



(11) *Número de Publicação:* PT 97561 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 7)
A61N001/30 A

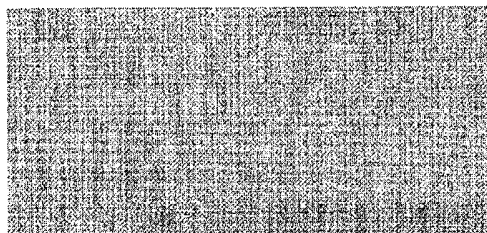
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1991.05.03	(73) <i>Titular(es):</i> ALZA CORPORATION 950 PAGE MILL ROAD PALO ALTO, CALIFORNIA 94 304 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1990.05.07 US 521761	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1993.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> ROBERT M. MYERS US MARK G. STAHL US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 02-Jan 2001.02.02	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPÍ 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR ELECTROFORESE IÓNICA

(57) *Resumo:*

DISPOSITIVO; ADMINISTRAÇÃO; FÁRMACOS; ELECTROFORESE IÓNICA



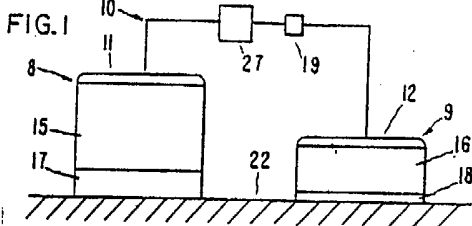


INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 61 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)		T. D.	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
97.561 D				
Requerente (71): ALZA CORPORATION, uma sociedade organizada e existindo segundo as leis do Estado de Delaware, Estados Unidos da América, norte-americana, industrial, com sede em 950 Page Mill Road, Palo Alto, California 94303-0802, Estados Unidos da América				
Inventores (72): ROBERT M. MYERS e MARK G. STAHL				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido		
07.05.1990	US	07/521,761		
Epigrafe: (54) "DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR ELECTROFORESE IÓNICA"				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um dispositivo para a administração de fármacos (10,20) por electroforese iónica, accionado electricamente. O dispositivo (10,20) utiliza eléctrodos (11,12) compostos por uma matriz polimérica que contém cerca de 5 a 40% em volume de uma carga condutora que forma uma rede condutora através da matriz e cerca de 5 a 40% em volume de uma espécie química que é capaz de sofrer ou a oxidação ou a redução durante o funcionamento do dispositivo. Preferivelmente, a carga condutora é constituída por fibras de grafite ou de carbono. Para o				

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)

T. D.

Data do pedido (22)

Classificação Internacional (51)

Resumo (continuação) (57)

2

eléctrodo que actua como ânodo, a espécie química deve ser capaz de sofrer a oxidação e é preferivelmente ou de prata ou de zinco. Para o eléctrodo que actua como cátodo, a espécie química deve ser capaz de sofrer a redução e é preferivelmente cloreto de prata.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

(Dr. Jorge Garin)

"DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS POR ELECTROFORESE IÓNICA"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um dispositivo para a administração de um agente farmacêutico por via transdêrmica ou transmucosa por iontoforese. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a um dispositivo de administração iontoforética accionado electricamente, que tem um eléctrodo à base de polímero.

ENQUADRAMENTO GERAL DA INVENÇÃO

A iontoforese, de acordo com o Dicionário Médico ilustrado de Dorland, é definida como sendo a "introdução, por meio de corrente eléctrica, de iões de sais solúveis dentro dos tecidos do corpo para finalidades terapêuticas". Os dispositivos iontoforéticos são conhecidos desde os começos de 1900. A memória descritiva da patente de invenção britânica Nº 410 009 (1934) descreve um dispositivo iontoforético que resolveu um dos inconvenientes desses dispositivos primitivos conhecidos na técnica naquela altura, nomeadamente a necessidade de uma fonte de corrente de baixa tensão especial (baixa tensão), o que exigia que o paciente necessitasse de ficar imobilizado perto dessa fonte. O dispositivo daquela memória descritiva da referida patente de invenção britânica era feito formando uma célula galvânica a partir de eléctrodos e do material que continha o medicamento ou o fármaco a serem administrados transdermicamente. A célula galvânica produzia

a corrente necessária para administrar o medicamento iontoforeticamente. Este dispositivo ambulatório permitia assim a administração iontoforética de fármacos com substancialmente menos interferência sobre as actividades diárias do paciente.

