention, on peut citer des électrodes à base d'AgCl ou de CuCl sur un support 15 consistant en le métal correspondant ou un support d'acier inoxydable, de carbone, de polypropylène, de polyéthylène ou d'un polymère conducteur. Comme exemples d'anodes consommables non limitantes ou limitantes dans le dispositif selon l'invention, on peut mentionner, à titre non 20 limitatif, les électrodes non limitantes à base d'un métal consommable par oxydation électrochimique choisi parmi Al, Ag, Cu, Mg et Zn et les électrodes limitantes à base d'un tel métal déposé sur un support isolant tel que polypropylène, polyéthylène ou polyester ou sur un support 25 choisi parmi titane, acier inoxydable, platine, carbone, graphite ou polymère conducteur.

Comme indiqué précédemment, la matière consommable électrochimiquement de l'électrode limitante est présente dans ladite électrode en quantité telle que la quantité 30 d'électricité nécessaire à sa consommation électrochimique corresponde à la quantité d'électricité à utiliser pour administrer la quantité totale donnée du principe actif au sujet. Cette dernière quantité d'électricité, qui dépend du système ionophorétique utilisé, c'est-à-dire des milieux 35 réactionnels en contact avec la cathode et l'anode, du signal électrique appliqué aux électrodes et de la nature desdites électrodes, est déterminée par le biais d'essais



préalables pour chaque type de système ionophorétique mis en oeuvre.

Le générateur électrique applique entre les électrodes, électrode active et contre-électrode, du dispositif d'ionophorèse, un signal électrique qui peut être soit un signal intensiométrique, c'est-à-dire un signal d'intensité moyenne imposée et, par exemple, constante (signal intensiostatique), soit, de préférence, un signal potentiométrique, c'est-à-dire un signal de tension moyenne imposée, par exemple constante (signal potentiostatique). Le signal électrique de type intensiométrique ou de type potentiométrique peut être continu ou pulsé et permanent ou intermittent, avec ou sans inversion temporaire de polarité. Sa fréquence peut aller de 0 (signal continu) à 500 kHz et plus particulièrement de 0 à 100 kHz. Lorsque le signal électrique est d'un type pulsé, il peut avoir un rapport cyclique, c'est-à-dire un rapport entre la durée de l'impulsion élémentaire, dont la répétition forme le signal pulsé, et l'intervalle de temps séparant deux apparitions consécutives de cette impulsion, allant de 0,05 à 0,95 et plus particulièrement de 0,1 à 0,8.

Avantageusement, la tension moyenne du signal appliqué par le générateur entre la cathode et l'anode est choisie entre 0,1 et 50 volts et plus spécialement entre 0,3 et 20 volts de telle sorte que la densité du courant moyen généré entre lesdites électrodes (cathode et anode) ait une valeur inférieure à 0,5 mA/cm<sup>2</sup>, plus particulièrement comprise entre 0,05 et 0,3 mA/cm<sup>2</sup> et tout spécialement entre 0,05 et 0,2 mA/cm<sup>2</sup>.

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

Le milieu électrolyte primaire, qui est présent dans l'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur, peut être constitué d'une solution aqueuse ou d'un hydrogel, adhésif ou non, renfermant le principe actif à administrer sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre. L'élément réservoir primaire peut encore se présenter sous la forme d'un solide hydratable constitué d'une matrice, autoadhésive ou non, en un matériau polymère hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrosolubles ou hydrophiles et le principe actif à administrer. Sous cette forme, l'élément réservoir primaire doit être hydraté au moment de l'utilisation du dispositif d'ionophorèse. La concentration en principe actif dans la phase aqueuse (solution aqueuse ou hydrogel) contenue dans le milieu électrolyte primaire de l'élément réservoir primaire est avantageusement comprise entre 0,2 % en poids de la phase aqueuse et la concentration de saturation de ladite phase aqueuse.

L'électrolyte indifférent contenu dans l'élément réservoir secondaire du premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur, peut être constitué d'une solution aqueuse ou d'un hydrogel renfermant un ou plusieurs sels pharmaceutiquement acceptables ionisables en phase aqueuse. Lesdits sels sont, notamment, des sels de métaux alcalins ou alcalinoterreux tels que chlorures, par exemple NaCl, sulfates, carbonates, nitrates, phosphates, ascorbates, citrates, acétates et mélanges de tels sels. On peut également produire l'élément réservoir secondaire renfermant le milieu électrolyte indifférent sous la forme d'un solide hydratable formé d'une matrice polymère hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrophiles et le ou les sels ionisables ou bien constitué d'une matrice absorbante hydrophile, par exemple papier filtre, renfermant le ou les sels ionisables à l'état dispersé. De tels éléments réservoirs sont préparés en l'absence d'eau et doivent être hydratés au moment de l'utilisation du dispositif d'ionophorèse.

De même, le milieu électrolyte contenu dans l'élément réservoir du deuxième ensemble électrode peut consister en une solution aqueuse ou en un hydrogel renfermant un ou plusieurs sels pharmaceutiquement acceptables ionisables en phase aqueuse, du même type que les sels présents dans l'électrolyte indifférent contenu dans l'élément réservoir secondaire du premier ensemble électrode.

On peut également envisager de constituer l'élément réservoir du deuxième ensemble électrode sous la forme d'un solide hydratable comme indiqué pour l'élément réservoir secondaire.

Des exemples de gels aqueux ou de solutions aqueuses épaisses sont notamment décrits respectivement dans les citations US-A-4766164 et US-A-3163166. Des réservoirs de principe actif ou seulement d'électrolyte indifférent se présentant sous la forme de solides hydratables sont décrits, par exemple, dans la citation WO-A-9116943.

Le milieu électrolyte primaire renfermant le principe actif, de même que le milieu électrolyte de l'élément réservoir du deuxième ensemble électrode, peuvent renfermer, si besoin est, des agents susceptibles de favoriser le passage transcutané du principe actif comme, par exemple, des agents vasodilatateurs et/ou des agents amphiphiles parmi lesquels on peut citer, à titre non limitatif, des composés du type alcool ou du type ester. Ces agents sont utilisés en concentrations permettant une bonne solubilité du principe actif dans le milieu.

On peut introduire le principe actif à administrer non seulement dans l'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode, mais également dans l'élément réservoir du deuxième ensemble électrode en donnant au deuxième ensemble électrode une structure similaire à celle du premier ensemble électrode et en constituant l'électrode de chacun des ensembles électrodes par une électrode consommable réversible, par exemple une électrode réversible à base du couple Ag/AgCl. Ceci permet, par inversion de la polarité des signaux électriques appliqués aux électrodes,

d'administrer le principe actif alternativement à partir de l'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode et à partir de l'élément réservoir correspondant du deuxième ensemble électrode.

5 Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention peut être réalisé à partir de tout dispositif d'ionophorèse connu, en agençant au moins l'ensemble électrode dudit dispositif, qui renferme le principe actif, pour lui donner une structure correspondant à la structure, sans ou avec  
10 élément réservoir secondaire, du premier ensemble électrode, équipé d'une membrane en polyétherblocamide, du dispositif selon l'invention, les électrodes étant de préférence des électrodes consommables et tout particulièrement des électrodes réversibles, par exemple électrodes à base du  
15 couple Ag/AgCl, avec, le cas échéant, l'une des électrodes agencée pour constituer une électrode consommable limitante.

En particulier, le dispositif selon l'invention peut être un dispositif autonome portable, à fixer par bracelet ou éventuellement à coller sur la peau, comportant des  
20 électrodes ayant chacune une aire inférieure à 50 cm<sup>2</sup> et plus particulièrement comprise entre 1 cm<sup>2</sup> et 30 cm<sup>2</sup> et un générateur de signaux électriques miniaturisé. Ainsi, un dispositif portable autonome selon l'invention peut avoir une structure analogue à celle des dispositifs d'ionophorèse  
25 portables autonomes décrits, par exemple, dans les citations US-A-4325367, EP-A-0060452 et FR-A-2509182, sous réserve qu'au moins l'ensemble électrode dudit dispositif, qui renferme le principe actif, ait une structure correspondant à celle du premier ensemble électrode à membrane en  
30 polyétherblocamide, sans ou avec élément réservoir secondaire, du dispositif selon l'invention. La cathode peut être, par exemple, une électrode à base d'AgCl ou de CuCl sur un support d'argent, de cuivre, de carbone, de polypropylène, de polyéthylène ou d'un polymère conducteur.  
35 L'anode peut être une anode conventionnelle, par exemple anode en métal ou alliage métallique tel que titane, platine, acier inoxydable ou encore en un matériau conducteur électronique non métallique tel que carbone ou

graphite, ou bien encore une anode consommable non réversible ou réversible, par exemple anode en un métal tel que Al, Cu, Mg, Zn et Ag éventuellement déposée sur un support isolant tel que polypropylène ou polyester ou sur un support choisi parmi titane, acier inoxydable, platine, carbone, graphite et polymère conducteur. Lesdites anode et cathode, dont l'une ou l'autre peut être agencée comme indiqué ci-dessus pour former une électrode limitante, ont chacune une aire inférieure à 50 cm<sup>2</sup> et plus particulièrement comprise entre 1 et 30 cm<sup>2</sup>.

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

Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention, lorsqu'il est équipé d'au moins une électrode à base du couple Ag/AgCl et, de préférence, comporte une anode et une cathode à base dudit couple Ag/AgCl, peut encore inclure un ensemble de contrôle de l'état d'avancement de l'administration transcutanée du principe actif tel que décrit dans la citation FR-A-2724115.

Selon l'invention, il est possible de produire l'ensemble électrode renfermant le principe actif (premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur), en réalisant l'élément réservoir primaire et, s'il est utilisé, l'élément réservoir secondaire sous la forme de solides hydratables, comme indiqué précédemment, puis en assemblant à sec lesdits éléments réservoirs, la membrane et l'électrode pour former l'ensemble électrode à l'état non hydraté. On peut, de la même manière, produire, sous la forme d'un solide hydratable, l'élément réservoir du deuxième ensemble électrode et assembler à sec ledit réservoir avec l'électrode associée (contre-électrode) pour former le deuxième ensemble électrode à l'état non hydraté. Lesdits premier et deuxième ensembles électrodes sont

hydratés seulement lors de la mise en fonctionnement du dispositif d'ionophorèse.

