

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 97 140

**REQUERENTE:** ALZA CORPORATION, americana (Estado de Delaware), industrial e comercial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, Califórnia 94303-0802, Estados Unidos da América

**EPÍGRAFE:** "DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS FARMACEUTICAS POR ELECTROFORESE IONICA"

**INVENTORES:** PATRICK J. LEW e J. RICHARD GYORY

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.  
nos Estados Unidos da América em 30 de Março de 1990 sob o N.º 07/502,608

*Wifama*<sup>2</sup>

R E S U M O

A presente invenção refere-se a um dispositivo (10) para a administração de substâncias activas farmacêuticas por electroforese iónica que possui um eléctrodo principal (11) e um contra-eléctrodo (12) constituídos ou por metal ou por um polímero hidrofóbico contendo uma carga condutora. A reserva de ingrediente activo (15) do conjunto de eléctrodo principal (8) contém cerca de 10 a 60% em peso de polímero hidrofóbico, cerca de 10 a 60% em peso de polímero hidrofílico e até 50% em peso de ingrediente activo. Semelhantemente, o reservatório de electrólito (16) contém cerca de 10 a 60% em peso de polímero hidrofóbico, cerca de 10 a 60% em peso de polímero hidrofílico e até 50% em peso de electrólito. A reserva de ingrediente activo (15), a reserva de electrólito (16) e os eléctrodos (11,12) preferivelmente têm a forma de películas que são laminadas entre si. O componente polimérico hidrofóbico de ingrediente activo/electrólito (15,16) evita que a reserva se deslamine do eléctrodo à base de metal/polímero hidrofóbico (11,12) mesmo depois da hidratação das reservas (15,16).

3 -  
Wifama

### Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um dispositivo para a administração transdérmica ou por via transmucosa de substâncias farmacologicamente activas por meio de electroforese iónica. Mais particularmente, a invenção refere-se a um dispositivo para a administração de substâncias activas farmacêuticas por electroforese iónica accionado electricamente que possui um reservatório de agente pelo menos parcialmente constituído por um polímero hidrofóbico.

### Enquadramento Geral da Técnica

A electroforese iónica, de acordo com Dorland's Illustrated Medical Dictionary, é definida como sendo "a introdução de sais solúveis em tecidos corporais com propósitos terapêuticos". Os dispositivos de electroforese iónica tornaram-se conhecidos a partir dos primeiros anos de 1900. A memória descritiva da Patente Britânica Nº. 410.009 (1934) descreve um dispositivo de electroforese iónica que resolve uma das desvantagens inerentes aos primeiros dispositivos conhecidos na técnica nessa altura, nomeadamente, a necessidade de utilização de fontes de corrente de baixa tensão especiais o que significava ser necessário imobilizar o paciente perto dessa fonte. O dispositivo descrito na referida Patente Britânica era feito formando uma célula galvânica com os eléctrodos e o material contendo o medicamento ou o fármaco para administração transdérmica. A célula galvânica produzia a corrente necessária para administrar o medicamento por electroforese iónica. Este dispositivo ambulatório permitia assim a administração do fármaco por electroforese com substancialmente menos interferências no que diz respeito às actividades diárias do paciente.

Mais recentemente, foram publicadas e concedidas

Wifama<sup>4</sup> -

algumas Patentes Norte-Americanas no campo da electroforese iónica, indicando um renascimento do interesse nessa forma de administração de fármacos. Por exemplo as Patentes Norte-Americanas Nº. 3 991 755 concedida a Vernon et al, Nº. 4 141 359 concedida a Jacobsen et al, Nº. 4 398 545 concedida a Wilson e Nº. 4 250 878 concedida a Jacobsen descrevem exemplos de dispositivos de electroforese iónica e algumas das suas aplicações. O processo de electroforese iónica verificou-se ser útil na administração dérmica de medicamentos ou fármacos incluindo cloridreto de lidocaína, hidrocortisona, fluoreto, penicilina, fosfato de dexametasona e de sódio, insulina e muitos outros fármacos. Talvez a utilização mais comum da electroforese iónica é no diagnóstico fibrose cística por administração de sais de policarpina. A policarpina estimula a produção de suor: o suor é colectado e analisado para determinação do seu teor em cloro no sentido de detectar a presença de doenças. Nos dispositivos de electroforese iónica presentemente conhecidos, são usados pelo menos dois electrodos. Ambos os electrodos são montados de forma a entrarem em contacto eléctrico íntimo com uma porção da pele do paciente. Um electrodo, denominado electrodo activo ou dador, é o electrodo a partir do qual a substância iónica, medicamento, precursor do fármaco ou fármaco é introduzida no organismo por electroforese iónica. O outro electrodo, denominado contra-electrodo ou electrodo de retorno, tem como função fechar o circuito eléctrico através do corpo. Em conjugação com a pele do paciente contactada pelos electrodos, o circuito é completado pela ligação dos electrodos a uma fonte de corrente eléctrica, por exemplo, uma bateria. Por exemplo, se a substância iónica a ser introduzida dentro do organismo tem carga positiva (isto é, é um catião), então o ânodo será o electrodo activo e o cátodo serve para completar o circuito. Se a substância iónica a ser administrada possuir

*Wifama*

carga negativa (isto é, por um anião), então o cátodo será o eléctrodo activo e o ânodo será o contra-eléctrodo.

Como alternativa, tanto o ânodo como o cátodo podem ser usados para administrar fármacos com cargas eléctricas opostas para dentro de um corpo. Em tal caso, ambos os eléctrodos são considerados como eléctrodos activos ou dadores. Por exemplo, o ânodo pode introduzir uma substância iónica carregada positivamente para dentro do corpo e o cátodo pode introduzir uma substância iónica carregada negativamente para dentro do corpo.

Sabe-se também que os dispositivos para administração por electroforese iónica podem ser usados para administrar um fármaco ou um agente não carregados para dentro do organismo. Isso realiza-se por um processo denominado electro-osmose. A electro-osmose é a passagem transdérmica de um solvente líquido (por exemplo o solvente líquido que contém o fármaco ou o agente farmacêutico não carregado) que é provocado pela presença de um campo eléctrico aplicado através da pele pelo eléctrodo doador.

