

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication : **2 584 932**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **86 10154**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 N 1/30; A 61 K 31/35.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 11 juillet 1986.

③0 Priorité : JP, 19 juillet 1985, n° 160900/1985.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 23 janvier 1987.

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

⑦1 Demandeur(s) : HAYASHIBARA Ken. — JP.

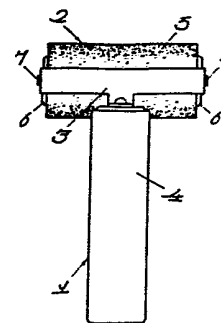
⑦2 Inventeur(s) : Kazumi Masaki.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Armand Kohn.

⑤4 Appareil d'électrothérapie pour ionophorèse.

⑤7 Appareil d'électrothérapie pour l'élimination par ionophorèse de la pigmentation. L'appareil comprend une première électrode 2 capable de porter un mélange en solution d'acide kojique et d'un électrolyte porteur et fonctionnant comme électrode active dans l'ionophorèse; une deuxième électrode 4 fonctionnant comme électrode dispersive dans l'ionophorèse; et un oscillateur pour engendrer une tension à basse fréquence, la sortie de cet oscillateur étant raccordée à la première et à la deuxième électrode d'une manière telle que le potentiel à la première électrode est inférieur au potentiel à la deuxième électrode.



FR 2 584 932 - A1

D

La présente invention se rapporte à un appareil d'électro-thérapie pour ionophorèse, et plus particulièrement à un appareil d'électro-thérapie pour l'introduction sous-cutanée d'acide kojique par ionophorèse.

5 Le mélanisme est connu comme la cause principale de taches pigmentées, telles que chloasma et melasma, et son traitement est considéré comme très difficile.

Fragrance Journal, Vol. 63, pages 40-44 (1943) signale que l'acide kojique (5-oxy-2-oxyméthyl- γ -pyrone) est efficace pour supprimer et enlever la pigmentation sous-cutanée, et propose une application externe d'une composition de crème contenant de l'acide kojique.

10 Il est toutefois très difficile d'obtenir l'effet thérapeutique escompté avec une telle application externe en une courte durée, en raison de la quantité limitée d'acide kojique qui peut être administrée de façon externe.

Le présent inventeur a étudié divers moyens de supprimer la pigmentation et il a indiqué dans les brevets japonais Kokai n° 121 963/83, 124 457/83, 124 458/83 et 20 124 459/83 que l'absorption sous-cutanée d'une vitamine efficace pour éliminer la pigmentation, spécifiquement la vitamine C, est accélérée par ionophorèse.

Les essais d'élimination de la pigmentation par ionophorèse d'acide kojique n'ont pas donné satisfaction.

25 Une étude plus poussée montre que l'acide kojique ne produit pas une quantité efficace d'ions car ses constantes de dissociation acide en solution aqueuse, pKa, sont relativement élevées, à savoir 7,90 et 8,03.

Compte tenu de ce qui précède, la présente invention a pour objet principal un dispositif pour l'ionophorèse d'acide kojique.

L'invention a également pour objet un dispositif permettant d'effectuer efficacement l'ionophorèse.

35 Ces objectifs sont atteints, conformément à l'invention, avec un appareil comprenant une électrode (première

électrode) capable de porter une solution d'acide kojique et un électrolyte support et fonctionnant comme électrode active dans l'ionophorèse ; une autre électrode (deuxième électrode) fonctionnant comme électrode dispersive dans
5 l'ionophorèse ; et un oscillateur pour engendrer une tension à basse fréquence, la sortie de cet oscillateur étant raccordée à la première et à la deuxième électrodes d'une manière telle que le potentiel à la première électrode est inférieur au potentiel à la deuxième électrode.