La membrane sélectivement perméable présente dans l'ensemble électrode renfermant le principe actif (premier ensemble électrode ou ensemble électrode donneur) empêche pratiquement la migration des ions et molécules, qui ont des masses moléculaires supérieures à 100 daltons et plus spécialement supérieures à 300 daltons. La présence de cette membrane au contact de l'élément réservoir primaire renfermant le principe actif permet de confiner ledit principe actif dans l'élément réservoir primaire et d'éviter ainsi sa dilution dans l'élément réservoir secondaire, s'il est présent, et sa dégradation au contact de l'électrode de l'ensemble électrode.

Le dispositif d'ionophorèse selon l'invention permet d'administrer à un sujet, par voie transcutanée, des principes actifs divers. Il est particulièrement efficace pour l'administration de principes actifs cationiques ou anioniques issus de molécules thérapeutiques ayant des masses moléculaires supérieures à 100 daltons, telles que, par exemple, insuline, métoprolol, hydrocodone, tétracyclines, salbutamol, acide valproïque, propranolol, arginine-desmopressine, fentanyl ou autres ou encore telles que celles mentionnées dans la citation WO-A-9116943 (cf. page 24, ligne 1, à page 25, ligne 18). Le dispositif selon l'invention est avantageusement utilisable pour l'administration de principes actifs, notamment anioniques, de masses moléculaires élevées, c'est-à-dire supérieures à 300 daltons. Comme exemples de tels principes actifs, on peut citer les sels alcalins ou alcalinoterreux, notamment sels de sodium, d'oligosaccharides, dont l'administration ionophorétique est proposée dans la citation FR-A-2729574 et qui sont constitués de deux à douze motifs saccharidiques, dont certains ou tous ont leurs groupements OH remplacés, au moins en partie, par des groupements fonctionnels choisis parmi  $-\text{OSO}_3^-$ ,  $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{NHSO}_3^-$ ,  $-\text{NH-acyle}$ ,  $-\text{OPO}_3^{--}$  et  $-\text{OT}$ , T étant un radical hydrocarboné et qui présentent un caractère ionique propre à une administration ionophorétique, lesdits

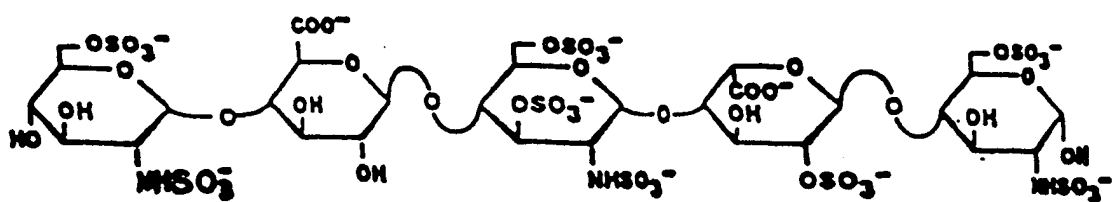
oligosaccharides étant plus spécialement des tri-, tétra-, penta- ou hexasaccharides et tout particulièrement des pentasaccharides. Comme autres exemples desdits principes actifs, on peut encore citer les glycosaminoglycanes anioniques, dont l'administration ionophorétique est proposée dans la citation FR-A-2729575 et qui consistent en sels alcalins ou alcalinoterreux, notamment sels de sodium, potassium ou calcium, de glycosaminoglycanes anioniques dont les chaînes mucopolysaccharidiques ont des masses moléculaires comprises entre 1 000 et 15 000 et plus spécialement entre 2 500 et 10 000, lesdits glycosaminoglycanes anioniques étant notamment des héparines dont les chaînes mucopolysaccharidiques sont de basses masses moléculaires, c'est-à-dire de masses moléculaires telles que définies ci-dessus.

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

EXEMPLE 1 :

Etude du passage transdermique d'un sel de sodium de pentasaccharide par ionophorèse à intensité imposée.

Le pentasaccharide utilisé correspondait à celui ayant la formule donnée ci-après :



Préalablement aux essais de passage transdermique du pentasaccharide, on a déterminé, d'une part, les impédances (résistance) et, d'autre part, les perméabilités passive et sous ionophorèse au pentasaccharide d'une série de membranes comportant des membranes selon l'invention formées à partir de films de deux polyétherblocamides, commercialisés par la société ELF ATOCHEM sous les dénominations PEBAX® MV 1041 et MV 1074, et des membranes selon l'état de la technique

formées à partir de films d'acétate de cellulose, de polyamide 11 ou d'un mélange d'acétate de cellulose et de 10 % en poids de polyoxyéthylèneglycol (POEG) de masse moléculaire égale à 400.

5 Les PEBAX MV 1041 et MV 1074 sont des polyétherblocamides, dont les séquences A consistent en un polyamide 12 de masse moléculaire moyenne en nombre  $\bar{M}_n$  égale à 4500 (PEBAX MV 1041) ou 1500 (PEBAX MV 1074) et les séquences B consistent en un polyoxyéthylène de  $\bar{M}_n$  égale à 1500, lesdits polyétherblocamides ayant une  $\bar{M}_n$  d'environ 24000 (PEBAX MV 1041) ou d'environ 21000 (PEBAX MV 1074) et une teneur pondérale en polyamide de 75 % (PEBAX MV 1041) ou de 50 % (PEBAX MV 1074).

15 La perméabilité des membranes au pentasaccharide sous ionophorèse était déterminée en utilisant un dispositif d'ionophorèse comportant un compartiment donneur et un compartiment receveur séparés l'un de l'autre par la membrane à étudier, le compartiment donneur renfermant le pentasaccharide sous la forme d'une solution aqueuse à 2 % en poids et étant équipé d'une cathode à base d'argent chloruré (cathode Ag/AgCl) et le compartiment receveur contenant une solution aqueuse de NaCl à 9 g/litre et étant équipé également d'une anode à base d'argent chloruré. En opérant à intensité régulée (0,2 mA/cm<sup>2</sup>), on appliquait au système une quantité d'électricité correspondant à 2 mAh, ladite application étant effectuée en 5 heures.

25 La perméabilité passive des membranes au pentasaccharide était déterminée en utilisant un dispositif comparable à celui décrit ci-dessus mais exempt d'électrode.

30 Dans chacune des déterminations précitées, on prélevait des échantillons du liquide contenu dans le compartiment receveur après des durées déterminées et, par dosage de l'activité antifacteur Xa desdits échantillons, on obtenait la quantité de pentasaccharide passée dans le compartiment receveur à travers la membrane.

35 Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IA donné ci-après.



TABLEAU IA

Matériau de la membrane	Résistance pour diverses épaisseurs (k $\Omega$ )				Perméabilités pour une épaisseur de 50 $\mu$ m	
	25 $\mu$ m	50 $\mu$ m	75 $\mu$ m	100 $\mu$ m	Passive sur 1 mois ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> )	Ionophorèse sur 24h/2 mAh ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> )
PEBAX MV 1041	0,3	0,8		3	< 2	< 5
PEBAX MV 1074	0,25	0,6		2	4	6
Acétate de cellulose	40	80	140	190	< 2	
Polyamide 11		220	> 1000		~ 0	
Mélange acétate de cellulose/POEG à 10 %		4	6	8,5	12	30

5 A la lecture du tableau IA, on constate que les membranes formées de films de polyamide 11 ou d'acétate de cellulose ne sont pas susceptibles d'être utilisées en ionophorèse car elles sont trop impédantes et entraîneraient donc des pertes par effet Joule trop importantes pour un dispositif d'ionophorèse portatif léger. Il faut également
 10 remarquer que si les membranes obtenues à partir du mélange acétate de cellulose/POEG (10 %) ont une impédance moins élevée que les membranes formées à partir de films d'acétate de cellulose pur, elles sont beaucoup plus perméables, même par voie passive, ce qui devrait entraîner une rapide
 15 dilution du principe actif dans les deux réservoirs de l'ensemble électrode, d'où une perte définitive des performances potentielles de l'ensemble électrode en cas de stockage, si ledit ensemble n'est pas exempt d'eau ou de solvant du principe actif.

Les essais de passage transdermique du pentasaccharide ont été réalisés avec des membranes selon l'invention en PEBAX MV 1041 ou PEBAX MV 1074 ayant une épaisseur de 50  $\mu\text{m}$  et, aux fins de comparaison, avec des membranes composites de 75  $\mu\text{m}$  d'épaisseur obtenues à partir du mélange acétate de cellulose/POEG (10 %).

On opérait dans des cellules d'ionophorèse de structure identique. Chaque cellule d'ionophorèse était constituée de trois compartiments cylindriques adjacents coaxiaux de 2  $\text{cm}^2$  de section transversale, à savoir, dans cet ordre, un compartiment donneur, un compartiment receveur et un compartiment de contre-électrode, ces trois compartiments étant séparés, chacun du suivant et de façon étanche, par un morceau de peau de rat nu d'un même lot servant d'échantillon de peau pour l'étude de la diffusion transdermique. Le compartiment donneur renfermait une solution aqueuse à 2 % en poids du sel de sodium du pentasaccharide précité ayant une activité antifacteur Xa de 0,65 unité "Golden Standard" par microgramme. Le compartiment receveur, d'un volume de 10 ml, renfermait une solution de NaCl à 9 g/litre et était agité à l'aide d'un barreau magnétique. Le compartiment de contre-électrode, d'un volume de 0,5 ml, renfermait une solution aqueuse à 2 % en poids de NaCl. A son extrémité opposée au compartiment receveur, le compartiment donneur était équipé d'une électrode négative ou cathode consistant en un film de 15  $\mu\text{m}$  d'épaisseur en argent chloruré sur une face pour renfermer une couche d'AgCl correspondant à 2 mAh/cm<sup>2</sup>. De manière identique au compartiment donneur, le compartiment de contre-électrode était équipé d'une électrode positive ou anode (contre-électrode) constituée d'un film d'argent de 15  $\mu\text{m}$  d'épaisseur faiblement chloruré en surface (quantité d'AgCl correspondant à 0,1 mAh/cm<sup>2</sup>). La face chlorurée de chaque électrode était tournée du côté de l'échantillon de peau de rat.

