

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①1 N° de publication : **3 118 884**

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

②1 N° d'enregistrement national : **22 00217**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 N 1/18 (2022.01)**, A 61 N 1/04, A 61 N 1/26,  
G 06 F 9/44

⑫

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

**B3**

⑤4 Dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation.

②2 Date de dépôt : 12.01.22.

③0 Priorité : 18.01.21 IT 202021000000188.

④3 Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 22.07.22 Bulletin 22/29.

④5 Date de la mise à disposition du public du  
certificat d'utilité : 13.01.23 Bulletin 23/02.

⑤6 Les certificats d'utilité ne font pas l'objet d'un  
rapport de recherche.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *MORSELLI Luciano* — IT.

⑦2 Inventeur(s) : *MORSELLI Luciano*.

⑦3 Titulaire(s) : *MORSELLI Luciano*.

⑦4 Mandataire(s) : *FEDIT-LORIOT*.

**FR 3 118 884 - B3**



## Description

### **Titre de l'invention : Dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation**

- [0001] La présente invention a pour objet un dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation, intégrable avec des dispositifs pour une utilisation in vivo.
- [0002] L'invention se réfère en particulier à un dispositif pour la recherche et le développement d'impulsions électriques, c'est-à-dire de signaux de courant modulables, qui se manifestent pendant une courte période de temps, propres à
- [0003] - créer des canaux de passage dans la couche la plus externe de la peau, afin de favoriser le flux de molécules hydrosolubles et/ou liposolubles et de médicaments topiques dans le derme (administration transdermique),
- [0004] - stimuler les contractions musculaires afin d'aider à la décontraction de la fibre musculaire (électrostimulation).
- [0005] Plus en particulier, la présente invention a pour objet un dispositif pour la recherche et le développement - in vitro sur des cellules et des tissus enlevés et conservés en laboratoire, à étendre in vivo à l'ensemble de l'organisme - d'impulsions électriques à contrôle en courant pour des techniques d'administration transdermique de type actives.
- [0006] Comme on le sait, le passage du principe actif à travers la peau permet à la substance de pénétrer directement la couche vivante du derme et le sang pendant un temps prolongé, sans variations significatives, évitant ainsi de surcharger l'organisme.
- [0007] L'administration transdermique est donc utilisée, de préférence, pour les médicaments qui doivent être pris en doses quotidiennes plutôt réduites, ce qui offre plusieurs avantages par rapport aux voies traditionnelles d'administration pharmacologique.
- [0008] On sait que les systèmes d'administration de type actifs, à savoir ceux qui utilisent des forces externes pour réduire de manière réversible la barrière cutanée naturelle - la couche cornée constituée de cellules non vivantes - en modifiant sa structure, favorisent la formation de voies supplémentaires pour le passage des agents actifs et des médicaments topiques dans les cellules vivantes sous-jacentes.
- [0009] L'administration percutanée et intercellulaire de ce type utilise des signaux électriques qui facilitent le mouvement des actifs à travers la couche cornée et permettent une action systémique d'un principe actif donné, par absorption de ce

dernier à travers le derme.