Além disso, os dispositivos de electroforese iónica existentes requerem normalmente um reservatório ou uma fonte do agente farmacêutico (o qual é de preferência um agente ionizado ou ionizável ou um precursor de tal agente) para ser administrado ou introduzido para dentro do corpo. Exemplos de tais reservatórios ou fontes de agentes ionizados ou ionizáveis incluem uma bolsa como foi descrito na Patente Norte-Americana Nº. 4 250 878, ou de Jacobsen anteriormente mencionada ou um corpo de gel preparado como é descrito na Patente Norte-Americana Nº. 4 383 529 de Webster e na Patente Norte-Americana Nº. 4 474 570 de Ariura. Esses reservatórios de fármacos são electricamente ligados ao ânodo ou ao cátodo do dispositivo de electroforese iónica para proporcionar uma

6 -  
Wifama

fonte fixa ou renovável de um ou mais dos agentes desejados.

Mais recentemente, desenvolveram-se dispositivos de eléctroforese iónica em que os conjuntos de eléctrodo doador e contra-eléctrodo possuem uma construção multi-laminada. Nestes dispositivos, os conjuntos de eléctrodo doador e contra-eléctrodo são cada um deles formados por camadas múltiplas de (usualmente) matrizes poliméricas. Por exemplo, a Patente Norte-Americana Nº. 4 731 049 de Parsi refere-se a um conjunto de eléctrodo doador possui um reservatório de electrólito baseado num polímero hidrofílico e camadas de reservatório de fármacos, uma camada de hidrogel em contacto com a pele e opcionalmente uma ou mais camadas de membranas semi permeáveis. Adicionalmente a Patente Norte-Americana Nº. 4 474 570 de Ariura et al. refere-se a um dispositivo em que os conjuntos de eléctrodos incluem uma camada dum eléctrodo de película de resina condutora, uma camada de reservatório de gel hidrofílico e uma camada condutora de folha de alumínio e uma camada posterior isoladora.

As camadas de reservatório de electrólito e de fármaco do dispositivo de administração por eléctroforese iónica têm sido formadas a partir de polímeros hidrofílicos. Ver por exemplo, Patente Norte-Americana Nº. 4 474 570 de Ariura et al.; Patente Norte-Americana Nº. 4 383 529 de Webster e Patente Norte-Americana Nº. 4 764 164 de Sasaki. Existem várias razões para usar polímeros hidrofílicos. Primeiro, a água é um solvente preferido para ionizar muitos fármacos sob a forma de sal. Em segundo lugar, os componentes baseados em polímeros hidrofílicos (isto é, o reservatório do fármaco no eléctrodo doador e o reservatório de electrólito no contra-eléctrodo) podem ser hidratados in situ (isto é, enquanto o aparelho está ligado ao corpo) por absorção de água da pele (isto é, através da perda de água através da epiderme ou suor) ou a partir duma membrana mucosa (por exemplo, por

*Wifânia*

absorção de saliva no caso da membrana mucosa bucal). Uma vez hidratada, o dispositivo começa a introduzir o agente ionizado no organismo. Isso permite que o reservatório de fármaco seja preparado no estado seco, proporcionando ao dispositivo uma maior duração.

Os hidrogéis têm sido particularmente preferidos para uso nas matrizes de reservatórios de fármacos e nas matrizes de reservatórios de electrólitos em dispositivos de administração por electroforese iónica, em parte devido ao seu elevado teor de água em equilíbrio e à sua capacidade para rapidamente absorverem água. Em adição os hidrogéis têm tendência para possuírem uma boa biocompatibilidade com a pele e com as membranas mucosas. Não obstante estas vantagens, no entanto, os hidrogéis e outros componentes de polímeros hidrofílicos são difíceis de laminar para obter outros componentes do sistema de administração. Por exemplo, quando se utiliza uma matriz para reservatório do fármaco ou uma matriz para reservatório do electrólito formada por um polímero hidrofílico, a matriz começa a inchar à medida que absorve água da pele. No caso dos hidrogéis, o inchamento é muito pronunciado.

Tipicamente, o reservatório do fármaco ou o reservatório do electrólito encontram-se ou em contacto directo ou em contacto através de uma camada fina de um adesivo electricamente condutor, com um eléctrodo. Tipicamente, o eléctrodo é composto por metal (por exemplo, uma folha metálica ou uma fina camada de metal depositada numa camada posterior) ou de um polímero hidrofóbico compreendendo uma carga condutora (por exemplo, um polímero hidrofóbico carregado com fibras de carbono e/ou partículas metálicas). Os eléctrodos (isto é, tanto os eléctrodos metálicos como os polímeros hidrofóbicos que compreendem uma carga condutora), por outro

*Wifama*

lado, não absorvem água e não incham. As diferentes propriedades de inchamento dos reservatórios hidrofílicos e dos eléctrodos resultam no seu corte ao longo das suas superfícies de contacto. Em casos graves, a acção de corte pode resultar na perda total do contacto eléctrico entre o eléctrodo e o reservatório resultando um dispositivo inoperável.

### Descrição da Invenção

Um objectivo da presente invenção é proporcionar um reservatório de fármacos e matrizes de reservatório de electrólitos aperfeiçoados para um dispositivo para administração por meio dum dispositivo de electroforese iónica.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar um dispositivo para administrar substâncias farmacologicamente activas por electroforese iónica que evita problemas de deslaminção que ocorrem nos dispositivos para administrar as substâncias farmacologicamente activas por electroforese iónica conhecidos na técnica anterior.

Estes e outros objectivos são atingidos por um dispositivo para administração de substâncias farmacêuticas por electroforese iónica accionado electricamente que compreende um conjunto de eléctrodo doador, um conjunto de contra-eléctrodo e uma fonte de corrente eléctrica adaptada para se ligar electricamente aos conjuntos de eléctrodo doador e de contra-eléctrodo. O conjunto de eléctrodo doador inclui um reservatório do agente farmacêutico que se pretende administrar. O reservatório do agente farmacêutico está adaptado para se colocar em relação de transmissão do agente com a superfície do corpo, tal como em contacto com a pele ou com uma membrana mucosa. O conjunto de eléctrodo doador compreende também um eléctrodo doador adaptado para ser ligado electricamente com a fonte de corrente eléctrica. O eléctrodo doador possui

Wifama

uma superfície que se encontra em contacto com o reservatório do fármaco. O reservatório do fármaco é constituído por cerca de 10% a 60% em peso dum polímero hidrofílico, cerca de 10% a 60% em peso dum polímero hidrofóbico e até 50% em peso do fármaco. Um tal reservatório do fármaco pode ser fixado por laminação ou a um eléctrodo de folha metálica ou a um eléctrodo à base dum polímero hidrofóbico, e tem uma tendência grandemente reduzida para se deslaminar do eléctrodo mesmo depois de o reservatório do fármaco se hidratar.