Les échantillons de peau de rat avaient été débarrassés des tissus sous-cutanés et conservés par congélation à -40°C jusqu'à leur montage dans la cellule

d'ionophorèse, faces dermiques tournées vers le compartiment receveur, après un passage de 15 minutes dans du sérum physiologique.

5 Pour chacun des essais réalisés, six cellules d'ionophorèse identiques étaient mises en route simultanément. La surface active d'échange était de 2 cm<sup>2</sup> pour chaque échantillon de peau.

10 Un générateur de courant, équipé de fonctions de sécurité lui interdisant de dépasser une tension maximale de 5 volts, imposait aux électrodes de chacune des six cellules d'ionophorèse, un courant continu d'intensité constante égale à 0,4 mA, soit 0,2 mA/cm<sup>2</sup>. Le courant produit par le générateur était appliqué pendant 5 heures, l'électrode du compartiment donneur de chaque cellule étant reliée au pôle négatif dudit générateur et les contre-électrodes au pôle positif.

20 Au bout de ladite durée, on prélevait une partie aliquote du milieu contenu dans le compartiment receveur et déterminait, par dosage, la quantité de pentasaccharide ayant traversé la peau séparant les compartiments donneur et receveur de chaque cellule. Un deuxième prélèvement était réalisé 22 heures après le début de chaque expérience, soit 17 heures après l'arrêt du signal électrique, afin de laisser diffuser une part importante des quantités de principe actif pentasaccharide retenues dans l'échantillon de peau en l'absence de circulation sanguine sous-cutanée.

Cinq essais 1a à 1e ont été réalisés comme suit :

30 Essai 1a : Le compartiment donneur avait un volume de 0,5 ml (5 mg/cm<sup>2</sup> de principe actif) et aucune membrane n'était utilisée.

Essai 1b : Le compartiment donneur avait un volume de 0,1 ml (1 mg/cm<sup>2</sup> de principe actif) et aucune membrane n'était utilisée.

35 Essai 1c : Le compartiment donneur comportait un réservoir de principe actif (élément réservoir primaire) contenant 0,1 ml d'une solution aqueuse du principe actif à 2 % en poids (1 mg/cm<sup>2</sup> de principe actif) et séparé d'un compartiment d'électrode (élément réservoir secondaire)

ayant un volume de 0,8 ml et contenant une solution de NaCl à 5 g/litre, par une membrane formée d'un film de 75 µm d'épaisseur obtenu à partir du mélange précité d'acétate de cellulose et de 10 % en poids de POEG de masse moléculaire égale à 400.

Essai 1d : Le compartiment donneur avait la même structure que celui de l'essai 1c, mais la membrane était constituée d'un film de PEBAX MV 1041 ayant 50 µm d'épaisseur.

Essai 1e : Le compartiment donneur comportait un réservoir de principe actif (élément réservoir primaire) constitué d'un hydrogel à base d'agarose ayant une épaisseur de 250 µm et renfermant 2 % en poids de principe actif, soit 0,5 mg/cm<sup>2</sup> de principe actif, séparé d'un compartiment électrode (élément réservoir secondaire) ayant un volume de 0,6 ml et renfermant une solution aqueuse de NaCl à 0,5 g/litre, par une membrane consistant en un film de PEBAX MV 1074 ayant une épaisseur de 50 µm.

Pour chacun des essais, on a déterminé sur des parties aliquotes prélevées dans les compartiments receveurs des six cellules, l'activité moyenne antifacteur Xa par ml de milieu représentative de la quantité de pentasaccharide ayant diffusé dans ces compartiments à l'issue des 5 heures d'application du courant et 22 heures après le début de chaque expérience, soit 17 heures après l'arrêt dudit courant.

Le dosage du pentasaccharide dans le compartiment receveur était fondé sur la recherche de son activité antifacteur Xa. Le dosage était réalisé, soit directement sur le milieu prélevé dans le compartiment receveur, soit après dilution, à l'aide d'un coffret de dosage ROTACHROM HEPARIN 8®, de tampon complémentaire pour appareil de dosage et d'antithrombine III bovine, ces divers éléments étant fournis par la société STAGO, en faisant appel à un appareil de dosage HITACHI 717. L'établissement de la courbe d'étalonnage était effectué à l'aide d'une solution étalon de pentasaccharide dite étalon "Golden Standard" à laquelle on a attribué une activité antifacteur Xa égale à 13 unités par ml.

Les résultats des essais d'ionophorèse et d'essais d'administration passive sont rassemblés dans le tableau IB.

Les données présentées dans ce tableau sont des résultats moyens calculés sur des séries de six cellules identiques recevant les mêmes quantités d'électricité. Les écarts standards à la moyenne sont généralement inférieurs à 15 %, sauf pour le transport passif où l'écart standard à la moyenne atteint près de 35 %. Toutes les cellules ont reçu la même quantité d'électricité à l'exception des cellules de l'essai passif (transport passif sans courant) et des cellules de l'essai 1c, pour lesquelles le générateur était à la limite de ses possibilités et n'a pu assurer la totalité du courant demandé en raison de l'impédance élevée des membranes à base d'acétate de cellulose et de POEG utilisées dans cet essai.

TABLEAU IB

Essai	Passif	1a	1b	1c	1d	1e
Quantité finale de courant (mAh/cm <sup>2</sup> )	0	1	1	0,9	1	1
Quantité initiale de principe actif (mg/cm <sup>2</sup> )	5	5	1	1	1	0,5
Activité aXa/ml à 5 heures	0,2	23	22	15	59	49
Quantité de principe actif à 5 heures (µg/cm <sup>2</sup> )	1	115	110	75	295	245
Activité aXa/ml à 22 heures	0,3	30	28	20	70	62
Quantité de principe actif à 22 heures (µg/cm <sup>2</sup> )	1,5	150	140	110	390	310
Quantité de principe actif par mAh (µg/cm <sup>2</sup> )		150	140	125	390	310
Taux d'utilisation du principe actif (%)*	0,03	3	14	11	39	62

\* Taux d'utilisation du principe actif = rapport de la quantité de principe actif à 22 heures à la quantité initiale de principe actif.

La lecture du tableau IB montre que le transport passif du pentasaccharide est très faible, qu'il y a une certaine antinomie entre les quantités de principe actif passées par mAh et les taux d'épuisement des électrodes (taux d'utilisation du principe actif ou rendement produit) et qu'il est préférable d'utiliser des réservoirs de faible épaisseur permettant de réduire la quantité de principe actif si l'on veut en améliorer les rendements, comme il ressort de la comparaison des essais 1a et 1b.

On constate également, en comparant les essais 1d et 1b, que lorsqu'on interpose entre l'électrode et le réservoir de principe actif une membrane selon l'invention en un polyétherblocamide et un réservoir d'électrode (élément réservoir secondaire) de plus grand volume que le volume du réservoir de principe actif (élément réservoir primaire), on accroît très sensiblement (de presque trois fois) à la fois la quantité de principe actif administrée par unité de quantité d'électricité et le taux d'épuisement en principe actif de l'ensemble électrode donneur.

Le choix de cette combinaison permet d'atteindre des taux d'épuisement encore plus élevés en utilisant des réservoirs de principe actif très peu épais, comme le montre l'essai 1e, en tirant le meilleur profit des très faibles quantités de principe actif présentes par unité de surface.

Il apparaît également que les membranes à base du mélange d'acétate de cellulose et de POEG sont nettement moins efficaces que les membranes à base de polyétherblocamide.

#### EXEMPLE 2 :

Administration chez le microporc du sel de sodium d'un pentasaccharide par ionophorèse à densité de courant imposé.

Le microporc de souche YUCATAN est considéré par les spécialistes comme un excellent modèle animal pour l'étude de l'administration chez l'homme des médicaments par ionophorèse. En effet la structure de la peau de cet animal est très voisine de celle de la peau humaine.

Les essais suivants ont été conduits chez le microporc précité dans le but de comparer l'administration, par ionophorèse, du sel de sodium du pentasaccharide utilisé dans l'exemple 1 avec une administration par injection sous-cutanée.

Pour ces essais, on constituait des paires d'ensembles électrodes adhésifs, chaque paire comportant un ensemble électrode donneur, équipé d'une électrode négative réversible (électrode active) et renfermant le pentasaccharide à administrer et un ensemble électrode passif formé d'une électrode positive (contre-électrode) en contact avec un deuxième élément réservoir renfermant un électrolyte indifférent.

Chaque ensemble électrode donneur avait une structure analogue à l'une ou l'autre des structures schématisées, à titre d'exemple non limitatif, sur les deux figures du dessin annexé, où :

- la figure 1 illustre un ensemble électrode témoin formé d'une électrode négative réversible en contact direct avec un élément réservoir unique ; et

- la figure 2 illustre un ensemble électrode donneur selon l'invention comportant un élément réservoir primaire et un élément réservoir secondaire, séparés l'un de l'autre par une membrane sélectivement perméable en polyétherblocamide, et une électrode négative en contact direct avec l'élément réservoir secondaire.

Chaque ensemble électrode témoin schématisé sur la figure 1 comportait un disque 1 en mousse de polyéthylène présentant un évidement cylindrique axial 2, ledit disque comportant une face adhésive 3 et une face 4 non adhésive, chacune desdites faces ayant la forme d'une zone annulaire de deux centimètres de largeur. L'extrémité 5 de l'évidement du disque, côté face non-adhésive, était obturé par une électrode 6 ayant la forme d'un disque d'argent chloruré sur l'une de ses faces, ledit disque ayant une section de 20 cm<sup>2</sup>. La face chlorurée 7 du disque électrode était tournée vers l'intérieur de l'évidement. La face non-chlorurée dudit disque portait une prise de contact 8 du

type bouton-pression, soudée à ladite face au moyen d'un adhésif conducteur électronique, et elle s'appuyait contre un disque support 9 en mousse de polyéthylène coaxial au disque 1 et présentant un évidement axial 10 pour permettre l'accès à la prise de contact 8. Ledit disque support, de diamètre compris entre celui de l'électrode 6 et du disque 1, était collé sur la face non-adhésive de ce dernier disque. L'évidement 2 du disque 1 était rempli d'un matériau poreux absorbant conducteur renfermant le pentasaccharide et formant élément réservoir 11. La face adhésive 3 du disque 1 était enduite d'un adhésif sensible à la pression agréé pour être appliqué sur la peau, ladite face 3 et la face 12 adjacente de l'élément réservoir 11 étant initialement recouvertes d'un film protecteur pelable anti-adhérent 13 en polyester, que l'on retirait avant application sur la peau.