- [0010] Les méthodes les plus courantes d'administration transdermique actives, qui utilisent un courant électrique pulsé (c'est-à-dire fonctionnant par impulsions)
- [0011] - pour affaiblir temporairement la barrière naturelle de la peau,
- [0012] - pour obtenir la libération des actifs ou du médicament à travers le derme, favorisant ainsi leur effet systémique,
- [0013] sont les suivantes :
- [0014] - l'électroporation : une technique non invasive, généralement appliquée à la médecine esthétique et utilisée dans la recherche scientifique, basée sur l'application d'impulsions électriques brèves mais intenses qui, d'une part, forment des parcours transitoires (pores temporaires) dans la couche cornée de la peau, assurant ainsi une augmentation de la perméabilité transdermique et, d'autre part, induisent le flux de molécules hydrosolubles et/ou liposolubles à faible poids moléculaire, ce qui permet aux agents actifs et aux médicaments topiques de pénétrer dans les cellules de la couche cornée à travers les pores temporaires,
- [0015] - l'ionophorèse : une technique non invasive, généralement appliquée en ophtalmologie, en kinésithérapie et dans le domaine de l'esthétique, qui utilise des champs électriques et permet le transport interstitiel ou extracellulaire, dans la couche cornée, de substances ionisables, non ionisées et polaires.
- [0016] Plus en particulier encore, la présente invention se réfère à un dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour systèmes d'électrostimulation qui utilisent de légères impulsions électriques pour simuler le champ électrique biologique naturel du corps en stimulant ou en soutenant les potentiels endogènes au moyen d'un courant appliqué de l'extérieur.
- [0017] Dans les systèmes à courant pulsé, l'administration transdermique s'obtient en appliquant à la peau des impulsions électriques pré-réglées de fréquence et d'intensité adaptées ayant pour but de réduire la barrière naturelle au moyen d'un générateur de courant approprié.
- [0018] On sait que, contrairement au contrôle en tension, le contrôle du signal en courant empêche l'énergie cédée à la peau d'atteindre des valeurs indésirables ; cela évite que, suite au changement soudain de la résistance de la peau, le dispositif d'administration ne libère une énergie excessive provoquant un traumatisme cutané.
- [0019] Quant à l'administration transdermique, elle se fait en transportant les molécules de l'agent actif de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, en passant par la bicouche lipidique de la membrane, ou à travers les interstices cellulaires entre cellules adjacentes. Les impulsions de courant et de fréquence adéquates appliquées sur la peau favorisent la perméabilisation de la membrane cellulaire et des interstices cellulaires, et permettent le passage des substances présentes à l'extérieur de la peau.

- [0020] Les propriétés électriques des tissus biologiques dépendent du type de tissu lui-même - composé de plusieurs couches, chacune caractérisée par sa propre capacité à stocker la charge électrique - qui, à son tour, détermine la distribution du champ électrique.
- [0021] Quant à l'électrostimulation, elle se produit par la stimulation des contractions musculaires grâce à des impulsions électriques émises par des électrodes appliquées directement sur le corps qui génèrent un champ électromagnétique. Les impulsions atteignent les zones de contact entre la fibre nerveuse et la fibre musculaire (plaques motrices ou synapses neuromusculaires), stimulant la contraction musculaire.
- [0022] Il s'agit d'une technique non invasive, généralement appliquée à la médecine esthétique, mais qui est également largement utilisée en physiothérapie, pour la cicatrisation des plaies, pour la réparation des blessures musculaires, ligamentaires et tendineuses, pour la réparation stimulée des fractures et pour la réduction de l'œdème post-opératoire.
- [0023] Selon les paramètres de l'impulsion (fréquence, durée et intensité), il est possible d'obtenir différents effets en fonction des caractéristiques spécifiques du patient.
- [0024] Par conséquent, une caractéristique commune des systèmes d'administration transdermiques actifs et des systèmes d'électrostimulation est la nécessité d'utiliser des séquences de signaux électriques appropriées,
- [0025] - dans les systèmes d'administration transdermique : permettant d'augmenter la perméabilité des tissus lors de l'application,
- [0026] - dans les systèmes d'électrostimulation : permettant de stimuler les contractions musculaires.
- [0027] Le générateur de signaux est l'équipement utilisé pour générer des signaux électriques, après programmation par l'opérateur, et remplit simultanément les fonctions de :
- [0028] - dispositif de commande qui contrôle le courant,
- [0029] - instrument de mesure (par comparaison et/ou par échantillon).
- [0030] Une programmation correcte du générateur doit donc prendre en compte :
- [0031] - les propriétés électriques des tissus,
- [0032] - les caractéristiques chimiques de la molécule à véhiculer (masse moléculaire, solubilité, charge électrique),
- [0033] - la capacité à véhiculer les molécules d'agents actifs à travers les membranes lipidiques et les interstices cellulaires,
- [0034] - les objectifs recherchés.
- [0035] Afin de répondre aux différents besoins, le générateur de courant nécessite une programmation flexible, qui soit en mesure de prendre en compte un large éventail de cas pour la personnalisation des protocoles thérapeutiques.
- [0036] Les nombreux paramètres à prendre en considération, tels que :