10 L'invention sera mieux comprise à la lumière de la description de ses modes préférés de réalisation, non limitatifs, représentés sur les dessins annexés dans lesquels :

Fig. 1 et 2 sont des vues arrière et latérale d'un
15 appareil d'électro-thérapie conforme à l'invention,

Fig. 3 est la vue de face de l'électrode active à tampon humide représentée sur la figure 1,

Fig. 4 et 5 sont respectivement une vue de face et une vue de côté d'un appareil d'électro-thérapie conforme à l'invention,
20

Fig. 6 et 7 sont des schémas de circuits utilisés dans l'appareil d'électro-thérapie conforme à l'invention, et

Fig. 8 est la forme d'onde d'un potentiel d'action diphasée.
25

Dans tous les dessins annexés, le repère 1 désigne le corps de l'appareil d'électro-thérapie ; 2, l'électrode active à tampon humide ; 3, les moyens de maintien ; 4, l'électrode dispersive ; 5, la partie extérieure cylindrique
30 en matière retenant l'humidité ; 6, l'électrode ; et 7, l'embout.

Les figures 1 à 3 représentent un appareil d'électro-thérapie qui peut être avantageusement utilisé pour le traitement d'une partie atteinte relativement étendue.

35 Dans le mode de réalisation représenté sur les

figures 1 et 2, une électrode active 2 à tampon humide du type à rouleau est fixée à la partie supérieure d'un corps 1 par des moyens de maintien 3, tandis qu'une électrode dispersive 4 est prévue sur l'extérieur du corps 1 dans lequel sont placés des moyens de génération d'une tension négative à basse fréquence et une pile.

Comme représenté sur la figure 3, l'électrode active 2 à tampon humide du type à rouleau comprend une partie extérieure cylindrique 5 en matière retenant l'humidité, par exemple une éponge, et une électrode cylindrique 6. L'électrode cylindrique 6 est insérée dans la partie extérieure cylindrique 5 et les deux extrémités de la partie extérieure cylindrique 5 sont fixées par un embout 7 aux moyens de maintien 3, de façon roulante.

En utilisation, on imprègne par exemple l'électrode active 2 à tampon humide du type à rouleau avec un mélange en solution qui contient de l'acide kojique et un électrolyte porteur, puis on la fait rouler sur la partie malade, tout en appliquant une tension négative à basse fréquence entre l'électrode active 2 et l'électrode dispersive 4.

Les figures 4 et 5 illustrent un appareil d'électro-thérapie qui peut être avantageusement utilisé pour le traitement de taches locales.

Dans ce mode de réalisation, à la place de l'électrode active à tampon humide du type à rouleau, une petite électrode active 2 à tampon humide en saillie est fixée à la partie supérieure du corps 1 par des moyens de maintien 3.

En utilisation, on imprègne par exemple l'électrode active à tampon humide 2 avec une solution contenant de l'acide kojique et un électrolyte porteur, comme dans le cas de l'appareil des figures 1 et 2, puis on applique une tension négative à basse fréquence entre l'électrode active à tampon humide 2 et l'électrode dispersive 4, tout en main-

tenant l'extrémité de l'électrode active en contact avec la partie malade, pour effectuer l'ionophorèse de l'acide kojique.

On peut effectuer de façon confortable une électrophorèse de longue durée pour une partie atteinte relativement étendue, au moyen d'une électrode active à tampon humide du type à plaque aux extrémités de laquelle est attachée un fil ou une bande de caoutchouc de sorte que l'électrode active à tampon humide se conforme convenablement à la partie malade.

En ce qui concerne l'oscillateur placé dans le corps 1, on peut utiliser un oscillateur quelconque pourvu que l'acide kojique contenu dans l'électrode active à tampon humide 2 puisse être introduit par ionophorèse en présence d'un électrolyte porteur, par raccordement des bornes de sortie de l'oscillateur à l'électrode active 2 et à l'électrode dispersive 4 d'une manière telle que le potentiel à l'électrode active soit inférieur au potentiel à l'électrode dispersive, et application de la tension de sortie entre les électrodes.

L'expression "tension à basse fréquence" utilisée dans l'invention désigne une tension alternative d'une fréquence de 5 000 Hz ou inférieure. Dans la tension alternative, la partie négative a une amplitude absolue plus grande que celle de la partie positive, par rapport à la ligne de potentiel zéro.