Mais recentemente, foi publicado um certo número de patentes de invenção norte-americanas sobre o campo da iontoforese, indicando um renovado interesse por este modo de administração de fármacos. Por exemplo, a patente de invenção norte-americana U. S. 3 991 755, concedida a Vernon e col.; a patente de invenção norte-americana U. S. 4 141 359, concedida a Jacobsen e col.; a patente de invenção norte-americana U.S. 4 398 545, concedida a Wilson; e a patente de invenção norte-americana U.S. 4250 878, concedida a Jacobsen, referem exemplos de dispositivos iontoforéticos e de algumas das suas aplicações. O processo iontoforético verificou-se ser útil na administração transdérmica de medicamentos ou fármacos, incluindo cloridrato de lidocaína, hidro cortisona, fluoreto, penicilina, fosfato de dexametasona e sódio, insulina e muitos outros fármacos. Talvez a utilização mais comum da iontoforese seja no diagnóstico da fibrose cística administrando iontoforeticamente sais de pilocarpina. A pilocarpina estimula a produção de suor; o suor é recolhido e analisado relativamente ao teor de cloreto para detectar a presença da doença.

Nos dispositivos iontoforéticos presentemente conhecidos, utilizam-se pelo menos dois eléctrodos. Ambos são colocados de modo a ficarem em contacto eléctrico íntimo com alguma parte da pele do organismo humano. Um dos eléctrodos, denominado eléctrodo activo ou eléctrodo doador, é o eléctrodo a partir do qual a substância iónica, o medicamento, o precursor do fár-



macc ou o fármaco é administrado ao organismo por iontoforese. O outro eléctrodo, denominado contra-eléctrodo ou eléctrodo de retorno, serve para fechar o circuito eléctrico através do organismo. Em conjugação com a pele do paciente contactada pelos eléctrodos, o circuito é completado por ligação dos eléctrodos a uma fonte de energia eléctrica, por exemplo uma bateria. Por exemplo, se a substância iónica a ser administrada ao organismo for carregada positivamente (isto é, se for um catião), então o ânodo será o eléctrodo activo e o cátodo serve para completar o circuito. Se a substância iónica a administrar for carregada negativamente (isto é, se for um anião), então o cátodo será o eléctrodo activo e o ânodo será o contra-eléctrodo.

Como variante, tanto o ânodo como o cátodo podem servir para administrar fármacos de cargas opostas ao organismo. Nesse caso, ambos os eléctrodos são considerados como activos ou eléctrodos doadores. Por exemplo, o ânodo pode fornecer uma substância iónica carregada positivamente ao organismo, enquanto o cátodo pode administrar ao organismo uma substância iónica carregada negativamente.

Sabe-se também que se podem utilizar dispositivos de administração iontoforética para administrar fármacos ou agentes farmacêuticos não carregados ao organismo. Isso realiza-se por um processo chamado electro-osmose. A electro-osmose é o fluxo transdérmico de um dissolvente líquido (por exemplo, o dissolvente líquido que contém o fármaco ou o agente não carregado), que é induzido pela presença de um campo eléctrico imposto através da pele pelo eléctrodo doador.

Além disso, os dispositivos de iontoforese existentes

necessitam geralmente de um reservatório ou de uma fonte de agente benéfico (que é preferivelmente um agente ionizado ou ionizável ou um precursor desse agente) para ser iontoforeticamente administrado ao organismo. Os exemplos desses reservatórios ou fontes de agentes ionizados ou ionizáveis incluem uma bolsa como se menciona na patente de invenção norte-americana U.S. 4 250 878 de Jacobsen referida antes ou um corpo de gel previamente formado como se descreve na patente de invenção norte-americana U.S. 4 383 529 de Webster e na patente de invenção norte-americana U.S. 4 474 570 de Ariura e col.. Estes reservatórios de fármacos estão electricamente ligados ao ânodo ou ao cátodo do dispositivo iontoforético para proporcionar uma fonte fixa ou renovável de um ou mais agentes pretendidos.