- [0037] - les caractéristiques du patient : âge, sexe, conditions de la peau, etc.,
- [0038] - les caractéristiques de l'agent actif ou du médicament topique à administrer,
- [0039] - la zone anatomique à traiter,
- [0040] - la posologie,
- [0041] influencent l'expérimentation, représentant souvent un frein au passage nécessaire des études in vitro aux études in vivo : en effet, les résultats des premières changent après avoir été expérimentées sur l'organisme tout entier.
- [0042] Le but de la présente invention est de fournir un dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques à contrôle en courant, à programmation flexible, conçu pour être facilement étendu aux systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation pour une utilisation in vivo.
- [0043] Un autre but de la présente invention est de proposer un dispositif pour la recherche et le développement de séquences de signaux pour des systèmes d'administration transdermiques permettant la pénétration et le transport à travers les différentes couches du derme, à différentes profondeurs, de principes actifs spécifiques sur la base de protocoles thérapeutiques personnalisés.
- [0044] Un autre but encore de la présente invention est de fournir un dispositif de recherche et de développement de séquences de signaux électriques apte à utiliser indistinctement des méthodes de mesure connues pour déterminer les propriétés électriques de la peau à tester.
- [0045] Un autre but encore de la présente invention est de proposer un dispositif de recherche et de développement de séquences de signaux électriques qui prenne en compte, selon l'application, les différents paramètres nécessaires aux besoins spécifiques d'un traitement, de manière à :
- [0046] - faciliter le transport des molécules à l'intérieur du derme après application des impulsions électriques à l'épiderme,
- [0047] - stimuler les contractions musculaires.
- [0048] Un autre but encore de la présente invention est de fournir une base de données, personnalisée et/ou personnalisable, de séquences de signaux électriques pour les systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation, recherchées et développées par le dispositif pour une utilisation in vitro objet de la présente invention, qui soit flexible et facile à appliquer aux systèmes pour une utilisation in vivo.
- [0049] Un autre but, et non des moindres, est de diffuser les séquences étudiées via Internet vers des sites périphériques disposant de méthodes de protection des données et de collecter des informations concernant l'utilisation d'appareils distants.
- [0050] Ces buts et d'autres buts sont atteints par le dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation, intégrable avec des dispositifs

pour une utilisation in vivo de la présente invention conformément aux revendications qui suivent.

[0051] Les caractéristiques du dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques de la présente invention pourront être mieux comprises dans la description détaillée qui suit, dans laquelle il est fait référence aux dessins des planches jointes, qui représentent une forme de réalisation de ladite invention et dans lesquels :

[0052] la [Fig.1] représente schématiquement l'équipement utile qui constitue le dispositif pour la recherche et le développement in vitro de séquences de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation de la présente invention,

[0053] la [Fig.2] représente un dispositif pour une utilisation in vivo programmé sur la base des séquences des signaux électriques expérimentés in vitro par l'équipement utile constituant le dispositif pour la recherche et le développement faisant l'objet de la [Fig.1].

[0054] En référence à la [Fig.1], le dispositif 100 pour la recherche et le développement de séquences S de signaux électriques de la présente invention comprend :

[0055] - un logiciel 10 de programmation flexible de séquences S de signaux électriques,

[0056] - un générateur 20 de séquences S de signaux électriques pour études in vitro,

[0057] - des applicateurs 30.

[0058] Ce logiciel 10 est configuré pour une programmation aisée de séquences S d'impulsions complexes ou de séquences multi-segment, à savoir :

[0059] - amplitude du signal,

[0060] - fréquence d'impulsion,

[0061] - durée du segment d'impulsion,

[0062] - nombre de segments.

[0063] Le logiciel 10 consiste en une application basée sur Windows 10 O.S. 64 bits et sur Python ou équivalents.