Numa forma de realização preferida, o conjunto de contra-eléctrodo do dispositivo de administração inclui um contra-eléctrodo adaptado para ser electricamente ligado à fonte da corrente eléctrica e um reservatório de electrólito adaptado para ser colocado em relação de transmissão de electrólito com o corpo do paciente. O contra-eléctrodo possui uma superfície que se encontra em contacto com o reservatório de electrólito. O reservatório de electrólito é também constituído por cerca de 10% a 60% em peso dum polímero hidrofílico, cerca de 10% a 60% em peso dum polímero hidrofóbico e até cerca de 60% em peso do electrólito. Um tal reservatório de electrólito pode ser fixado por laminação, quer a um electrólito de folha metálica quer a um eléctrodo à base dum polímero hidrofóbico e possui uma tendência grandemente reduzida para se deslaminar do eléctrodo mesmo depois de o reservatório de electrólito se ter hidratado.

#### Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 é uma representação esquemática de um dispositivo para administração de substâncias activas farmacêuticas por electroforese iónica de acordo com a presente invenção;

A Figura 2 é uma representação esquemática de uma outra for-

ma de realização de um dispositivo para administração de fármacos por electroforese iónica de acordo com a invenção;

A Figura 3 é um gráfico da intensidade da corrente ao longo do tempo para um conjunto de electrodo descrito no Exemplo II; e

A Figura 4 é um gráfico de resistência eléctrica ao longo do tempo para um conjunto de electrodo descrito no Exemplo II.

#### MODOS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

A Figura 1 é uma vista esquemática de um dispositivo para a administração de substâncias farmacêuticas por electroforese iónica 10 para administrar um agente benéfico através da superfície do corpo dum paciente 22. A superfície do corpo 22 é tipicamente pele intacta ou uma membrana mucosa. O dispositivo para a administração por electroforese iónica 10 inclui um conjunto de electrodo doador 8 e um conjunto de contra-electrodo 9. Os conjuntos de electrodos 8 e 9 são ligados em série com uma fonte de corrente eléctrica 27, que compreende tipicamente uma ou mais baterias de baixa tensão, e opcionalmente um circuito de controlo 19 que mais abaixo será descrito em detalhe. Quando o dispositivo 10 está armazenado, não há passagem de corrente pois o dispositivo não forma um circuito fechado. Quando o dispositivo 10 é colocado na pele ou numa membrana mucosa dum paciente e os conjuntos de electrodo 8 e 9 são hidratados, o circuito entre os electrodos é fechado e a fonte da corrente começa a fornecer corrente através do dispositivo e através do corpo do paciente. Os conjuntos de electrodo doador e de contra-electrodo 8 e 9 incluem normalmente uma película de libertação removível, não representada, que é removida antes da aplicação dos con-

-11-  
*Wifama*

juntos de eléctrodos 8 e 9 sobre a superfície do corpo 22.

O conjunto de eléctrodo doador 8 compreende um eléctrodo doador 11 e um reservatório do fármaco 15. O reservatório do fármaco 15 compreende o agente farmacêutico benéfico a ser administrado por electroforese iónica pelo dispositivo 10. O conjunto de eléctrodo doador 8 é feito aderir à superfície do corpo 22 por meio de uma camada adesiva condutora de iões 17.

O dispositivo 10 compreende um conjunto de contra-eléctrodo 9 que é colocado na superfície do corpo 22 num local distanciado do conjunto de eléctrodo 8. O conjunto de contra-eléctrodo 9 compreende um contra-eléctrodo 12 e um reservatório de electrólito 16. O conjunto de contra-eléctrodo 9 é aderido à superfície do corpo 22 por meio de uma camada adesiva condutora de iões 18. Como alternativa às camadas adesivas condutoras de iões 17 e 18 representadas nas Figuras 1 e 2, os dispositivos de administração por electroforese iónica 10 e 20 podem ser feitos à pele usando para tal uma sobrecamada adesiva. Podem ser usadas quaisquer sobrecamadas adesivas convencionais para fixar os dispositivos de administração transdérmica passiva à pele.

Os eléctrodos 11 e 12 são condutores eléctricos e podem ser constituídos por um metal, por exemplo, uma folha metálica ou um metal depositado ou pintado sobre um suporte adequada. Exemplos de tais metais incluem prata, zinco, prata/cloreto de prata, alumínio, platina, aço inoxidável, ouro e titânio. Como alternativa, os eléctrodos 11 e 12 podem ser formados por uma matriz dum polímero hidrofóbico compreendendo uma carga condutora tal como um pó metálico, grafite granulado, fibras de carbono ou outros materiais de enchimento conhecidos como condutores eléctricos. Os eléctrodos baseados em polímeros hidrofóbicos podem ser preparados misturan-

-2-  
Wifama

do o enchimento condutor com a matriz do polímero hidrofóbico. Por exemplo, zinco em pó, prata em pó, pó de prata/cloreto de prata, fibras de carbono e suas misturas podem ser misturados com uma matriz de polímero hidrofóbico (por exemplo, um copolímero de acetato de vinilo/etileno), estando a quantidade preferida do agente condutor da carga de enchimento compreendida dentro do intervalo entre cerca de 30% a 90% em volume e sendo a quantidade restante formada por matriz do polímero hidrofóbico.

Os eléctrodos 11 e 12 são ligados electricamente à fonte de corrente 27 usando meios bem conhecidos, por exemplo, circuitos impressos flexíveis folhas metálicas, fios, ou por contacto directo. Como alternativa a uma bateria como fonte de corrente 27, o dispositivo 10 pode ser accionado por um par galvânico formado pelo eléctrodo doador 11 e um contra-eléctrodo 12 composto por pares electroquímicos diferentes e sendo colocados em contacto eléctrico um com o outro. Os materiais típicos dos pares galvânicos para libertação do agente catiónico de administração incluem um eléctrodo doador de zinco 11 e um contra-eléctrodo de prata/cloreto de prata 12. Um par galvânico de Zn-Ag/AgCl proporciona um potencial eléctrico de cerca de 1 volt.