Mais recentemente, desenvolveram-se dispositivos para a administração iontoforética em que os conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo têm uma construção de "multi-laminado". Nestes dispositivos, os conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo são, formados cada um deles, por camadas múltiplas de matrizes, geralmente poliméricas. Por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. 4 731 049, concedida a parsi, refere um conjunto de eléctrodo doador que tem um reservatório de electrólito baseado num polímero hidrófilo e camadas de reservatório do fármaco, uma camada de hidrogel em contacto com a pele e, opcionalmente, uma ou mais camadas de membranas semipermeáveis. A patente de invenção norte-americana U.S. 4 640 689, concedida a Sibalís, apresenta na Figura 6 um dispositivo de administração iontoforética que tem um conjunto de eléctrodo doador constituído por um eléctrodo doador (204),



um primeiro reservatório de fármaco (202), uma camada de membrana semipermeável (200), um segundo reservatório de fármaco (206) e uma membrana microporosa de contacto com a pele (22'). O eléctrodo pode ser formado por um plástico carbonizado, uma folha metálica ou outras películas condutoras, tais como películas de milar metalizadas. Além disso, Ariura e col., na patente de invenção norte-americana U.S. 4 474 570, referem um dispositivo em que os conjuntos de electrôdos incluem uma camada de eléctrodo de película de resina condutora, uma camada de reservatório de gel hidrófilo, uma camada de condução e distribuição da corrente e uma camada posterior isoladora. Ariura e col. descrevem vários tipos diferentes de camadas de eléctrodo que incluem eléctrodo de folha de alumínio, um eléctrodo constituído por tecido não urdido de fibra de carbono e um eléctrodo de película de borracha que contém carbono.

Outros sugeriram a utilização de eléctrodos biomédicos tendo órgãos de distribuição da corrente compostos por uma matriz de borracha ou por outros polímeros que têm uma carga condutora, tal como metal pulverizado. Veja-se, por exemplo, a patente de invenção norte-americana U.S. 4 367 745. No entanto, estas películas têm vários inconvenientes.

Em primeiro lugar, como a proporção de partículas metálicas na matriz polimérica se aproxima de cerca de 65% em volume, a matriz começa a romper-se e torna-se demasiadamente frágil para ser manipulada. Mesmo no caso de proporções de partículas metálicas compreendidas apenas entre cerca de 50 e 60% em volume, as películas produzidas são extremamente rígidas e não se conformam bem a superfícies não planas. Isso constitui um inconveniente particular quando se concebe um eléctrodo apro

priado para ser utilizado na pele ou numa membrana de mucosa. Um eléctrodo iontoforético adaptado para ser utilizado numa superfície do corpo tem que ter uma flexibilidade suficiente para se adaptar ao contorno da forma natural da superfície do organismo ao qual é aplicado.

As camadas do reservatório de fármaco e de electrólito dos dispositivos de administração iontoforética têm sido formadas de polímeros hidrófilos. Vejam-se, por exemplo, Ariu ra e col., patente de invenção norte-americana U.S. 4 474 570; Webster, patente de invenção norte-americana U.S. 4 383 529 e Sasaki, patente de invenção norte-americana U.S. 4 764 164. Há diversas razões para se utilizarem polímeros hidrófilos. Em primeiro lugar, a água é o dissolvente preferido para ionizar muitos sais de fármacos. Em segundo lugar, os componentes poliméricos hidrófilos (isto é, o reservatório de fármaco do eléctrodo doador e o reservatório de electrólito do contra-eléctrodo) podem ser hidratados enquanto estão ligados ao organismo absorvendo água a partir da pele (isto é, por meio da perda de água trans-epidérmica ou do suor) ou de uma membrana de mucosa (por exemplo, absorvendo saliva no caso das membranas da mucosa oral). Uma vez hidratado, o dispositivo começa a fornecer agente ionizado ao organismo. Isto permite que o reservatório do fármaco seja fabricado no estado sólido, dando ao dispositivo uma maior duração em armazenagem.