[0064] Le générateur 20 des séquences S programmées par le logiciel 10, alimenté par batterie, est préparé pour émettre les séquences en fonction :

[0065] - de l'amplitude des impulsions, c'est-à-dire de la tension appliquée,

[0066] - de la fréquence de répétition des impulsions,

[0067] - des formes d'onde,

[0068] - de la durée des impulsions,

[0069] et présente les caractéristiques principales suivantes :

[0070] - gamme de fréquence : 1- 5000 Hz,

[0071] - résolution de fréquence : 0,1 Hz,

[0072] - gamme de courant : 10 microA - 2,5 mA,

- [0073] - résolution en courant : 1 microA,
- [0074] - connectivité : USB, Bluetooth,
- [0075] - affichage LCD intelligent,
- [0076] - mise à jour constante du firmware (aussi appelé en Français logiciel embarqué) distant.
- [0077] Le générateur 20 à contrôle en courant génère des impulsions à faible niveau de courant contrôlé - afin d'éviter d'éventuels dommages aux tissus traités, ou bien leur réchauffement - du type
  - [0078] - à onde carrée (signal composé de deux niveaux de courant),
  - [0079] - chirp (signal à variation linéaire de la fréquence avec le temps),
  - [0080] - à courant continu.
- [0081] Les applicateurs 30 du dispositif 100, de type cutané, sont connectés au générateur 20 à travers un câble. Ils sont destinés à générer le champ électrique sur la base d'un protocole spécifique à appliquer sur la peau, et à déterminer les propriétés électriques du tissu.
- [0082] Afin de générer le champ électrique optimal et d'effectuer une mesure la plus fiable possible, les applicateurs 30 sont de type
  - [0083] - circulaire à deux électrodes 30a,
  - [0084] - circulaire à quatre électrodes 30b,
  - [0085] - deux, quatre électrodes rectangulaires (non représenté).
  - [0086] - boîte de petri de 35 mm à deux ou quatre électrodes 30c,
  - [0087] - deux, quatre électrodes adhésives 30d moyennant adaptateur,
- [0088] et chaque type d'électrodes a pour but de traiter différents sites cutanés grâce à une distribution précise du champ électrique appliqué.
- [0089] Le dispositif 100 ainsi composé génère des impulsions en fonction
  - [0090] - des propriétés électriques des tissus,
  - [0091] - les caractéristiques chimiques de la molécule à véhiculer (masse moléculaire, solubilité, charge électrique),
  - [0092] - de la capacité à véhiculer les molécules d'agents actifs à travers les membranes lipidiques et les interstices cellulaires.
- [0093] En référence à la [Fig.2], une fois que l'expérimentation in vitro au moyen du dispositif 100 décrite ci-dessus est terminée, les séquences S de signaux électriques sont archivées dans une base de données personnalisée et transférées directement à des dispositions pour une utilisation in vivo. Un exemple de ces dispositifs est le « système d'administration topique d'agents actifs et dispositif portable correspondant de délivrance transdermique par électroporation » faisant l'objet de la demande de brevet d'invention n° 102019000015204 déposée le 29/08/2019 au nom du même titulaire.
- [0094] Les systèmes de ce type comprennent une poignée de massage portable 200, pro-

grammable localement ou téléprogrammable à distance, pour la génération des séquences S et la mémorisation d'une ou de plusieurs thérapies.

- [0095] Cette poignée 200, comprenant
- [0096] - un interrupteur 201 d'allumage et d'extinction,
- [0097] - un petit écran 202 pour afficher des informations simples et immédiates telles que l'état de la poignée et les options d'utilisation possibles,
- [0098] - un bouton d'activation 203, à la pression duquel le profil de traitement défini précédemment s'active,
- [0099] - une extrémité libre munie d'électrodes 204,
- [0100] est programmée pour mesurer en permanence l'impédance de la partie du corps du patient sur laquelle le traitement est effectué, et est en mesure d'adapter le débit en temps réel aux conditions changeantes du tissu T lors de la phase d'expérimentation in vivo.
- [0101] Les séquences S' émises par la poignée de massage 200 sont étalonnées sur les différents paramètres expérimentés au préalable ; elles sont prédéfinies en fonction du type de programme suivi par le patient.
- [0102] Le dispositif 100 objet de la présente invention, tel qu'il a été décrit, mémorise les protocoles et produit des profils de traitement qui tiennent compte des différents paramètres acquis lors de l'expérimentation in vitro, puis les transfère directement, d'une manière flexible et d'application facile, au dispositif destiné à l'expérimentation in vivo.
- [0103] Bien que l'invention ait été décrite ci-dessus en référence à un mode de réalisation donné à titre d'exemple non limitatif, des modifications et des variantes apparaîtront évidentes au technicien du métier à la lumière de la description ci-dessus. La présente invention entend donc englober toutes les modifications et les variantes entrant dans le cadre protecteur des revendications suivantes.