O reservatório do electrólito 16 compreende um sal farmacologicamente aceitável adequado. Os sais adequados incluem cloreto de sódio, sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos, tais como cloretos, sulfatos, nitratos, carbonatos, fosfatos e sais orgânicos tais como ascorbatos, citratos, acetatos e suas misturas. O reservatório 16 pode também conter um agente tampão. O cloreto de sódio é um electrólito adequado quando o contra-eléctrodo 12 é o cátodo e é composto por prata/cloreto de prata, pcionalmente com um tampão de fosfato de sódio.



A Figura 2 ilustra um outro dispositivo para a administração por electroforese iónica designado pelo número 20. Tal como o dispositivo 10, o dispositivo 20 também compreende uma fonte de corrente eléctrica 27 (por exemplo, uma bateria) e um circuito de controlo opcional 19. No entanto, no dispositivo 20, o conjunto de eléctrodo doador 8 e o conjunto de contra-eléctrodo 9 estão fisicamente ligados ao isolador 26 e formam uma unidade única completa autocontida. O isolador 26 evita que os conjuntos de eléctrodos 8 e 9 estabeleçam curto circuitos com o corpo do paciente evitando o transporte eléctrico e/ou de iões entre os conjuntos de eléctrodos 8 e 9. O isolador 26 é de preferência formado por um material polimérico hidrofóbico não condutor que é impermeável tanto à passagem de iões como de água. Os materiais de isolamento preferidos são acetato de vinilo/etileno não poroso e espumas de plástico de células fechadas.

O reservatório de ingrediente activo e o reservatório de electrólito de acordo com a presente invenção compreendem cada um deles entre cerca de 10% a 60% em peso de um polímero hidrofílico e cerca de 10% a 60% em peso dum polímero hidrofóbico; de preferência, entre 20% e 40% em peso dum polímero hidrofílico e entre cerca de 30% a 50% dum polímero hidrofóbico; e mais preferivelmente ainda cerca de 25% em peso dum polímero hidrofílico e cerca de 40% dum polímero hidrofóbico. A matriz do reservatório do ingrediente activo compreende até cerca de 60% em peso de ingrediente activo, de preferência, entre 25% a 50% em peso do ingrediente activo e ainda mais preferencialmente cerca de 35% de ingrediente activo. A matriz do reservatório de electrólito compreende até cerca de 60% em peso do electrólito, de preferência, entre cerca de 25% a 50% do electrólito e, mais preferencialmente ainda, cerca de 35% do electrólito.

Tal como se usa na presente memória descritiva, a

*Wifama*

expressão "um polímero hidrofílico" é um polímero que possui um teor de água em equilíbrio igual a pelo menos 20% em peso, de preferência, pelo menos cerca de 30% em peso, e mais preferencialmente ainda pelo menos cerca de 40% em peso após uma exposição prolongada a uma atmosfera que possui uma humidade relativa superior a cerca de 90%. Também tal como se utiliza na presente memória descritiva, a expressão "um polímero hidrofóbico" significa qualquer polímero que tem um teor de água em equilíbrio menor do que 20% em peso, preferivelmente menor do que cerca de 15% em peso e, mais preferivelmente ainda menor do que 10% em peso depois de uma prolongada exposição a uma atmosfera que tem uma humidade relativa maior do que cerca de 90%.

Uma quantidade mínima adequada do polímero hidrofílico é aquela que proporciona uma rede de interligação de percursos de passagem do polímero hidrofílico através do reservatório, geralmente pelo menos igual a cerca de 10% em peso do polímero hidrofílico. Por outro lado, uma quantidade mínima adequada do polímero hidrofóbico é aquela que proporciona uma estrutura suficiente para ligar a uma outra superfície hidrofóbica. De preferência, o polímero hidrofóbico é fusível por acção de calor e pode ser fundido por aquecimento a uma outra superfície polimérica tal como um eléctrodo ou uma membrana à base dum polímero.

Como alternativa, se o eléctrodo é composto por um metal, tal como uma chapa metálica, uma folha metálica ou uma superfície metalizada num material de suporte adequado, o polímero hidrofóbico de preferência compreende um agente resinoso, para aumentar a viscosidade.

Os polímeros hidrofóbicos adequados para uso na matriz dos reservatórios 15 e 16 incluem, sem limitação, polietileno, polipropileno, poli-isoprenos e polialquilenos, bor-

Wifama

rachas, copolímeros tais como Kraton<sup>R</sup>, acetato de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo/etileno, poliamidas tais como nylons, poliuretanos, cloreto de polivinilo, resinas acrílicas ou metacrílicas tais como polímeros de ésteres dos ácidos acrílico ou metacrílicas tais como polímeros de ésteres dos ácidos acrílico ou metacrílico com álcoois tais como n-butanol, n-pentanol, isopentanol, 2-metilbutanol, 1-metilbutanol, 1-metilpentanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 2-etilbutanol, iso-octanol, n-decanol ou n-dodecanol, sós ou copolimerizados com monómeros etilenicamente insaturados tais como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, N-alcoximetil-acrilamidas, N-alcoximetil-metacrilamidas, N-terc-butylacrilamida e ácido itacónico, ácidos alquil-maleâmicos, N-ramificados nos quais os grupos alquilo possuem entre 10 a 24 átomos de carbono, diacrilatos de glicol e as suas misturas. A maioria dos polímeros hidrofóbicos acima referidos podem ser fundidos por meio de aquecimento. De entre estes, os preferidos são os copolímeros de acetato de vinilo/etileno.

Nos casos em que o eléctrodo é uma folha metálica ou uma película polimérica metalizada, pode ser necessário adicionar uma resina para aumentar a viscosidade ao componente do polímero hidrofóbico com o fim de aumentar a sua aderência. Os polímeros hidrofóbicos adequados que se podem tornar mais adesivos pela adição de agentes que aumentam a viscosidade incluem, sem limitações, acetato de celulose, butirato e acetato de celulose, etilcelulose, copolímeros em bloco de poli-(estireno-butadieno) e poli-(estireno-isopropeno-estireno), copolímeros de acetato de vinilo/etileno tais como os descritos na Patente Norte-Americana Nº. 4 144 317 cloreto de polivinilo plastificado ou não plastificado, borrachas naturais ou sintéticas, poliolefinas em C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tais como polietileno, poliopropeno, polisobutileno e polibutadieno. Os exem

*Wifama*

plos de resinas para aumento da viscosidade adequadas incluem, sem limitações, resinas de hidrocarbonetos aromáticos completamente hidrogenadas, ésteres hidrogenados e graus de polisobutilenos de baixa peso molecular. Particularmente adequados são os agentes para aumento da viscosidade vendidos sob as marcas registadas Staybelite Ester<sup>(R)</sup> Nº.5 e Nº.10, Regal-Rez<sup>(R)</sup> e Piccotac<sup>(R)</sup> da Hercules, Inc. de Wilmington, DE., Estados Unidos da América.