Chaque ensemble électrode donneur selon l'invention schématisé sur la figure 2 comportait, d'une part, un disque 1 en mousse de polyéthylène présentant un évidement cylindrique axial 2 et, d'autre part, un disque étagé 14 également en mousse de polyéthylène, ledit disque 14 étant coaxial au disque 1 et présentant un évidement cylindrique 15 de même diamètre que l'évidement 2 du disque 1. Ledit disque 1 comportait une face adhésive 3 et une face 4 non-adhésive, chacune desdites faces ayant la forme d'une zone annulaire de deux centimètres de largeur. Le disque étagé 14, de diamètre inférieur à celui du disque 1, était collé par une face 16 sur la face 4 dudit disque 1. Les évidements 2 et 15 étaient séparés l'un de l'autre par une membrane sélectivement perméable 17 en polyétherblocamide, ladite membrane étant collée par une face à la face 4 du disque 1 et par une autre face à la face 16 du disque étagé 14. L'extrémité 18, la plus éloignée de la membrane, de l'évidement 15 du disque étagé 14 était obturée par une électrode 6 ayant la forme d'un disque d'argent chloruré sur l'une de ses faces, ledit disque ayant une section de 20 cm<sup>2</sup>. La face chlorurée 7 du disque électrode était tournée vers l'intérieur de l'évidement 15. La face non-chlorurée dudit disque portait une prise de



contact 8 du type bouton-presseur, soudée à ladite face au moyen d'un adhésif conducteur électronique, et elle s'appuyait contre un disque support 9 en mousse de polyéthylène, coaxial au disque 1 et au disque étagé 14 et présentant un évidement axial 10 pour permettre l'accès à la prise de contact 8. Ledit disque support, de diamètre compris entre celui de l'électrode 6 et celui de la face 19 du disque étagé 14, était collé sur ladite face. L'évidement 2 du disque 1 était rempli d'un matériau poreux absorbant conducteur renfermant le pentasaccharide (milieu électrolyte primaire) et constituant un élément réservoir primaire 11. L'évidement 15 du disque étagé 14 était rempli d'un hydrogel conducteur 20 renfermant un électrolyte indifférent et constituant un élément réservoir secondaire. La face adhésive 3 du disque 1 était enduite d'un adhésif sensible à la pression agréé pour être appliqué sur la peau, ladite face 3 et la face 12 adjacente de l'élément réservoir primaire 11 étant initialement recouvertes par un film protecteur pelable antiadhérent 13 en polyester, que l'on retirait avant application sur la peau.

Dans l'ensemble électrode donneur selon l'invention ainsi que dans l'ensemble donneur témoin, l'électrode 6 en argent chloruré renfermait une quantité de chlorure d'argent équivalent à  $1,8 \text{ mAh/cm}^2$ , permettant ainsi à l'électrode de supporter la quantité de courant traversant les électrodes pendant la durée de traitement ionophorétique, à savoir  $0,88 \text{ mAh/cm}^2$ .

Le milieu électrolyte primaire constituant l'élément réservoir primaire 11 de l'ensemble électrode donneur selon l'invention, de même que le matériau poreux absorbant conducteur formant l'élément réservoir 11 de l'ensemble électrode témoin, étaient constitués, chacun, d'une feuille de papier buvard en fibres de cellulose additionnées de fibrilles de polypropylène, ayant une surface de  $20 \text{ cm}^2$  et une épaisseur de  $0,5 \text{ mm}$  et étant imbibée, à raison de  $50 \text{ mg/cm}^2$ , d'une solution aqueuse contenant 2 % en poids de pentasaccharide. Chaque élément réservoir 11 contenait en tout 1 g de solution, soit 20 mg de pentasaccharide pour

20 cm<sup>2</sup> de surface active (1 mg/cm<sup>2</sup>). On a donc engagé 20 mg de pentasaccharide en tout par animal.

L'hydrogel conducteur 20 formant l'élément réservoir secondaire avait une épaisseur de 3 mm et consistait en un hydrogel à base d'agarose renfermant une solution de NaCl à 0,1 g/l de ce composé.

La membrane sélectivement perméable séparant les évidements 2 et 15 de l'ensemble électrode donneur selon l'invention, c'est-à-dire séparant les éléments réservoirs primaire 11 et secondaire 20 dudit ensemble électrode, était constituée d'un film de 50 µm d'épaisseur du polyétherblocamide PEBAX MV 1041 défini dans l'exemple 1.

Dans chaque ensemble électrode passif, l'électrode positive (contre-électrode) en argent chloruré renfermait une quantité de chlorure d'argent équivalent à 0,1 mAh/cm<sup>2</sup> et l'élément réservoir associé à cette électrode était constitué d'une feuille de papier buvard en fibres de cellulose additionnées de fibrilles de polypropylène ayant une surface de 20 cm<sup>2</sup> et une épaisseur de 0,5 mm et étant imbibée d'une solution aqueuse de NaCl pour renfermer 6 % en poids de ce sel.

Un générateur de signaux électriques, connectable aux électrodes de chaque paire d'ensembles électrodes permettait de délivrer entre lesdites électrodes un signal électrique continu d'intensité régulée.

Cinq jours avant chaque essai, les animaux étaient cathétérisés au niveau des deux jugulaires, ainsi qu'il est bien connu pour toute expérimentation d'administration de médicaments, afin de permettre des prélèvements réguliers de sang destinés à doser les activités antifacteur Xa et, par là, à évaluer les quantités de principe actif ayant traversé la peau pour pénétrer le système circulatoire et donc à vérifier l'efficacité du traitement ionophorétique.

Les animaux, à jeun depuis la veille des expérimentations, étaient placés dans des hamacs spécialisés. On collait par simple pression sur le dos de chaque animal préalablement nettoyé à l'aide d'un tissu humide, de part et d'autre de la colonne vertébrale, une

5 paire d'ensembles électrodes préalablement débarrassés de leur film protecteur pelable et on connectait, par l'intermédiaire de câbles munis de pinces adaptées aux prises de contact installées à cet effet, l'électrode négative de l'ensemble électrode donneur au pôle négatif du générateur et la contre-électrode de l'ensemble électrode passif au pôle positif dudit générateur.

10 Entre les électrodes négative et positive de chaque paire d'ensembles électrodes collés sur l'animal, on établissait, grâce au générateur, un courant de 2,2 mA (soit une densité de courant de 0,11 mA/cm<sup>2</sup>) pendant une durée de 8 heures et on pratiquait divers prélèvements de sang sur diatube H STAGO® au cours du temps et ce jusqu'à 30 heures après le début de chaque expérience soit 22 heures après la fin du traitement ionophorétique. Chaque essai ionophorétique a été reproduit sur quatre microporcs mâles de poids égal à 12,1 kg en moyenne.

20 Outre l'essai selon l'invention et l'essai témoin d'administration du principe actif pentasaccharide par ionophorèse mis en oeuvre comme décrit ci-dessus (essai 2b selon l'invention et essai 2c témoin), on effectuait également des essais comparatifs 2a et 2d comme suit, chaque essai étant reproduit sur quatre microporcs, comme dans le cas de l'administration ionophorétique :

- 25 - essai 2a : mise en place des ensembles électrodes comme dans les essais d'ionophorèse 2b et 2c, mais sans application de courant (détermination du transport passif),  
- essai 2d : injection sous-cutanée de 0,200 mg/kg de pentasaccharide en solution injectable.

30 Dans ces essais 2a et 2d, on pratiquait un certain nombre de prélèvements sanguins au cours du temps et jusqu'à 30 heures après le début de chaque expérience comme dans le cas du traitement ionophorétique des essais 2b et 2c.

35 Les teneurs plasmatiques des différents prélèvements sanguins, exprimées en unités "Golden standard" d'antifacteur Xa, sont indiquées dans le tableau II aux fins de comparaison des taux plasmatiques moyens obtenus sur des animaux de même souche et de même poids traités avec le même

principe actif dans les conditions des essais selon l'invention (essai 2b) et des essais comparatifs (essais 2a, 2c et 2d).

TABLEAU II

Essai	Unités antifacteur Xa/ml			
	2a	2b	2c	2d
Durée (heures)				
0	0	0	0	0
0,25	0	0,07	0,03	0,11
0,50	0	0,14	0,05	0,13
1,00	0	0,36	0,09	0,17
2,00	0	0,81	0,13	0,22
4,00	0	1,3	0,27	0,26
6,00	0	0,98	0,29	0,24
8,00	0	1	0,35	0,15
10,00	0	0,79	0,34	0,12
12,00	0	0,61	0,14	0,06
16,00	0	0,38	0,11	0,06
24,00	0	0,12	0,08	0,00
30,00	0	0,04	0,01	0,00
mAh	0	0,88	0,88	0
Poids des microporcs	12,3 kg	11,9 kg	12,2 kg	12 kg
PS administré (mg)	0	13,2	4,2	2,4
PS administré (mg/cm <sup>2</sup> )	0	0,66	0,21	
PS administré (mg/mAh.cm <sup>2</sup> )		0,755	0,233	
Biodisponibilité (%)	0	66	20	

La comparaison des résultats présentés au tableau II fait apparaître que le traitement par voie ionophorétique pratiqué selon l'invention conduit à des taux plasmatiques, exprimés en antifacteur Xa, supérieurs de plus de trois fois à ceux que l'on obtient par voie ionophorétique en utilisant un élément réservoir de principe actif identique à celui utilisé selon l'invention, mais sans faire appel à la

structure à deux réservoirs séparés par la membrane en polyétherblocamide.