## Revendications

- [Revendication 1] Dispositif (100) pour la recherche et le développement *in vitro* de séquences (S) de signaux électriques pour des systèmes d'administration transdermique et d'électrostimulation comprenant :
- un logiciel (10) de programmation de séquences (S) de signaux électriques,
  - un générateur (20) à contrôle en courant de séquences (S) de signaux électriques pour études *in vitro*,
  - des applicateurs (30),
- caractérisé en ce qu'il intègre des dispositifs pour une utilisation *in vivo* par transfert direct des séquences (S) de signaux électriques, expérimentées et archivées dans une base de données personnalisée, à une poignée de massage (200) portable, programmable en local ou téléprogrammable à distance, pour la génération des séquences (S') et la mémorisation d'une ou de plusieurs thérapies à appliquer au tissu (T) de l'ensemble de l'organisme.
- [Revendication 2] Dispositif (100) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
- le logiciel (10), consistant en une application basée sur Windows 10 O.S. 64 bits et sur Python ou équivalents, est configuré pour une programmation de séquences S d'impulsions complexes ou de séquences multi-segment, telles que :
  - amplitude du signal,
  - fréquence d'impulsion,
  - durée du segment d'impulsion,
  - nombre de segments,
  - le générateur (20) alimenté par batterie est préparé pour émettre les séquences (S) en fonction :
  - de l'amplitude des impulsions,
  - de la fréquence de répétition des impulsions,
  - des formes d'onde,
  - de la durée des impulsions,
  - les applicateurs (30) de type cutané, connectés au générateur (20) à travers un câble, sont destinés à générer le champ électrique sur la base d'un protocole spécifique pour la détermination des propriétés électriques du tissu.
- [Revendication 3] Dispositif (100) selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le générateur (20) produit des séquences (S) de signaux électriques en

fonction

- des propriétés électriques des tissus,
  - des caractéristiques chimiques d'une molécule à véhiculer,
  - de la capacité à véhiculer des molécules d'agents actifs à travers les membranes lipidiques et les interstices cellulaires,
- le tout, à transférer directement à la poignée (200), qui mémorise les protocoles acquis lors de l'expérimentation *in vitro*, pour produire ensuite différents profils de traitement à appliquer durant l'expérimentation *in vivo*.

[Revendication 4] Générateur (20) du dispositif (100) selon les revendications précédentes, caractérisé en ce que le générateur (20) génère des impulsions à faible niveau de courant contrôlé du type

- à onde carrée,
  - chirp,
  - à courant continu,
- présentant des caractéristiques telles que :
- gamme de fréquence : 1- 5000 Hz,
  - résolution de fréquence : 0,1 Hz,
  - gamme de courant : 10 microA - 2,5 mA,
  - résolution en courant : 1 microA,
  - connectivité : USB, Bluetooth,
  - affichage LCD intelligent,
  - mise à jour constante du firmware distant.

[Revendication 5] Applicateurs (30) du dispositif (100) selon l'une des revendications 1 ou 2, du type :

- circulaire à deux électrodes (30a),
  - circulaire à quatre électrodes (30b),
  - deux ou quatre électrodes rectangulaires,
  - boîte de petri de 35 mm à deux ou quatre électrodes (30c),
  - deux ou quatre électrodes adhésives (30d) via un adaptateur,
- caractérisés en ce qu'ils traitent différentes zones cutanées grâce à une distribution précise du champ électrique appliqué.