Os polímeros hidrofílicos adequados para uso na matriz dos reservatórios 15 e 16 incluem polivinilpirrolidonas, álcool polivinílico, polióxidos de etileno tal como Polyox<sup>(R)</sup> fabricado pela Union Carbide Corp., Carbopol<sup>(R)</sup> produzido por B.F. Goodrich de Akron, OH; misturas de polioxietileno ou polietileno-glicóis com ácidos poliacrílicos tais como Polyox<sup>(R)</sup> misturado com Carbopol<sup>(R)</sup>, poliacrilamida, Klucel<sup>(R)</sup>, dextrano reticulado tal como Sephadex (Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Suécia), Water Lock<sup>(R)</sup> (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa) o qual é um polímero de poli-(acrilato de sódio co-acrilamida) enxertado em amido, derivados de celulose tais como hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose com um pequeno grau de substituição e sal de Na de carboximetilcelulose reticulada tal como Ac-Di-Sol (FMC Corp., Philadelphia, Pa.), hidrogeles tais como metacrilato de poli-hidroxietilo (National Patent Development Corp.), gomas naturais, quitosano, pectina, amido, goma de guar, goma de alfarroba e semelhantes, bem como as suas misturas. De entre estes os preferidos são as polivinilpirrolidonas.

A mistura do ingrediente activo ou do electrólito com os componentes poliméricos hidrofóbicos ou hidrofílicos é feita mecanicamente, ou em solução ou por moagem, extrusão ou por mistura do material fundido por aquecimento, por exemplo. As camadas de reservatório resultantes podem então ser prepa

radas por vazamento com dissolvente, por extrusão ou por processamento da massa fundida.

Além do ingrediente activo e do electrólito, os reservatórios 15 e 16 podem também compreender outros materiais convencionais tais como corantes, pigmentos, cargas inertes, e outros excipientes.

A matriz de reservatório de duas fases de acordo com a presente invenção possui percursores de passagem hidrofílicos a fim de permitirem a passagem do ingrediente activo e/ou electrólito (por exemplo, ingrediente activo ou iões electrólitos) através do reservatório sob influência dum campo eléctrico, isto é, o reservatório apresenta uma resistência ao transporte de massa mínima. O reservatório possui também uma boa cinética de hidratação de forma que o tempo leva entre a absorção da água (por exemplo, do corpo) e o início da passagem de corrente seja aceitável. Um tempo adequado para atingir o teor de humidade em estado de equilíbrio é inferior a cerca de 5 horas, de preferência, inferior a 1 hora e, mais preferivelmente ainda, menos do que 10 minutos. Além disso, a camada do reservatório proporciona a obtenção de uma distribuição de corrente uniforme de modo a evitar densidades de corrente altamente concentradas que poderiam resultar em danos dos tecidos.

A matriz do reservatório da presente invenção exhibe uma excelente condutibilidade iónica de modo a não limitar a velocidade e não necessitar a aplicação de tensões significativas durante a operação do sistema, isto é, o reservatório apresenta uma resistência eléctrica mínima. Por incorporação da fase polimérica hidrofílica, o reservatório de acordo com a presente invenção verificou-se possuir uma resistência em área inferior a cerca de  $10 \text{ Kohm-cm}^2$ , de preferência menor do que cerca de  $5 \text{ Kohm-cm}^2$  e, mais preferencialmente ainda menor

- 13 -  
Wifama

do que cerca de  $1 \text{ Kohm-cm}^2$  para os reservatórios que possuem uma espessura com cerca de 76 micrómetros (3 milésimos de polegada).

Um circuito de controlo 19 é proporcionado opcionalmente. O circuito de controlo 19 pode ter a forma de um interruptor tudo ligado-tudo desligado, de acordo com o pretendido libertar o ingrediente activo (por exemplo, a administração controlada ao paciente dum analgésico para alívio da dor), um temporizador, uma resistência eléctrica variável ou fixa, um controlador que automaticamente liga ou desliga o dispositivo com uma periodicidade desejada para adaptação aos padrões naturais ou medianos do organismo, ou outros dispositivos electrónicos mais sofisticados conhecidos na técnica. Por exemplo, pode ser desejável administrar um nível constante pré-determinado de corrente a partir do dispositivo 10 pois um nível de corrente constante assegura que o ingrediente activo ou o fármaco seja administrado através da pele a uma velocidade constante. O nível de corrente pode ser controlado através da utilização de vários meios conhecidos, por exemplo, uma resistência ou um circuito simples que emprega uma resistência e um transistor de efeito de campo. O circuito de controlo 19 pode também compreender um circuito integrado que pode ser concebido para controlar a dosagem do ingrediente activo, ou mesmo para responder a sinais do sensor no sentido de regular a dosagem para manter um regime de dosagem pré-determinado. Um circuito relativamente simples pode controlar a corrente em função do tempo e, se desejado, gerar formas de onda de corrente complexas tais como impulsos ou ondas sinusoidais. Em adição, o circuito de controlo 19 pode empregar um sistema de bio-realimentação que monitoriza um biossinal, proporciona a avaliação da terapia e ajusta por consequência a administração do ingrediente activo. Um exemplo típico é a monitorização do nível de açúcar no sangue para administração

-9-  
*Wifama*

controlada de insulina a um paciente diabético.

Em alternativa, tanto o conjunto de eléctrodos doador 8 como o conjunto de contra-eléctrodo 9 podem ser usados para administrar diferentes ingredientes activos benéficos por meio de electroforese iónica através da superfície do corpo 22. Por exemplo, iões positivos dum ingrediente podem ser administrados através da superfície do corpo 22 a partir do conjunto do eléctrodo do ânodo, enquanto que os iões negativos podem ser administrados através do conjunto do eléctrodo do cátodo. Em alternativa, os fármacos neutros podem ser introduzidos tanto pelo conjunto dos eléctrodos como por electro-osmose.