Bien qu'on puisse utiliser dans l'invention des formes d'onde de sortie usuelles, telles que des ondes carrées, à impulsions, sinusoïdales, triangulaires et logarithmiques, la forme d'onde à basse fréquence qui convient particulièrement est obtenue par superposition d'un potentiel d'action diphasé, comme représenté sur la figure 8, sur une onde carrée qui doit consister en une tension continue négative ou une composante négative et être de fréquence inférieure à celle du potentiel d'action diphasé. Une telle

forme d'onde à basse fréquence est appelée "potentiel d'action diphasée" dans ce qui suit. La largeur d'impulsion et l'intervalle des impulsions sont fixés respectivement à 1/600-1/200 seconde et 1/200-1/20 seconde et, lorsqu'on
5 utilise une onde carrée, sa fréquence est fixée à 0,5-5 hertz.

La figure 6 est un schéma du circuit d'un appareil d'électro-thérapie utilisant un multivibrateur dans lequel une tension à onde carrée négative est appliquée entre l'é-
10 lectrode active à tampon humide 2 et l'électrode dispersive 4.

La figure 7 est un schéma du circuit d'un appareil d'électro-thérapie utilisant un oscillateur à blocage, dans lequel un potentiel d'action diphasée négatif est appliqué
15 entre l'électrode active à tampon humide 2 et l'électrode dispersive 4.

Les exemples ci-après illustrent l'utilisation de l'appareil conforme à l'invention. On dissout de l'acide kojique de manière à obtenir une concentration de 0,01 à
20 5% en poids/volume, et en particulier 0,05 à 0,5 % en poids/volume, dans l'eau ou une solution aqueuse alcoolique qui contient un électrolyte porteur. On trempe l'électrode active à tampon humide 2 dans la solution et on applique une tension à basse fréquence de -1 à -50 volts, et en parti-
25 culier de -5 à -20 volts, entre l'électrode active à tampon humide 2 et l'électrode dispersive 4, tout en maintenant l'électrode dispersive 4 prévue sur l'extérieur du corps de l'appareil 1 de manière à ce que l'électrode active 2 reste en contact avec la partie atteinte. Ainsi, on effec-
30 tue l'ionophorèse de l'acide kojique.

En variante, on peut effectuer l'ionophorèse par trempage de l'électrode active à tampon humide 2 dans une solution contenant un électrolyte porteur, application d'une solution contenant de 1 à 3% en poids/volume et de
35 préférence de 5 à 20% en poids/volume d'acide kojique, et

utilisation de l'appareil de la même façon que ci-dessus.

Les acides kojiques utilisables dans l'invention sont, en plus de l'acide kojique intact, les dérivés d'acide kojique, les sels d'acide kojique tels que le kojate de sodium et les complexes d'acide kojique, comme décrit dans
5 Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol.11, pages 145-183 (1956), qui possèdent une activité d'élimination de la pigmentation mais qui ne sont pas toxiques et sont exempts d'effet secondaire.

10 Les électrolytes porteurs utilisables dans l'invention sont ceux qui peuvent être présents dans l'eau, ou les solutions salines, les tampons ou les solutions alcooliques aqueuses, et qui accélèrent l'ionophorèse de l'acide kojique sans entraîner de réaction chimique indésirable
15 lors de l'alimentation avec une tension négative à basse fréquence.

Comme exemples de tels électrolytes porteurs, on peut citer des acides minéraux, des acides organiques, des aminoacides et leurs sels. La substance spécifiquement ap-
20 propriée est la vitamine C qui, comme l'acide kojique, accélère l'ionophorèse de l'acide kojique et augmente par synergie l'élimination de la pigmentation.

La quantité de l'électrolyte porteur est généralement de 0,1 à 100 fois, et en particulier de 2 à 20 fois,
25 par rapport à celle de l'acide kojique, mais elle varie selon le type de l'électrolyte porteur.