[Revendication 6] Poignée de massage (200) intégrée au dispositif (100) selon la revendication 1, comprenant

- un interrupteur (201) d'allumage et d'extinction,
- un petit écran (202) pour afficher les informations et les options d'utilisation,
- un bouton d'activation (203) pour activer le profil de traitement défini

précédemment,

- une extrémité libre munie d'électrodes (204), caractérisée en ce qu'elle émet des séquences (S') étalonnées sur les différents paramètres expérimentés au préalable en utilisant le dispositif (100) et prédéfinies en fonction du type de programme suivi par le patient, ladite poignée étant programmée pour mesurer l'impédance sur la partie du corps du patient sur laquelle le traitement est effectué, et adaptant le débit en temps réel aux conditions du tissu (T) lors de la phase d'expérimentation *in vivo*.

[Fig. 1]

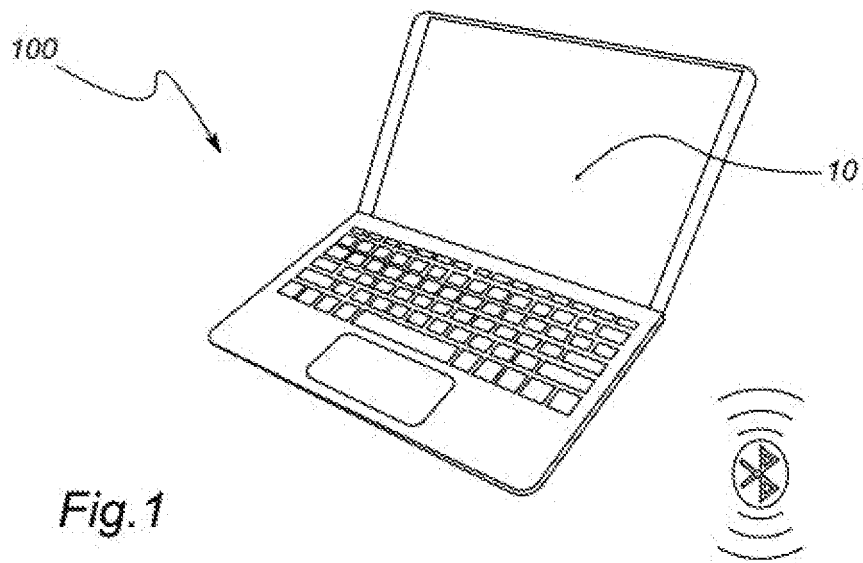
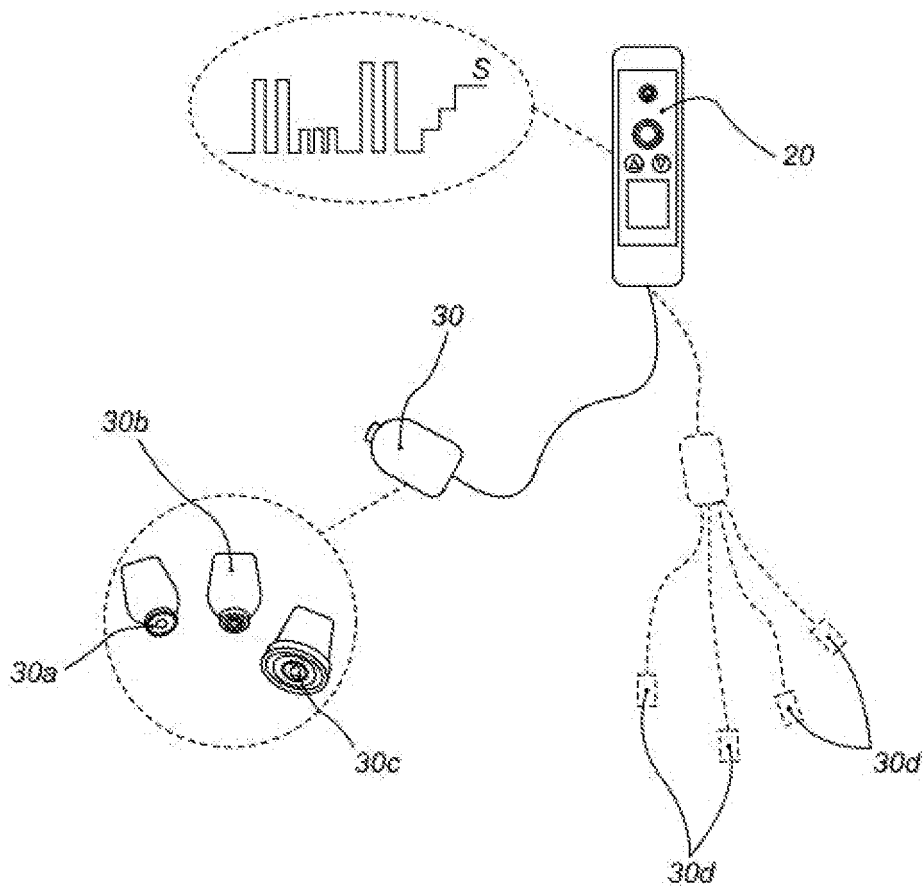