Como uma alternativa para o alinhamento lado a lado do conjunto do eléctrodo doador 8, do isolador 26 e do conjunto de contra-eléctrodo 9 representado na Figura 2, os conjuntos de eléctrodos podem ser alinhados concentricamente com o conjunto do contra-eléctrodo posicionado no centro e circundado pelo isolador 26 e pelo conjunto do eléctrodo doador. Os conjuntos de eléctrodos podem, se desejado, ser invertidos com o conjunto do contra-eléctrodo em volta do conjunto do eléctrodo doador posicionado no centro. O alinhamento concêntrico dos conjuntos dos eléctrodos pode ser circular, elíptico, rectangular ou possuir uma outra qualquer configuração geométrica.

As áreas de contacto com a pele combinadas dos conjuntos de eléctrodos 8 e 9 podem variar desde menos do que 1 cm<sup>2</sup> a mais do que 200 cm<sup>2</sup>. O dispositivo médio 10, no entanto, possuirá conjuntos de eléctrodos com uma área combinada de contacto com a pele compreendida no intervalo de 5 a 50 cm<sup>2</sup>.

Esta invenção é útil para a administração de fármacos que podem ser administrados através de superfícies corporais. Tal como são usadas na presente memória descritiva, as

11-20-  
Wifama

expressões "ingrediente activo" e "fármaco" são equivalentes e pretende-se que possuam a sua interpretação mais vasta como qualquer ingrediente terapêuticamente activo que é administrado a um organismo vivo para produzir um efeito desejado e normalmente benéfico. Em geral estas expressões incluem ingredientes terapêuticos em todas as áreas terapêuticas maioritárias incluindo, mas não se limitando a agentes anti-infecciosos tais como antibióticos e agentes antivirais, medicamentos analgésicos e combinações analgésicas, anestésicos, anoréxicos, anti-artríticos, anti-asmáticos, anti-convulsivos, anti-depressivos, anti-diabéticos, antidiarreia, anti-histamínicos, anti-inflamatórios, preparações anti-enxaqueca, preparações anti-motílicas, anti-nauseantes, anti-neoplasias, fármacos anti-Parkinson, anti-pruríticas, anti-psicóticos, anti-piréticos, anti-espasmódicos, incluindo composições gastrointestinais e urinárias; anti-colinérgicos, simpatomiméticos, derivados de xantina, preparações cárdio-vasculares, incluindo bloqueadores dos canais de cálcio, beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, anti-hipertensivos, diuréticos, vaso-dilatadores, incluindo vaso-dilatadores gerais, coronários, periféricos e cerebrais; estimulantes do sistema nervoso central, preparações para gripe e tosse, descongestionantes, diagnósticos, hormonas, hipnóticos, imunossuppressores, relaxantes musculares, parassimpatolíticos, passimpatomiméticos, proteínas, péptidos, psico-estimulantes, sedativos e tranquilizantes. É preferível o uso de um sal solúvel em água do fármaco ou do ingrediente activo a ser administrado apesar dos ingredientes não ionizados poderem ser administrados a partir dos dispositivos de administração 10 e 20 pelo processo de electro-osmose.

A invenção é também útil na administração controlada de péptidos, polipéptidos e outras macromoléculas. Estas substâncias macromoleculares possuem tipicamente um peso mo-

Wifama

lecular pelo menos igual a de cerca de 300 dalton e, mais tipicamente, um peso molecular compreendido no intervalo entre cerca de 300 a 40 000 dalton. Exemplos específicos de peptídeos e proteínas compreendidos neste intervalo incluem, sem limitação, LHRH, análogos de LHRH, tais como busserelina, gonadorelina, nafrelina e leuprolida, GHRH, insulina, heparina, calcitonina, endorfina, TRH, NT-36 (nome químico: N=[[(s)-4-oxo-2-azetidínil]-carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), lirprecina, hormonas pituitárias (por exemplo, HGH, HMG, HCG, acetato de desmopressina, etc.), luteóides folicos, aANF, factor de libertação do factor de crescimento (GFRE),  $\beta$ MSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crescimento derivado de plaquetas, esparaginase, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inibidor da agregação de plaquetas), glucagona, hialuronidase, interferão, interleucina-2-, menotropinas (urofolitropina (FSH) e LH), oxitocina, estreptoquinase, activador de plasminogénio dos tecidos uroquinase, vasopressina, análogos de ACTH, ANP, inibidores de libertação de ANP, antagonistas da angiotensina II, agonistas da hormona anti-diurética, antagonistas da hormona anti-diurética, antagonistas de bradiquinina, CD4, ceredase, CSF, encefalinas, fragmentos FAB, supressores do péptido IgE, IGF-1, factores neurotróficos, hormona paratiróide e agonistas, antagonistas da hormona paratiróide, antagonistas da prostaglandina, pentigetídeo, proteína C, proteína S, inibidores de renina, timosina alfa-1, trombolíticos, TNF, vacinas, análogos dos antagonistas de vasopressina, anti-tripsina alfa-1 (recombinante).

Tendo assim descrito geralmente a presente invenção, os exemplos que se seguem ilustraram as suas formas de realização preferidas.

- 2 -  
*Wifama*

### EXEMPLO 1

Foi preparado um reservatório do ingrediente activo para um dispositivo para administração por electroforese iónica misturando os seguintes materiais: 25 partes em peso da polivinilpirrolidona hidrofílica (Polyplasdone XL<sup>R</sup>-10 vendido pela GAF Corp., Wayne, NJ); 35 partes em peso de um sal do ingrediente activo ionizável (íões positivos e contra-íões carregados negativamente); e 40 partes em peso de um copolímero de acetato de vinilo/etileno hidrofóbico possuindo um teor de acetato de vinilo igual a 28% (EVA 28). Os materiais foram misturados numa misturadora Brabender de 50 cm<sup>3</sup> (Modelo 0040/SB vendida pela C. W. Brabender Instruments, Inc., South Hackensack, NJ). A mistura foi aquecida a uma temperatura de 70°C e a velocidade da lâmina foi de 40 rpm. Os materiais foram misturados durante 20 minutos.