Le présent inventeur a trouvé que l'utilisation de l'électrolyte porteur peut être supprimée par l'introduction de substituants ioniques, tels que le groupe carboxyle,
30 dans la matière de rétention d'humidité utilisée comme électrode active à tampon humide 2 de manière à communiquer une propriété ionique à l'électrode. Une telle électrode active à tampon humide 2 est très commode puisqu'elle ne nécessite pas d'électrolyte porteur.

35 Les expériences suivantes illustrent le présent

appareil.

ESSAI 1

Accélération de la perméabilité de la peau à l'acide kojique par ionophorèse

5 On recouvre les orifices de 5 tubes à essai avec des échantillons de peau humaine fraîchement excisée et on remplit ensuite les tubes à essai d'une solution saline.

Un appareil d'électro-thérapie comme représenté sur la figure 4 est équipé d'un circuit comme représenté
10 sur la figure 7 et on règle la largeur d'impulsion et l'intervalle des impulsions respectivement à 1/300 seconde et 1/100 seconde. On dissout de l'acide kojique et de la vitamine C dans la solution saline pour obtenir une concentration respectivement de 0,1% en poids/volume et 0,3% en poids/
15 volume, puis on trempe la petite électrode active 2 à tampon humide en saillie dans la solution mélangée résultante.

Dès l'excitation à 3 mA et -10 volts de l'électrode active à tampon humide 2, tout en maintenant cette électrode en contact avec la peau, on détermine l'acide kojique
20 dans les tubes à essai par le procédé indiqué dans W. Hashida et T. Yamamoto, Journal of Fermentation Technology, Vol. 30, pages 354-358 (1952), utilisant la réaction colorée du chlorure ferrique.

On teste simultanément un système à potentiel
25 d'action diphasée mais sans addition de vitamine C (Témoin 1) et un système dans lequel la vitamine C et la potentiel d'action diphasée sont supprimées (Témoin 2).

Les quantités d'acide kojique qui ont traversé la peau sont de 450 avec la présente invention et 150 pour
30 le Témoin 1 lorsqu'on les compare à la quantité pour le Témoin 2 prise comme valeur 100.

Ces résultats confirment que l'ionophorèse en présence de l'électrolyte porteur augmente beaucoup la perméabilité de la peau à l'acide kojique.

ESSAI 2Vérifications cliniques

Sur la base des résultats de l'Essai 1, on procède aux vérifications cliniques ci-après.

5 On règle la sortie d'un oscillateur comme représenté sur la figure 7 à une largeur d'impulsion de 1/200 seconde et à un intervalle d'impulsions de 1/50 seconde puis on le place dans un appareil d'électro-thérapie comme représenté sur les figures 1 et 4.

10 On procède à des essais cliniques sur 200 malades atteints de chloasma, dans six hôpitaux.

Dans le traitement, on dissout l'acide kojique et la vitamine C dans une solution saline de manière à obtenir une concentration respective de 0,1% en poids/volume et 0,5% en poids/volume, puis on trempe l'électrode active à tampon humide 2 dans la solution mélangée résultante, après quoi on applique le potentiel d'action diphasée négative entre l'électrode active à tampon humide 2 et l'électrode dispersive 4 pour effectuer l'ionophorèse tout en maintenant l'extrémité de l'électrode active en contact avec la partie atteinte.

On essaie simultanément un système avec potentiel d'action diphasée mais sans addition de vitamine C (Témoin 1), un système sans addition d'acide kojique mais avec potentiel d'action diphasée (Témoin 2), et un système dans lequel la vitamine C et le potentiel d'action diphasée sont supprimées et dans lequel la solution d'acide kojique est appliquée sur la partie malade (Témoin 3).

Le traitement est dirigé par un médecin ou un physiothérapeute et, avec une seule dose, le potentiel d'action diphasée de -5 à -20 volts est appliqué pendant une durée de 5 à 30 minutes. Cette opération est répétée pendant un mois, tout en surveillant les parties atteintes des malades.