A técnica anterior também reconheceu que certas composições de eléctrodos são preferidas do ponto de vista da eficiência de administração do fármaco e da minimização de queimaduras da pele provocadas por valores de pH extremos. Por exemplo, as patentes de invenção norte-americanas números 4 744 787,

4 747 819 e 4 752 285 referem, todas elas, eléctrodos iontoforéticos que são oxidados ou que são reduzidos durante o funcionamento do dispositivo. Os materiais de eléctrodo preferidos incluem um eléctrodo anódico de prata, que é utilizado para fornecer o sal de cloreto de um fármaco e um contra-eléctrodo catódico (de retorno) de prata/cloreto de prata. Os iões de prata libertados no ânodo combinam-se com os contra-íões (por exemplo, iões cloreto) do fármaco para produzir um precipitado de cloreto de prata insolúvel. Este facto diminui a competição entre os iões da prata e os iões do fármaco para administração ao organismo e aumenta a eficiência do dispositivo.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Constitui um objectivo da presente invenção proporcionar um eléctrodo aperfeiçoado para um dispositivo de administração iontoforética.

Atingem-se este e ainda outros objectivos por meio de um dispositivo para a administração iontoforética, acciona electricamente, que inclui um conjunto de eléctrodo doador, um conjunto de contra-eléctrodo e uma fonte de energia eléctrica apropriada para ser electricamente ligada aos conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo. Pelo menos um dos conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo inclui um reservatório de agente farmacêutico que contém esse agente, sendo o reservatório do agente apropriado para ser colocado em relação de transmissão do agente de tratamento com a superfície do corpo e um eléctrodo apropriado para ser ligado electricamente à fonte de energia eléctrica e ao reservatório do agen

te farmacológico. O eléctrodo compreende uma matriz polimérica contendo entre cerca de 5 e 40% em volume de uma carga condutora que forma uma rede condutora através da matriz e cerca de 5 a 40% em volume de uma espécie química capaz de sofrer oxidação ou redução durante o funcionamento do dispositivo.

Quando o eléctrodo é um ânodo, a espécie química é capaz de sofrer oxidação e é preferivelmente um metal tal como prata ou zinco. Quando o eléctrodo é um cátodo, a espécie química é capaz de sofrer redução durante o funcionamento do dispositivo e é preferivelmente cloreto de prata. A carga condutora compreende preferivelmente fibras electricamente condutoras, por exemplo grafite ou fibras de carbono.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma representação esquemática de um dispositivo de administração do fármaco iontoforética de acordo com a presente invenção;

A Figura 2 é uma representação esquemática de uma outra forma de realização de um dispositivo de administração iontoforética de acordo com a presente invenção; e

A Figura 3 é uma vista em alçado lateral em corte de uma forma de realização de um eléctrodo iontoforético.

FORMAS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

A Figura 1 é uma vista esquemática de um dispositivo de administração iontoforética (10) para administrar um agente farmacológico benéfico através da superfície do orga-

nismo (22). A superfície do organismo (22) é tipicamente constituída pela pele intacta ou por uma membrana de mucosa. O dispositivo de administração iontoforética (10) inclui um conjunto de eléctrodo doador (8), um conjunto de contra-eléctrodo (9), uma fonte de energia eléctrica (27) (por exemplo, uma bateria) e um circuito de controlo opcional (19).

O conjunto de eléctrodo doador (8) inclui um eléctrodo doador (11) e um reservatório de fármaco (15). O reservatório de fármaco (15) contém o agente benéfico a ser administrado iontoforéticamente pelo dispositivo (10). O conjunto de eléctrodo doador (8) é aderido à superfície do organismo (22) por meio de uma camada adesiva (17) condutora de iões.

O dispositivo de administração iontoforética (10) inclui um conjunto de contra-eléctrodo (9), que é colocado sobre a superfície do organismo (22) num local distanciado do conjunto de eléctrodo (8). O conjunto do contra-eléctrodo (9) inclui um contra-eléctrodo (12) e um reservatório do electrólito (16). O conjunto do contra-eléctrodo (9) é feito aderir à superfície do organismo (22) por meio de uma camada adesiva condutora de iões (18). Os conjuntos de eléctrodo doador (8) e de contra-eléctrodo (9) incluem normalmente uma camada de revestimento retirável (não representada) que é removida antes da aplicação dos conjuntos de eléctrodos (8 e 9) à superfície do corpo (22). O reservatório de electrólito (16) contém um sal farmacologicamente aceitável. Os electrólitos apropriados para o reservatório (16) incluem cloreto de sódio, sais de metais alcalinos, cloretos, sulfatos, nitratos, carbonatos, fosfatos e sais orgânicos tais como ascorbatos, citratos, acetatos e as suas misturas. O reservatório (16) pode também conter um agente tampão.