A mistura foi então fundida sob pressão numa prensa hidráulica (Pasadena Hydraulics, Inc., El Monte, CA, modelo Nº. PM-220) e uma pressão de 2100 Kg/cm<sup>2</sup> (30.000 psig) e a uma temperatura de 85°C. A película possuía uma espessura igual a cerca de 0,3 mm (12 milésimas de polegada). A película foi então laminada com obtenção dum eléctrodo baseado num polímero hidrofóbico. O eléctrodo compunha-se dum copolímero de acetato de vinilo/etileno possuindo um teor em acetato de vinilo igual a 9% (EVA 9) carregado com uma substância electroquimicamente oxidável e fibras de carbono. A película e o eléctrodo baseado no polímero foram então colocados sobre uma placa quente aquecida (temperatura entre cerca de 80°C e 100°C) e laminados em conjunto aplicando uma pressão manual com um rolo. O conjunto do reservatório do eléctrodo laminado foi então exposto a uma atmosfera com uma humidade relativa a 95% numa câmara exsitoradora de vidro compreendendo uma solução saturada de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O à temperatura ambiente e permitiu-se

- 27 -  
Wifama

a hidratação durante a noite. Foi mantido um bom contacto íntimo entre o eléctrodo baseado em EVA 9 e o reservatório do ingrediente activo tanto durante como depois da hidratação.

#### EXEMPLO II

O material da matriz do reservatório do Exemplo I foi usado tanto no reservatório do ingrediente activo como no reservatório do electrólito de um dispositivo de administração de ingredientes activos por electroforese iónica. Foi misturado cloridrato de metoclopramida numa quantidade de 35% em peso num material da matriz do reservatório de ingrediente activo e submeteu-se a extrusão de forma a obter-se uma folha possuindo uma espessura igual a 0,15 mm (6 mils.). O eléctrodo doador foi fixado ao reservatório do ingrediente activo laminado o eléctrodo ao reservatório usando pressão e temperatura.

Quatro amostras do conjunto de eléctrodo doador/reservatório do ingrediente activo foram cada uma delas cortadas da lâmina e colocadas numa célula de permeação. O lado do reservatório do ingrediente activo do laminado foi colocado em contacto com um compartimento que compreendia uma solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (pH 7). Um eléctrodo de Ag/AgCl foi colocado na solução de Dulbecco. Foi ligada uma fonte de corrente fornecendo 100 A/cm<sup>2</sup> de corrente contínua entre o eléctrodo de polímero do laminado e o eléctrodo de Ag/AgCl. A corrente que passou através de cada um dos laminados foi medida em função do tempo e os dados são apresentados na Figura 3. Para as quatro amostras ensaiadas, os reservatórios do ingrediente activo tornou-se suficientemente hidratado para passar substancialmente toda a corrente só depois de 1 a 2 minutos. A Figura 3 mostra que o material da matriz do reservatório do ingrediente activo da presente invenção pode ser rapidamente hidratado para começar a liber

- 2 -  
Wifama

tação do ingrediente activo (como se mostra pela condução iónica do sal do ingrediente activo modelo através do reservatório) em poucos minutos.

A resistência do laminado foi também monitorizada ao longo do tempo medindo a queda da tensão ao longo de uma resistência padrão de 10 Kohm usando um voltímetro e calculando então a resistência através da lei de Ohm ( $R=I/V$ ). Os resultados são representados na Figura 4. Para todas as 4 amostras ensaiadas, os laminados exibiram uma resistência de apenas cerca de 1 Kohm.cm<sup>2</sup>, após vários minutos de exposição à solução de Dulbecco.

Um conjunto de contra-eléctrodo que incluía um contra-eléctrodo e um reservatório de electrólito foi também construído. O contra-eléctrodo compreendia EVA 9 carregado com um material electroquimicamente redutível e fibras de carbono. O cloreto de sódio, numa quantidade de 35% em peso, foi misturado no material da matriz do reservatório do electrólito e foi submetido a extrusão de forma a obter-se uma folha com uma espessura de 0,15 mm (6 milésimos polegada). O contra-eléctrodo foi fixado ao reservatório do electrólito por laminação usando aquecimento e pressão. Os conjuntos de eléctrodo doador e contra-eléctrodo podem ser ligados electricamente a uma bateria de baixa tensão e um tal dispositivo é efectivo na administração transdérmica de metoclopramida.

Tendo sido descrita de forma sucinta a presente invenção e descritas em detalhe certas realizações preferidas, torna-se facilmente evidente que várias modificações da invenção podem ser feitas pelos peritos no assunto sem que se saia do âmbito da invenção e que apenas é limitada pelas reivindicações anexas.

*Mifama*

REIVINDICAÇÕES:

1<sup>a</sup> - Dispositivo para a administração de substancias activas farmacêuticas por electroforese iónica actuando electricamente, incluindo um conjunto de eléctrodo principal fornecedor da substancia activa, um conjunto de contra-eléctrodo e uma fonte de energia eléctrica apropriada para ser ligada electricamente ao eléctrodo principal e ao contra-eléctrodo, em que o eléctrodo principal compreende uma reserva de ingrediente activo adaptada de maneira a ser colocada em relação de transmissão de ingrediente activo com a superfície do corpo, está montado de maneira a poder ser ligado electricamente com a fonte de energia eléctrica e tem uma superfície que está em contacto com a reserva de ingrediente activo, caracterizado pelo facto de a reserva de ingrediente activo compreender entre cerca de 10 e 60 por cento em peso de um polímero hidrofílico, entre cerca de 10 e 60 por cento em peso de um polímero hidrofóbico e até cerca de 50 por cento em peso de ingrediente activo.

2a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o eléctrodo principal compreender uma folha metálica.

3a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o metal ser escolhido do grupo que consiste em prata e zinco.

*Wifama*<sup>26</sup>

4a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o eléctrodo principal compreender uma matriz de polímero hidrofóbico que contém uma carga condutora.

5a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender partículas de metal.

6a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender fibras de carbono.

7a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o polímero hidrofóbico compreender um copolímero de etileno/acetato de vinilo.

8a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o polímero hidrofílico compreender polivinilpirrolidona.

9a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a reserva de ingrediente activo e o eléctrodo principal serem constituídos por uma película.

10a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de o eléctrodo principal e a reserva de ingrediente activo conjuntamente serem previamente laminados.

11a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo facto de as películas laminadas serem obrigadas a aderir uma com a outra por meio dum adesivo ionicamente condutor.