35 Après un mois écoulé, le médecin observe les par-

ties atteintes des malades et interroge ceux-ci quant à l'efficacité du traitement. Les résultats sont classés en "très efficace", "légèrement efficace", "inefficace" et "aggravé". Le taux de guérison est évalué par calcul du pourcentage de
5 "très efficace" plus "légèrement efficace" pour les cinquantes malades qui ont participé au système particulier.

Les résultats sont reportés dans le tableau 1 à la page 10.

Ces résultats montrent que l'ionophorèse utilisant
10 l'électrolyte porteur est synergétiquement environ 2 et 3,7 fois plus efficace qu'avec les Témoins 1 et 3.

En outre, avec les Témoins et en particulier avec le Témoin 3, on note pour certains malades des effets secondaires tels qu'une leucopathie, tandis que dans le
15 système conforme à l'invention le traitement peut être effectué sans inconvénient.

Sur la base de ces résultats, on a procédé à des essais cliniques supplémentaires, dans neuf hôpitaux. La plupart des malades souffraient de la pigmentation de méla-
20 nose de Riel, de taches de biline et d'éphélides. On a constaté que l'efficacité était supérieure à 80% sur une courte durée.

Comme décrit ci-dessus, la pigmentation peut être efficacement éliminée par exécution d'ionophorèse d'acide
25 kojique en présence d'un électrolyte porteur approprié tel que la vitamine C, conformément à l'invention. L'efficacité obtenue au moyen de la présente invention est synergétiquement supérieure à celle qui est obtenue par application d'acide kojique ou ionophorèse sans électrolyte porteur.
30 Grâce à la présente invention, l'élimination de pigmentation provoquée par chloasma ou mélanose de Riel, qui était considérée comme très difficile, peut être obtenue efficacement et sans inconvénient en une courte durée.

Il est entendu que des modifications de détail
35 peuvent apportées dans la mise en oeuvre du procédé suivant l'invention, sans sortir du cadre de celle-ci.

TABLEAU I

(Nombre de sujets)	Présente Invention	Témoïn		
		Témoïn 1	Témoïn 2	Témoïn 3
Très efficace	38	4	1	2
Légèrement efficace	3	15	5	9
Inefficace	6	26	42	35
Aggravé	3	5	2	4
Temps de fusion (%)	82	38	12	22
				10

Revendications

1. Appareil d'électrothérapie pour ionophorèse, caractérisé en ce qu'il comprend :

(a) une électrode (2) ou première électrode, capable de porter une solution d'acide kojique et d'un électrolyte porteur, et fonctionnant comme électrode active dans l'ionophorèse,

(b) une autre électrode (4) ou deuxième électrode, fonctionnant comme électrode dispersive dans l'ionophorèse, et

(c) un oscillateur pour engendrer une tension à basse fréquence, la sortie de cet oscillateur étant raccordée à la première et à la deuxième électrodes d'une manière telle que le potentiel à la première électrode est inférieur au potentiel à la deuxième électrode.

2. Appareil suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'électrolyte porteur est la vitamine C.

3. Appareil suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la concentration d'acide kojique est dans la plage de 0,01 à 5% en poids/volume.

4. Appareil suivant l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'oscillateur est un oscillateur à blocage.

5. Appareil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la tension à basse fréquence est un train d'impulsions diphasées.

6. Appareil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la première électrode est une électrode active à tampon humide.

7. Appareil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la première électrode est composée d'une matière échangeuse d'ions.