En particulier, la biodisponibilité, c'est-à-dire le taux de principe actif réellement administré rapporté aux quantités de principe actif dans les ensembles électrodes donneurs, est d'environ 66 % dans le traitement ionophorétique selon l'invention (essai 2b) contre seulement environ 20 % dans le traitement ionophorétique témoin (essai 2c).

On peut encore observer que la biodisponibilité pour les essais in vivo est supérieure aux taux d'utilisation qui ont été obtenus pour les essais in vitro (exemple 1).

#### EXEMPLE 3 :

Administration chez le microporc du sel de sodium d'une héparine de basse masse moléculaire par ionophorèse à densité de courant imposée.

Les essais décrits dans cet exemple ont été conduits sur des microporcs de souche YUCATAN, dans le but de comparer l'administration, par ionophorèse, d'un principe actif constitué du sel de sodium d'une héparine de basse masse moléculaire à une administration dudit principe actif par voie passive ou par injection sous-cutanée.

Le principe actif était obtenu comme décrit dans la citation EP-A-0181252 et possédait une masse moléculaire moyenne allant de 4 000 à 5 000 et une activité antifacteur Xa, exprimée en Unités Internationales (en abrégé UI), égale à 100 UI/mg.

Selon les essais, l'administration du principe actif était réalisée par voie passive (essai 3a), par ionophorèse selon l'invention (essai 3b), par ionophorèse témoin (essai 3c) ou par injection sous-cutanée (essai 3d).

Pour les essais d'ionophorèse ou d'administration passive, on constituait des paires d'ensembles électrodes adhésifs, chaque paire comportant un ensemble électrode donneur, équipé d'une électrode négative réversible (électrode active) et renfermant le principe actif à administrer, et un ensemble électrode passif formé d'une électrode positive (contre-électrode) en contact avec un

deuxième élément réservoir renfermant un électrolyte indifférent.

L'ensemble électrode donneur de chaque paire d'ensembles électrodes avait une structure analogue à celle schématisée sur la figure 2 dans le cas de l'essai 3b (ionophorèse selon l'invention) ou à celle représentée sur la figure 1 dans le cas de l'essai 3c (ionophorèse témoin).

Dans l'ensemble électrode donneur selon l'invention ainsi que dans l'ensemble donneur témoin, l'électrode 6 en argent chloruré avait une surface de  $25 \text{ cm}^2$  et renfermait une quantité de chlorure d'argent équivalente à  $2,4 \text{ mAh/cm}^2$ , permettant ainsi à l'électrode de supporter la quantité de courant traversant les électrodes pendant la durée du traitement ionophorétique, à savoir  $1,92 \text{ mAh/cm}^2$ .

Le milieu électrolyte primaire constituant l'élément réservoir primaire 11 de l'ensemble électrode donneur selon l'invention, de même que le matériau poreux absorbant conducteur formant l'élément réservoir 11 de l'ensemble électrode témoin, étaient constitués, chacun, d'une feuille de papier buvard en fibres de cellulose additionnées de fibrilles de polypropylène, ayant une surface de  $25 \text{ cm}^2$  et une épaisseur de  $0,5 \text{ mm}$  et étant imbibée, à raison de  $50 \text{ mg/cm}^2$ , d'une solution aqueuse contenant 5 % en poids de principe actif. Chaque élément réservoir 11 contenait en tout  $1,25 \text{ g}$  de solution, soit  $62,5 \text{ mg}$  de principe actif pour  $25 \text{ cm}^2$  de surface active ( $2,5 \text{ mg/cm}^2$ ). On a donc engagé  $62,5 \text{ mg}$  de principe actif en tout par animal.

L'hydrogel conducteur 20 formant l'élément réservoir secondaire avait une surface de  $25 \text{ cm}^2$  et une épaisseur de  $2 \text{ mm}$  et consistait en un hydrogel à base d'agarose renfermant une solution de NaCl à  $0,1 \text{ g/l}$  de ce composé, la quantité d'hydrogel représentant  $200 \text{ mg/cm}^2$ .

La membrane sélectivement perméable séparant les évidements 2 et 15 de l'ensemble électrode donneur selon l'invention, c'est-à-dire séparant les éléments réservoirs primaire 11 et secondaire 20 dudit ensemble électrode, était constituée d'un film de  $50 \text{ }\mu\text{m}$  d'épaisseur du polyétherblocamide PEBAX MV 1041 défini dans l'exemple 1.

Dans chaque ensemble électrode passif, l'électrode positive (contre-électrode) en argent chloruré avait une surface de  $25 \text{ cm}^2$  et renfermait une quantité de chlorure d'argent équivalente à  $0,1 \text{ mAh/cm}^2$ . L'élément réservoir associé à cette électrode était constitué d'un hydrogel d'agarose ayant une surface de  $25 \text{ cm}^2$  et une épaisseur de  $0,2 \text{ mm}$  ( $200 \text{ mg/cm}^2$ ), ledit hydrogel renfermant une solution saline à 2 % en poids de NaCl.

Un générateur de signaux électriques, connectable aux électrodes de chaque paire d'ensembles électrodes permettait de délivrer entre lesdites électrodes un signal électrique continu d'intensité régulée.

Les animaux étaient conditionnés pour les essais comme indiqué dans l'exemple 2. En outre, la mise en place des paires d'électrodes sur les animaux, pour l'administration ionophorétique, était réalisée comme décrit dans ledit exemple 2.

Pour la mise en oeuvre des essais d'ionophorèse selon l'invention (essai 3b) et témoin (essai 3c), entre les électrodes négative et positive de chaque paire d'ensembles électrodes collés sur l'animal, on établissait, grâce au générateur, un courant de  $4 \text{ mA}$  (soit une densité de courant de  $0,16 \text{ mA/cm}^2$ ) pendant une durée de 12 heures et on pratiquait divers prélèvements de sang sur diatube H STAGO® au cours du temps et ce jusqu'à 30 heures après le début de chaque expérience soit 18 heures après la fin du traitement ionophorétique. Chaque essai ionophorétique a été reproduit sur quatre microporcs mâles.

Outre l'essai selon l'invention (essai 3b) et l'essai témoin (essai 3c) d'administration du principe actif par ionophorèse mis en oeuvre comme décrit ci-dessus, on effectuait également des essais comparatifs 3a et 3d comme suit, chaque essai étant reproduit sur quatre microporcs, comme dans le cas de l'administration ionophorétique :

- essai 3a : mise en place des ensembles électrodes comme dans les essais d'ionophorèse 3b et 3c, mais sans application de courant (détermination du transport passif),

- essai 3d : injection sous-cutanée de 4,5 mg. de principe actif en solution injectable.

Dans ces essais 3a et 3d, on pratiquait un certain nombre de prélèvements sanguins au cours du temps et jusqu'à 30 heures après le début de chaque expérience comme dans le cas du traitement ionophorétique des essais 3b et 3c.

Les teneurs plasmatiques des différents prélèvements sanguins, exprimées en unités internationales d'antifacteur Xa, sont indiquées dans le tableau III aux fins de comparaison des taux plasmatiques moyens obtenus sur des animaux de même souche et de même poids traités avec le même principe actif dans les conditions des essais selon l'invention (essai 3b) et des essais comparatifs (essais 3a, 3c et 3d).



TABLEAU III

Essai	Activité antifacteur Xa (U.I./ml)			
	3a	3b	3c	3d
Durée (heures)				
0	0	0	0	0
0,50	0	0,09	0,03	0,41
1,00	0	0,23	0,09	2,64
1,50	0	0,34	0,12	3,04
2,00	0	0,42	0,14	3,08
3,00	0	0,46	0,13	3,44
4,00	0	0,58	0,21	3,39
6,00	0	0,68	0,26	2,71
8,00	0	0,72	0,33	2,28
10,00	0	0,68	0,29	0,21
12,00	0	0,74	0,26	0,12
16,00	0	0,18	0,11	0,00
24,00	0	0,06	0,04	0,00
30,00	0	0,00	0,02	0,00
mAh	0	1,92	1,92	0
Poids moyen des microporcs	12,4 kg	13,6 kg	11,9 kg	13 kg
PA administré (mg)	0	8,214	3,046	4,5
PA administré (mg/cm <sup>2</sup> )	0	0,328	0,122	
PA administré (mg/mAh.cm <sup>2</sup> )		0,171	0,063	
Biodisponibilité (%)	0	13,1	4,9	

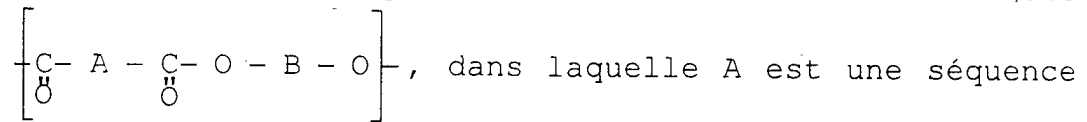
La comparaison des résultats présentés au tableau III fait apparaître que le traitement par voie ionophorétique pratiqué selon l'invention conduit à des taux plasmatiques, exprimés en antifacteur Xa, supérieurs d'environ trois fois à ceux que l'on obtient par voie ionophorétique en utilisant un élément réservoir de principe actif identique à celui utilisé selon l'invention, mais sans faire appel à la structure à deux réservoirs séparés par la membrane en polyétherblocamide.

En particulier, la biodisponibilité, c'est-à-dire le taux de principe actif réellement administré rapporté aux quantités de principe actif dans les ensembles électrodes donneurs, est d'environ 13.1 % dans le traitement ionophorétique selon l'invention (essai 3b) contre seulement environ 4,9 % dans le traitement ionophorétique témoin (essai 3c).