*Wifama*

12a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o conjunto de contra-eléctrodo compreender um contra-eléctrodo apropriado para ser electricamente ligado a uma fonte de energia eléctrica e uma reserva de electrólito apropriada para ser colocada em relação de transmissão de electrólito com a superfície do corpo humano, tendo o contra--eléctrodo uma superfície que está em contacto com a reserva de electrólito; e compreendendo a reserva de electrólito cerca de 10 a 60% em peso de um polímero hidrofílico, cerca de 10 a 60% em peso de um polímero hidrofóbico e até cerca de 50% em peso de um electrólito.

13a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o contra-eléctrodo compreender uma folha de metal.

14a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo facto de o metal ser escolhido do grupo que consiste em prata e zinco.

15a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o contra-eléctrodo compreender um polímero hidrofóbico que contém uma carga condutora.

16a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender partículas de metal.

17a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender fibras de carbono.

*Wifama*<sup>28</sup>

18a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o polímero hidrofóbico da reserva de electrólito compreender um copolímero de etileno/acetato de vinilo.

19a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o polímero hidrofílico da reserva de electrólito compreender polivinilpirrolidona.

20a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo facto de o contra-eléctrodo e a reserva de electrólito terem, cada um, a forma de uma película.

21a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo facto de o contra-eléctrodo e a reserva de electrólito serem laminados conjuntamente.

22a.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de se fazer aderir as películas laminadas entre si por meio de um adesivo ionicamente condutor.

Lisboa, 26 de Março de 1991

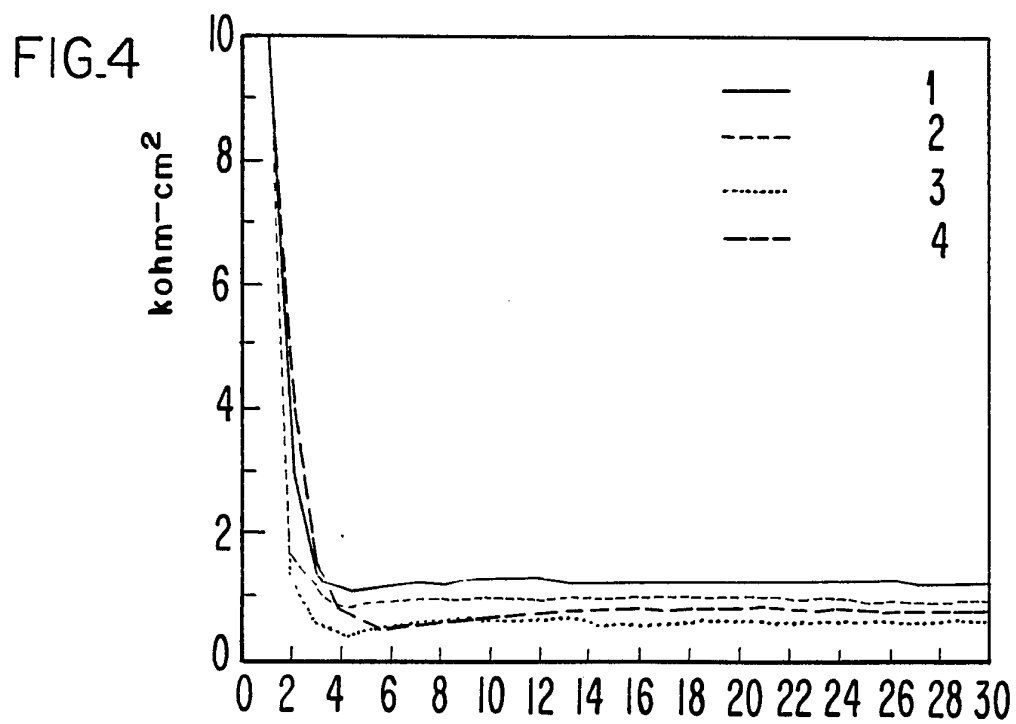
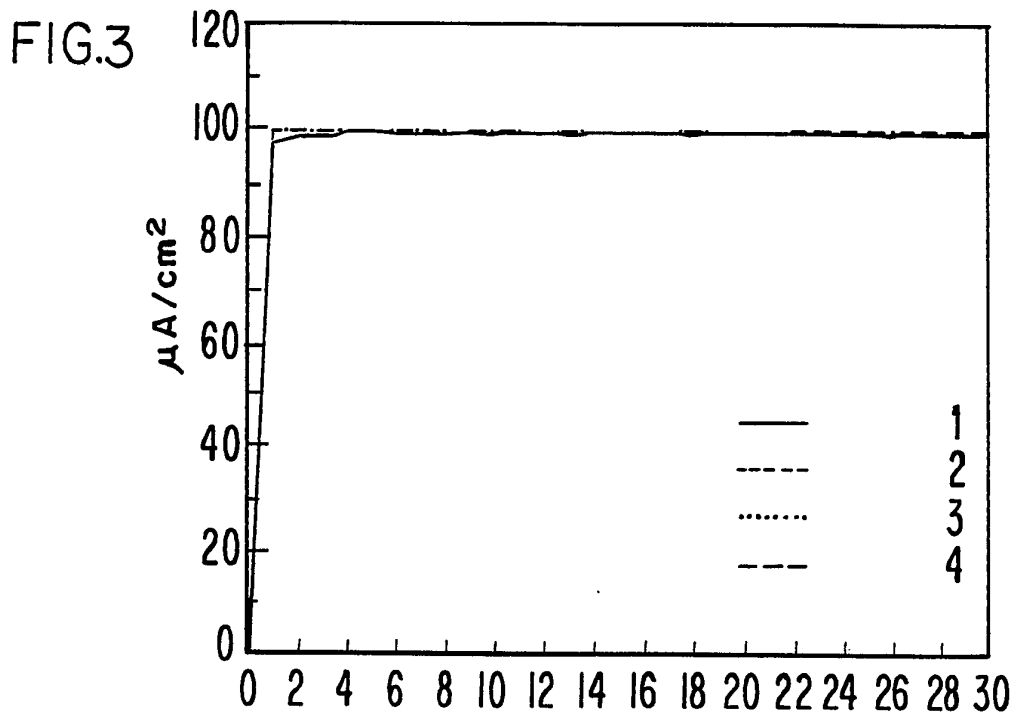
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

*Américo da Silva Carvalho*

MARIA CUNHA VIEIRA FERREIRA  
Adjunto

**Américo da Silva Carvalho**  
Agente Oficial de Propriedade Industrial  
R. Castilho, 201-3. E.-1000 LISBOA  
Telefs. 65 13 39 - 65 46 13

*Wifama*



*Wifama*