FIG. 1

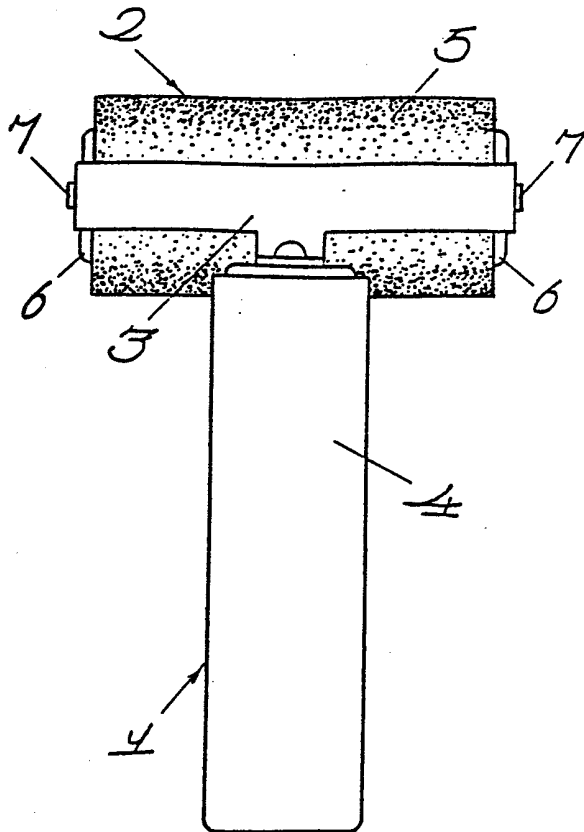


FIG. 2

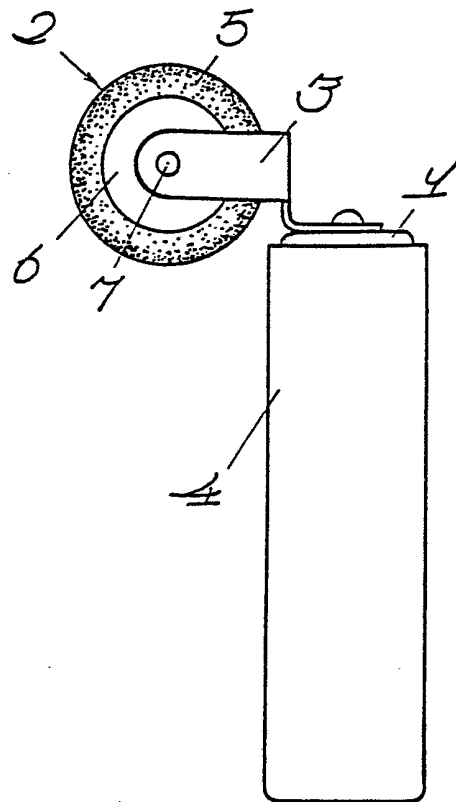


FIG. 3

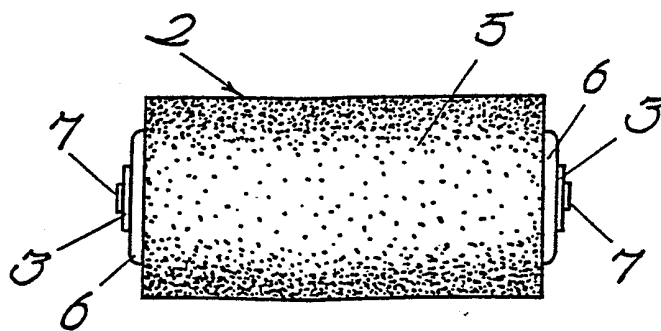


FIG. 4

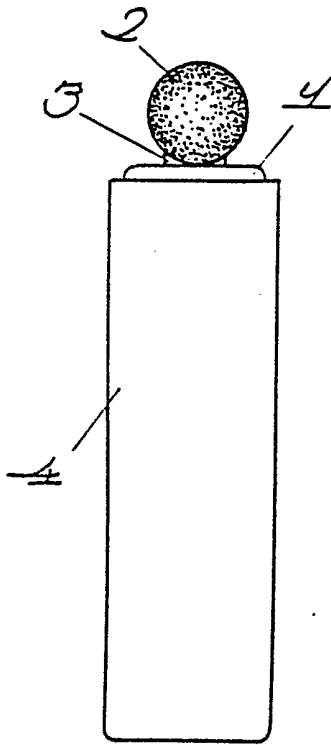