REVENDICATIONS

- 1 - Dispositif d'ionophorèse, pour l'administration transcutanée d'un principe actif à un sujet, comportant
- 5 (a) un premier ensemble électrode, dit ensemble électrode donneur, constitué d'une première électrode, dite électrode active, d'un élément réservoir primaire, adapté, d'une part, pour contenir un milieu électrolyte primaire renfermant le principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre
- 10 et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau du sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite première électrode et ladite zone, et d'une membrane en matériau polymère en contact, par une face, avec la première électrode et,
- 15 par une autre face, avec l'élément réservoir primaire, ladite membrane étant sélectivement perméable aux ions et molécules de taille inférieure à un seuil choisi,
- (b) un deuxième ensemble électrode constitué soit (i) d'une deuxième électrode, dit contre-électrode, ou
- 20 bien, de préférence, (ii) d'une telle deuxième électrode en contact avec un élément réservoir, dit de contre-électrode, agencé pour renfermer, au moins un milieu électrolyte et pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une portion de la peau du sujet, un
- 25 continuum conducteur ionique entre la deuxième électrode et ladite portion, et (c) un générateur de signaux électriques connectable à chacune desdites première et deuxième électrodes de telle sorte que la première électrode ait même polarité que les ions du principe actif ou une polarité positive si ledit principe actif est neutre et que la deuxième électrode ait une polarité opposée à celle de la première électrode, ledit dispositif se caractérisant en ce que
- 30 le matériau polymère constituant la membrane sélectivement perméable consiste en au moins un polyétherblocamide formé de motifs, identiques ou
- 35

différents, répondant à la formule



polyamide issue, par perte de ses groupements COOH, d'un polyamide dicarboxylique possédant un groupement COOH à chacune des extrémités de sa chaîne et B est une séquence polyoxyalkylène issue, par perte des deux groupements hydroxyles, d'un polyoxyalkylène glycol, dont la chaîne est formée de motifs oxyalkylènes ayant 2 à 4 atomes de carbone et possède un groupement OH à chacune de ses extrémités, ledit polyétherblocamide possédant une masse moléculaire moyenne en nombre comprise entre 10 000 et 300 000 et renfermant une proportion pondérale de séquences polyamides A comprise entre 35 % et 90 %.

2 - Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le polyétherblocamide, dont est formée la membrane, a une masse moléculaire moyenne en nombre comprise entre 10 000 et 200 000 et plus spécialement entre 15 000 et 100 000.

3 - Dispositif selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le polyétherblocamide, dont est constituée la membrane, a une teneur pondérale en séquences polyamides A comprise entre 45 % et 85 %.

4 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est obtenu par polycondensation, en présence d'un acide dicarboxylique ayant 4 à 20 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule, d'un ou plusieurs monomères pris dans le groupe formé par les lactames et aminoacides ayant 4 à 16 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule et les associations d'une ou plusieurs diamines ayant 4 à 16 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule avec un ou plusieurs acides dicarboxyliques ayant 4 à 18 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule.

- 5 - Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est obtenu à partir d'un ou plusieurs monomères choisis parmi caprolactame, oenantholactame, dodécalactame, undécanolactame, décanolactame, acide amino-11 undécanoïque et acide amino-12 dodécanoïque, ledit polyamide étant, notamment, tel que polyamide 6, polyamide 11, polyamide 12, copolyamide 6/11 ou copolyamide 6/12.
- 6 - Dispositif selon la revendication 4, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est produit par polycondensation de l'hexaméthylène diamine avec l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide sébacique ou l'acide dodécanedioïque-1,12 ou par polycondensation de la nonaméthylène diamine avec l'acide adipique.
- 7 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les masses moléculaires moyennes en nombre des séquences A issues des polyamides dicarboxyliques sont situées entre 300 et 15 000 et de préférence entre 800 et 6 000.
- 8 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que les polyoxyalkylèneglycols, dont dérive la séquence B des motifs constituant le polyétherblocamide, sont des polymères constitués à partir d'au moins l'un des motifs récurrents
- $$-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]-, \quad \left[ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{O} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right] \text{ et } -[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]-,$$
- notamment polyoxyéthylèneglycols, polyoxypropylèneglycols, polyoxytétraméthylèneglycols, copoly (oxyéthylène/ oxypropylène)glycols, copoly(oxyéthylène/oxytétra-méthylène)glycols, copoly (oxyéthylène/oxypropylène/ oxytétraméthylène)glycols et mélanges de tels polyoxyalkylèneglycols ou/et de leurs copolymères.
- 9 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que les masses moléculaires moyennes

en nombre des séquences B sont comprises entre 100 et 6 000 et de préférence entre 200 et 3 000.

10 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que la membrane en polyétherblocamide a une épaisseur comprise entre 10  $\mu\text{m}$  et 200  $\mu\text{m}$  et de préférence entre 12  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ .

11 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode a une épaisseur comprise entre 50  $\mu\text{m}$  et 1 000  $\mu\text{m}$  et de préférence entre 100  $\mu\text{m}$  et 600  $\mu\text{m}$ .

12 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que le premier ensemble électrode est pourvu également d'un élément réservoir secondaire renfermant un électrolyte indifférent, ledit élément réservoir secondaire étant disposé entre l'électrode dudit ensemble et la membrane en polyétherblocamide de manière à être en contact avec chacune d'elles.

13 - Dispositif selon la revendication 12, caractérisé en ce que le volume de l'élément réservoir secondaire est égal ou supérieur au volume de l'élément réservoir primaire et il se situe plus particulièrement entre 1 fois et 12 fois le volume de l'élément réservoir primaire.

14 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'au moins l'électrode du premier ensemble électrode et plus particulièrement l'électrode de chacun des premier et deuxième ensembles électrodes est une électrode consommable électrochimiquement, lors du passage du courant pendant le fonctionnement du dispositif d'ionophorèse, l'électrode consommable étant plus spécialement une électrode réversible et, par exemple, une électrode à base du couple Ag/AgCl.

15 - Dispositif selon la revendication 14, permettant d'administrer une quantité totale donnée du principe actif au sujet, caractérisé en ce que l'une ou l'autre des électrodes est agencée pour constituer une électrode, dite électrode limitante, formée d'une

quantité limitée d'une matière consommable électrochimiquement associée soit à un support conducteur électronique, soit à un support isolant, ladite matière consommable électrochimiquement étant soit un composé métallique électrochimiquement réductible lorsque l'électrode limitante est une cathode ou bien un métal consommable par oxydation électrochimique, notamment métal tel que Al, Mg, Zn ou Ag, lorsque l'électrode limitante est une anode, et ledit support conducteur électronique étant réalisé en un matériau qui résiste à la corrosion par l'électrolyte associé à l'électrode limitante en l'absence de courant et qui présente, lorsque l'électrode limitante est une cathode, une surtension d'hydrogène en présence dudit électrolyte au moins égale à celle de l'aluminium ou bien qui n'est pas consommable par oxydation électrochimique lorsque l'électrode limitante est une anode, tandis que ladite quantité limitée de matière consommable électrochimiquement est choisie pour que la quantité d'électricité nécessaire à sa consommation électrochimique corresponde à la quantité d'électricité nécessaire pour administrer la quantité totale donnée de principe actif au sujet, de telle sorte que la circulation du courant entre les électrodes soit pratiquement interrompue lorsque la matière consommable de l'électrode limitante a été consommée, et le principe actif est présent initialement dans l'élément réservoir primaire, en quantité supérieure à la quantité totale donnée à administrer au sujet.

- 16 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que le générateur électrique applique entre les électrodes dudit dispositif un signal électrique intensiométrique ou un signal potentiométrique ou les deux types de signaux, ledit signal électrique étant continu ou pulsé et permanent ou intermittent, avec ou sans inversion temporaire de

polarité, et possédant une fréquence allant de 0 à 500 kHz et plus particulièrement de 0 à 100 kHz.

17 - Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce que le signal électrique est un signal pulsé présentant un rapport cyclique allant de 0,05 à 0,95 et plus particulièrement de 0,1 à 0,8.

18 - Dispositif selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le signal électrique appliqué entre les électrodes présente une tension moyenne choisie entre 0,1 et 50 volts et plus spécialement entre 0,3 et 20 volts de telle sorte que la densité du courant moyen généré entre lesdites électrodes ait une valeur inférieure à 0,5 mA/cm<sup>2</sup>, plus particulièrement comprise entre 0,05 et 0,3 mA/cm<sup>2</sup> et tout spécialement entre 0,05 et 0,2 mA/cm<sup>2</sup>.

19 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le milieu électrolyte primaire, présent dans l'élément réservoir primaire du premier ensemble électrode, consiste en une solution aqueuse ou en un hydrogel, adhésif ou non, renfermant le principe actif à administrer sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre ou bien se présente sous la forme d'un solide hydratable constitué d'une matrice, autoadhésive ou non, en un matériau hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrosolubles ou hydrophiles et le principe actif à administrer.

20 - Dispositif selon l'une des revendications 12 à 19, caractérisé en ce que l'électrolyte indifférent contenu dans l'élément réservoir secondaire du premier ensemble électrode consiste en une solution aqueuse ou en un hydrogel renfermant un ou plusieurs sels pharmaceutiquement acceptables ionisables en phase aqueuse ou bien se présente sous la forme d'un solide hydratable formé d'une matrice polymère hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrophiles et le ou les sels ionisables ou encore est



constitué d'une matrice absorbante hydrophile renfermant le ou les sels ionisables à l'état dispersé.

21 - Dispositif selon les revendications 19 et 20, caractérisé en ce que l'élément réservoir primaire et l'élément réservoir secondaire se présentent sous la forme de solides hydratables et en ce que lesdits éléments réservoirs primaire et secondaire sont assemblés à sec avec la membrane et l'électrode associée pour former un premier ensemble électrode à l'état non hydraté.

22 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que la membrane sélectivement perméable empêche la migration des ions et molécules ayant des masses moléculaires supérieures à 100 daltons et plus spécialement supérieures à 300 daltons.

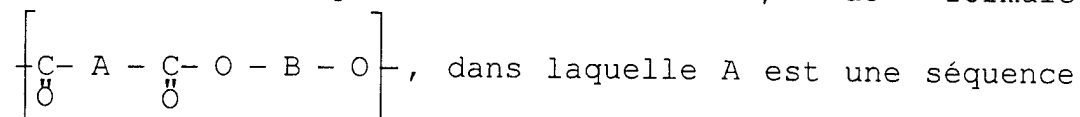
23 - Dispositif selon l'une des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que le deuxième ensemble électrode a une structure similaire à celle du premier ensemble électrode et en ce que l'électrode de chacun desdits ensembles est une électrode consommable réversible, notamment une électrode à base du couple Ag/AgCl.