Fig. 1



[Fig. 2]

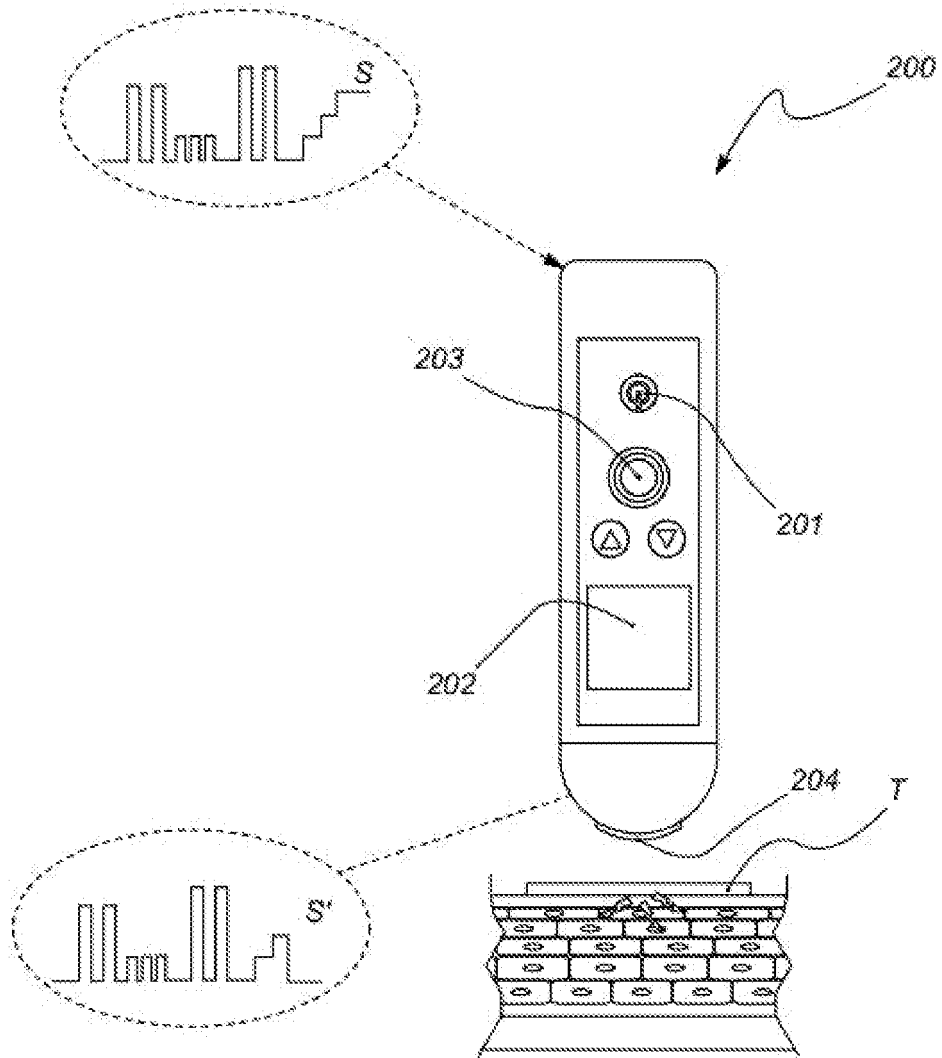


Fig. 2