FIG. 5

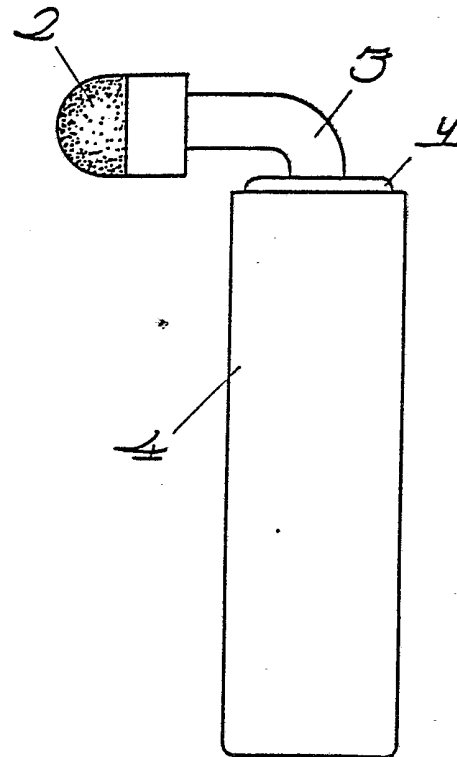
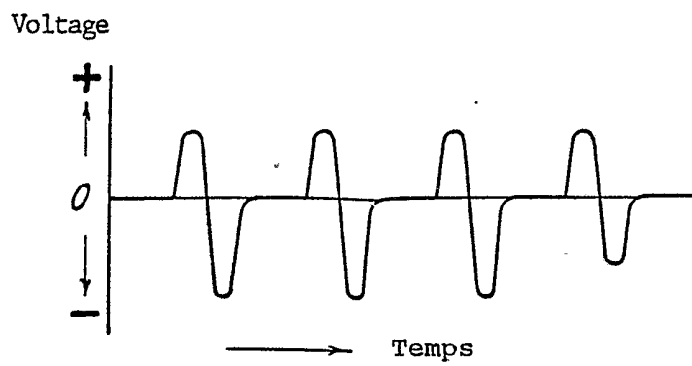


FIG. 8



3/3

FIG. 6

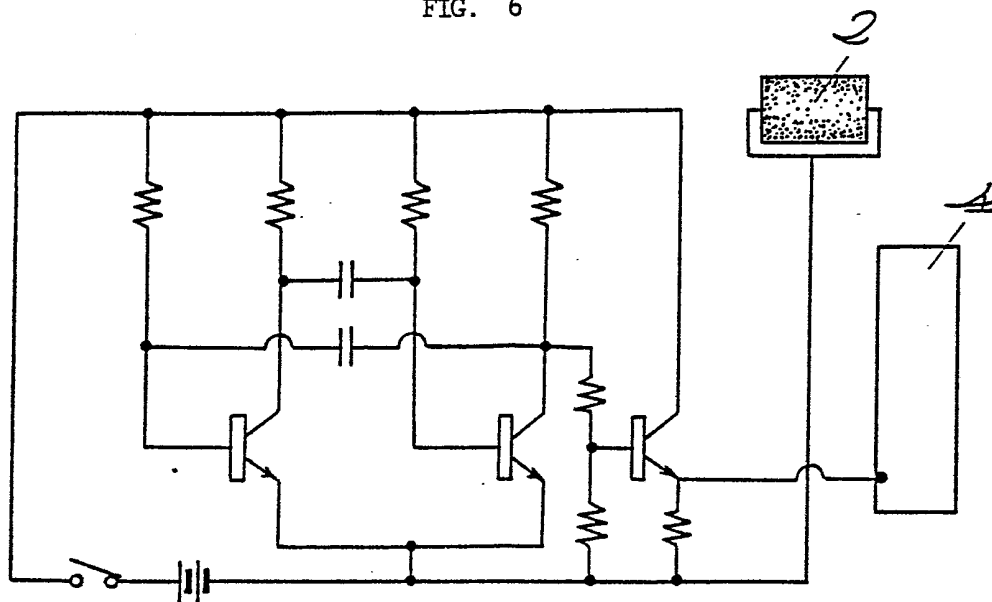


FIG. 7