24 - Dispositif selon la revendication 19, caractérisé en ce que la concentration en principe actif dans la phase aqueuse du milieu électrolyte primaire de l'élément réservoir primaire est comprise entre 0,2 % en poids de la phase aqueuse et la concentration de saturation de ladite phase aqueuse.

25 - Ensemble électrode donneur, notamment pour dispositif d'ionophorèse, comportant une électrode active, un élément réservoir primaire, adapté, d'une part, pour contenir un milieu électrolyte primaire renfermant un principe actif sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre et, d'autre part, pour assurer, lorsqu'il est placé au contact d'une zone de la peau d'un sujet, un continuum conducteur ionique entre ladite électrode et ladite zone, et une membrane en matériau polymère en contact, par une face, avec l'électrode et, par une autre face, avec l'élément

réservoir primaire, ladite membrane étant sélectivement perméable aux ions et molécules de taille inférieure à un seuil choisi, ledit ensemble donneur se caractérisant en ce que le matériau polymère

constituant la membrane sélectivement perméable consiste en au moins un polyétherblocamide formé de motifs, identiques ou différents, de formule



dans laquelle A est une séquence polyamide issue, par perte de ses groupements COOH, d'un polyamide dicarboxylique possédant un groupement COOH à chacune des extrémités de sa chaîne et B est une séquence polyoxyalkylène issue, par perte des deux groupements hydroxyles, d'un polyoxyalkylène glycol, dont la chaîne est formée de motifs oxyalkylènes ayant 2 à 4 atomes de carbone et possède un groupement OH à chacune de ses extrémités, ledit polyétherblocamide possédant une masse moléculaire moyenne en nombre comprise entre 10 000 et 300 000 et renfermant une proportion pondérale de séquences polyamides A comprise entre 35 % et 90 %.

26 - Ensemble selon la revendication 25, caractérisé en ce que le polyétherblocamide, dont est formée la membrane, a une masse moléculaire moyenne en nombre comprise entre 10 000 et 200 000 et plus spécialement entre 15 000 et 100 000.

27 - Ensemble selon la revendication 25 ou 26, caractérisé en ce que le polyétherblocamide, dont est constituée la membrane, a une teneur pondérale en séquences polyamides A comprise entre 45 % et 85 %.

28 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 27, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est obtenu par polycondensation, en présence d'un acide dicarboxylique ayant 4 à 20 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule, d'un ou plusieurs monomères pris dans le groupe formé par les lactames et aminoacides ayant 4 à 16 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la

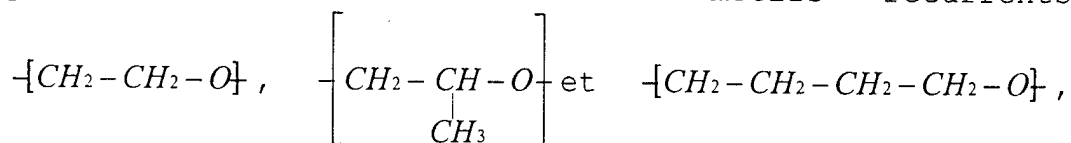
molécule et les associations d'une ou plusieurs diamines ayant 4 à 16 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule avec un ou plusieurs acides dicarboxyliques ayant 4 à 18 et de préférence 5 à 12 atomes de carbone dans la molécule.

29 - Ensemble selon la revendication 28, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est obtenu à partir d'un ou plusieurs monomères choisis parmi caprolactame, oenantholactame, dodécalactame, undécanolactame, décanolactame, acide amino-11 undécanoïque et acide amino-12 dodécanoïque, ledit polyamide étant, notamment, tel que polyamide 6, polyamide 11, polyamide 12, copolyamide 6/11 ou copolyamide 6/12.

30 - Ensemble selon la revendication 28, caractérisé en ce que le polyamide dicarboxylique, dont dérive la séquence polyamide A, est produit par polycondensation de l'hexaméthylène diamine avec l'acide adipique, l'acide azélaïque, l'acide sébacique ou l'acide dodécanedioïque-1,12 ou par polycondensation de la nonaméthylènediamine avec l'acide adipique.

31 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 30, caractérisé en ce que les masses moléculaires moyennes en nombre des séquences A issues des polyamides dicarboxyliques sont comprises entre 300 et 15 000 et de préférence entre 800 et 6 000.

32 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 31, caractérisé en ce que les polyoxyalkylèneglycols, dont dérive la séquence B des motifs constituant le polyétherblocamide, sont des polymères constitués à partir d'au moins l'un des motifs récurrents



notamment polyoxyéthylèneglycols, polyoxypropylèneglycols, polyoxytétraméthylèneglycols, copoly (oxyéthylène/oxypropylène) glycols, copoly (oxyéthylène/oxytétraméthylène) glycols, copoly

(oxyéthylène/oxypropylène/oxytétraméthylène)glycols et mélanges de tels polyoxyalkylèneglycols ou/et de leurs copolymères.

- 5 33 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 32, caractérisé en ce que les masses moléculaires moyennes en nombre des séquences B sont comprises entre 100 et 6000 et de préférence entre 200 et 3 000.
- 10 34 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 33, caractérisé en ce que la membrane en polyétherblocamide a une épaisseur comprise entre 10  $\mu\text{m}$  et 200  $\mu\text{m}$  et de préférence entre 12  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ .
- 15 35 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 34, caractérisé en ce que l'élément réservoir primaire a une épaisseur comprise entre 50  $\mu\text{m}$  et 1 000  $\mu\text{m}$  et de préférence entre 100  $\mu\text{m}$  et 600  $\mu\text{m}$ .
- 20 36 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 35, caractérisé en ce qu'il est également pourvu d'un élément réservoir secondaire renfermant un électrolyte indifférent, ledit élément réservoir secondaire étant disposé entre l'électrode dudit ensemble et la membrane en polyétherblocamide de manière à être en contact avec chacune d'elles.
- 25 37 - Ensemble selon la revendication 36, caractérisé en ce que le volume de l'élément réservoir secondaire est égal ou supérieur au volume de l'élément réservoir primaire et il se situe plus particulièrement entre 1 fois et 12 fois le volume dudit élément réservoir primaire.
- 30 38 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 37, caractérisé en ce que son électrode est une électrode consommable électrochimiquement, ladite électrode étant plus spécialement une électrode réversible et, par exemple, une électrode à base du couple Ag/AgCl.
- 35 39 - Ensemble selon la revendication 38, caractérisé en ce que la dite électrode consommable est agencée pour constituer une électrode, dite électrode limitante, formée d'une quantité limitée d'une matière consommable électrochimiquement associée soit à un support

conducteur électronique, soit à un support isolant, ladite matière consommable électrochimiquement étant soit un composé métallique électrochimiquement réductible lorsque l'électrode limitante est une cathode ou bien un métal consommable par oxydation électrochimique, notamment métal tel que Al, Mg, Zn ou Ag, lorsque l'électrode limitante est une anode, et ledit support conducteur électronique étant réalisé en un matériau qui résiste à la corrosion par l'électrolyte associé à l'électrode limitante en l'absence de courant et qui présente lorsque l'électrode limitante est une cathode, une surtension d'hydrogène en présence dudit électrolyte au moins égale à celle de l'aluminium ou bien qui n'est pas consommable par oxydation électrochimique lorsque l'électrode limitante est une anode, tandis que ladite quantité limitée de matière consommable électrochimiquement est choisie pour que la quantité d'électricité nécessaire à sa consommation électrochimique corresponde à la quantité d'électricité nécessaire pour administrer une quantité totale donnée d'un principe actif à un sujet, de telle sorte que la circulation du courant entre l'électrode dudit ensemble et une contre-électrode soit pratiquement interrompue lorsque la matière consommable de l'électrode limitante a été consommée, et le principe actif est présent initialement dans l'élément réservoir primaire, en quantité supérieure à la quantité totale donnée à administrer au sujet.

40 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 39, caractérisé en ce que le milieu électrolyte primaire, présent dans l'élément réservoir primaire dudit ensemble, consiste en une solution aqueuse ou en un hydrogel, adhésif ou non, renfermant le principe actif à administrer sous une forme au moins partiellement ionisée ou sous une forme neutre ou bien se présente sous la forme d'un solide hydratable constitué d'une matrice, autoadhésive ou non, en un matériau polymère

hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrosolubles ou hydrophiles et le principe actif à administrer.

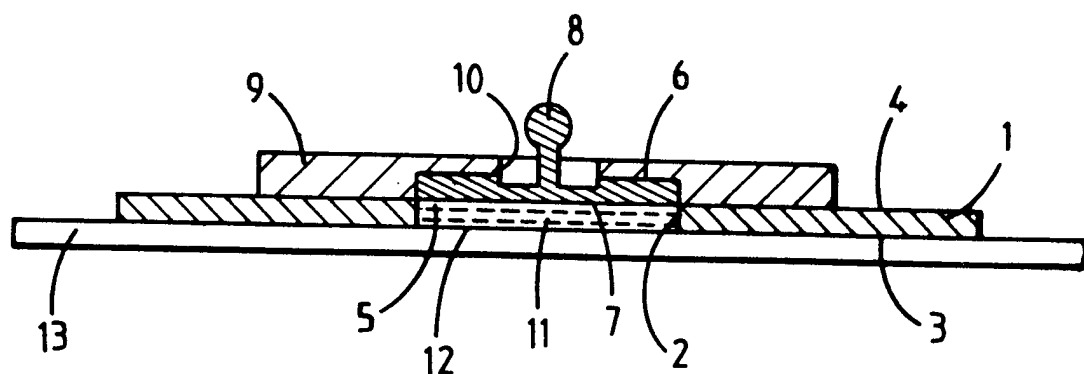
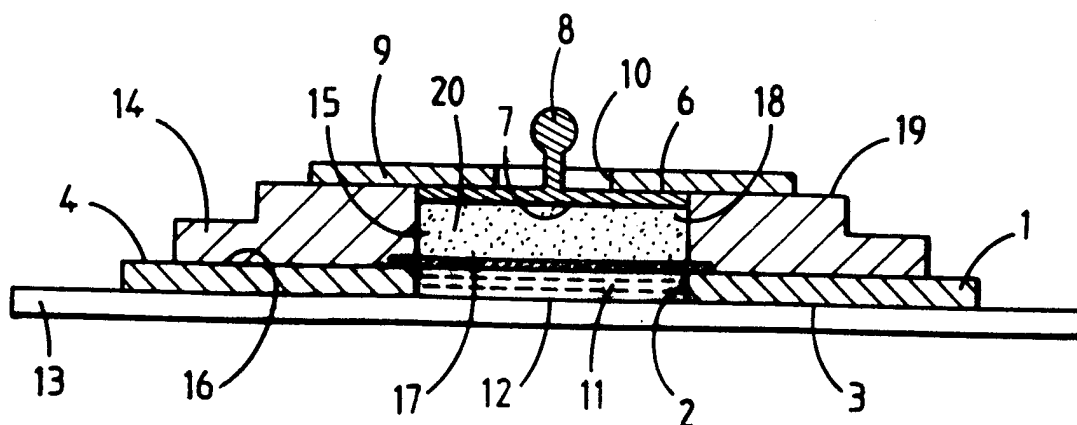
41 - Ensemble selon l'une des revendications 36 à 40, caractérisé en ce que l'électrolyte indifférent contenu dans l'élément réservoir secondaire dudit ensemble consiste en une solution aqueuse ou en un hydrogel renfermant un ou plusieurs sels pharmaceutiquement acceptables ionisables en phase aqueuse ou bien se présente sous la forme d'un solide hydratable formé d'une matrice polymère hydrophobe dans laquelle sont dispersés un ou plusieurs polymères hydrophiles et le ou les sels ionisables ou encore est constitué d'une matrice absorbante hydrophile renfermant le ou les sels ionisables à l'état dispersé.

42 - Ensemble selon les revendications 40 et 41, caractérisé en ce que l'élément réservoir primaire et l'élément réservoir secondaire se présentent sous la forme de solides hydratables et en ce que lesdits éléments réservoirs primaire et secondaire sont assemblés à sec avec la membrane et l'électrode associée pour former ledit ensemble à l'état non hydraté.

43 - Ensemble selon l'une des revendications 25 à 42, caractérisé en ce que la membrane sélectivement perméable empêche la migration des ions et molécules ayant des masses moléculaires supérieures à 100 daltons et plus spécialement supérieures à 300 daltons.

44 - Ensemble selon la revendication 40, caractérisé en ce que la concentration en principe actif dans la phase aqueuse du milieu électrolyte primaire de l'élément réservoir primaire est comprise entre 0,2 % en poids de la phase aqueuse et la concentration de saturation de ladite phase aqueuse.

1 / 1

FIG. 1FIG. 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01997

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61N1/30

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 91 16943 A (ALZA CORP) 14 November 1991 cited in the application  see page 11, line 25 - page 16, line 3; figures	1,9, 12-16, 19-23, 25,36-43
A	US 4 927 408 A (HAAK RONALD P ET AL) 22 May 1990  see column 2, line 58 - column 3, line 34; figures	1,12-14, 16, 20-23, 25, 36-38, 41-43

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

" Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1998

Date of mailing of the international search report

27/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/01997

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 44 29 251 A (TEX A MED GMBH ENTWICKLUNG PRO) 22 February 1996 see column 2, line 23 - column 5, line 27; figures ---	1,25
A	FR 2 401 947 A (ATO CHIMIE) 30 March 1979 cited in the application see page 2, line 4 - page 6, line 3 ---	1,25
A	WO 92 07618 A (ALZA CORP) 14 May 1992  see page 8, line 7 - page 10, line 35; figures ---	1,10-16, 19-25, 34-44
A	WO 96 15826 A (ALZA CORP) 30 May 1996  see page 17, line 24 - page 22, line 25; figures ---	1,12,13, 16,20, 25,36, 37,41
A	WO 90 03825 A (ALZA CORP) 19 April 1990  see page 16, line 20 - page 19, line 24; figures -----	1,13,14, 19-22, 25,37, 38,40-43

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116943 A	14-11-91	US 4927408 A AU 644792 B DE 69014653 D EP 0528789 A US 5496266 A US 5647844 A	22-05-90 23-12-93 12-01-95 03-03-93 05-03-96 15-07-97
US 4927408 A	22-05-90	WO 9116943 A US 5647844 A	14-11-91 15-07-97
DE 4429251 A	22-02-96	NONE	
FR 2401947 A	30-03-79	AR 219126 A BE 870140 A BR 7805715 A CH 635600 A CS 201502 B DD 138554 A DE 2837687 A GB 2005283 A,B JP 1184769 C JP 54047798 A JP 58011459 B LU 80180 A NL 7809006 A,B, SE 429134 B SE 7809203 A SU 971104 A US 4252920 A	31-07-80 02-01-79 17-04-79 15-04-83 28-11-80 07-11-79 15-03-79 19-04-79 20-01-84 14-04-79 03-03-83 12-02-79 06-03-79 15-08-83 03-03-79 30-10-82 24-02-81
WO 9207618 A	14-05-92	AT 122245 T AU 658789 B AU 6747194 A AU 652202 B AU 9034391 A DE 69109690 D DE 69109690 T EP 0555375 A ES 2072134 T IE 68247 B	15-05-95 27-04-95 15-09-94 18-08-94 26-05-92 14-06-95 07-09-95 18-08-93 01-07-95 12-06-96

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/01997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9207618 A		JP 6502097 T PT 99344 A US 5385543 A	10-03-94 31-12-93 31-01-95
WO 9615826 A	30-05-96	AU 4129696 A EP 0793517 A	17-06-96 10-09-97
WO 9003825 A	19-04-90	US 5080646 A AU 658246 B AU 2987692 A AU 627786 B AU 4425489 A CA 1337300 A CA 1336781 A DK 59491 A EP 0436658 A JP 4505861 T KR 9614099 B PT 91890 B US 5322502 A US 5169383 A US 5169382 A US 5147296 A US 5232438 A	14-01-92 06-04-95 11-02-93 03-09-92 01-05-90 10-10-95 22-08-95 03-04-91 17-07-91 15-10-92 14-10-96 09-08-95 21-06-94 08-12-92 08-12-92 15-09-92 03-08-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Internationale No

PCT/FR 97/01997

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61N1/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 91 16943 A (ALZA CORP) 14 novembre 1991 cité dans la demande  voir page 11, ligne 25 - page 16, ligne 3; figures	1, 9, 12-16, 19-23, 25, 36-43
A	US 4 927 408 A (HAAK RONALD P ET AL) 22 mai 1990  voir colonne 2, ligne 58 - colonne 3, ligne 34; figures	1, 12-14, 16, 20-23, 25, 36-38, 41-43



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 février 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/02/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rakotondrajaona, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. e Internationale No

PCT/FR 97/01997

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 44 29 251 A (TEX A MED GMBH ENTWICKLUNG PRO) 22 février 1996 voir colonne 2, ligne 23 - colonne 5, ligne 27; figures ---	1,25
A	FR 2 401 947 A (ATO CHIMIE) 30 mars 1979 cité dans la demande voir page 2, ligne 4 - page 6, ligne 3 ---	1,25
A	WO 92 07618 A (ALZA CORP) 14 mai 1992  voir page 8, ligne 7 - page 10, ligne 35; figures ---	1,10-16, 19-25, 34-44
A	WO 96 15826 A (ALZA CORP) 30 mai 1996  voir page 17, ligne 24 - page 22, ligne 25; figures ---	1,12,13, 16,20, 25,36, 37,41
A	WO 90 03825 A (ALZA CORP) 19 avril 1990  voir page 16, ligne 20 - page 19, ligne 24; figures -----	1,13,14, 19-22, 25,37, 38,40-43

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Etat International No

PCT/FR 97/01997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9116943 A	14-11-91	US 4927408 A AU 644792 B DE 69014653 D EP 0528789 A US 5496266 A US 5647844 A	22-05-90 23-12-93 12-01-95 03-03-93 05-03-96 15-07-97
US 4927408 A	22-05-90	WO 9116943 A US 5647844 A	14-11-91 15-07-97
DE 4429251 A	22-02-96	AUCUN	
FR 2401947 A	30-03-79	AR 219126 A BE 870140 A BR 7805715 A CH 635600 A CS 201502 B DD 138554 A DE 2837687 A GB 2005283 A,B JP 1184769 C JP 54047798 A JP 58011459 B LU 80180 A NL 7809006 A,B, SE 429134 B SE 7809203 A SU 971104 A US 4252920 A	31-07-80 02-01-79 17-04-79 15-04-83 28-11-80 07-11-79 15-03-79 19-04-79 20-01-84 14-04-79 03-03-83 12-02-79 06-03-79 15-08-83 03-03-79 30-10-82 24-02-81
WO 9207618 A	14-05-92	AT 122245 T AU 658789 B AU 6747194 A AU 652202 B AU 9034391 A DE 69109690 D DE 69109690 T EP 0555375 A ES 2072134 T IE 68247 B	15-05-95 27-04-95 15-09-94 18-08-94 26-05-92 14-06-95 07-09-95 18-08-93 01-07-95 12-06-96

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/FR 97/01997

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9207618 A		JP 6502097 T PT 99344 A US 5385543 A	10-03-94 31-12-93 31-01-95
WO 9615826 A	30-05-96	AU 4129696 A EP 0793517 A	17-06-96 10-09-97
WO 9003825 A	19-04-90	US 5080646 A AU 658246 B AU 2987692 A AU 627786 B AU 4425489 A CA 1337300 A CA 1336781 A DK 59491 A EP 0436658 A JP 4505861 T KR 9614099 B PT 91890 B US 5322502 A US 5169383 A US 5169382 A US 5147296 A US 5232438 A	14-01-92 06-04-95 11-02-93 03-09-92 01-05-90 10-10-95 22-08-95 03-04-91 17-07-91 15-10-92 14-10-96 09-08-95 21-06-94 08-12-92 08-12-92 15-09-92 03-08-93