O cloreto de sódio é um electrólito apropriado quando o contra-eléctrodo (12) é o cátodo e é constituído por prata/cloreto de prata, opcionalmente com um tampão de fosfato de sódio.

Quando o dispositivo (10) está armazenado, não passa corrente porque o dispositivo constitui um circuito aberto. Quando o dispositivo (10) é colocado na pele ou na membrana da mucosa do paciente, fecha-se o circuito entre os eléctrodos e a fonte de energia começa a fornecer corrente através do dispositivo e através do organismo do paciente. A corrente eléctrica que passa através das partes condutoras do dispositivo (10) / isto é, as partes utilizadas para ligar a fonte da corrente (27) aos eléctrodos (11 e 12) / é transportada por electrões (condução electrónica), enquanto a corrente que passa através das partes hidratadas do dispositivo (10) / por exemplo, o reservatório do fármaco (15), o reservatório do electrólito (16) e as camadas adesivas condutoras de iões (17 e 18) / é transportada por iões (condução iónica). A fim de passar corrente através do dispositivo, é necessário que se transfira carga eléctrica dos eléctrodos (11 e 12) para as espécies químicas em solução nos reservatórios (15 e 16), respectivamente, por meio da transferência de cargas provocada pelas reacções de oxidação e de redução nos eléctrodos.

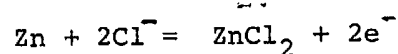
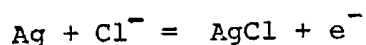
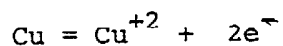
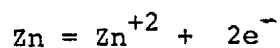
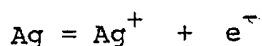
Os eléctrodos (11 e 12) são ambos constituídos por uma matriz polimérica que contém uma carga condutora e a espécie química capaz de sofrer a oxidação ou a redução durante o funcionamento do dispositivo. Pode ser apropriadamente misturado com a carga condutora qualquer polímero e a espécie química pode ser utilizada como matriz polimérica dos eléctrodos (11 e 12). Os exemplos de polímeros apropriados para utilização como

matriz dos eléctrodos (11 e 12) incluem, sem limitação, polialcenos, poli-isoprenos, borrachas, acetato de polivinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poliamidas, poliuretanos, cloreto de polivinilo, polímeros celulósicos, polióxidos de etileno e polímeros de ácido poliacrílico. Uma matriz polimérica preferida para os eléctrodos (11 e 12) é um copolímero de etileno/acetato de vinilo.

A matriz polimérica dos eléctrodos (11 e 12) deve conter entre cerca de 5 e 40% em volume, preferivelmente entre cerca de 15 e 30% em volume e, mais preferivelmente ainda, entre cerca de 20 e 25% em volume, de uma carga condutora que forma uma rede condutora através da matriz polimérica. A carga condutora que forma a rede condutora na matriz polimérica é preferivelmente constituída por fibras de carbono ou por fibras de grafite.

A matriz contém também entre cerca de 5 e 40% em volume, preferivelmente entre cerca de 15 e 30% em volume e, mais preferivelmente ainda, entre cerca de 20 a 25% em volume de uma espécie química capaz de sofrer oxidação ou redução durante o funcionamento do dispositivo. Como se mencionou antes, quando a corrente eléctrica passa através do dispositivo (10), verifica-se a oxidação ou a redução de algumas espécies químicas ao longo da superfície de pelo menos um dos eléctrodos (11 e 12). Muito embora se possa utilizar uma larga variedade de reacções electroquímicas, a presente invenção utiliza uma classe de reacções de transferência de carga em que pelo menos uma parte de um dos eléctrodos (11 e 12) participa numa reacção química de transferência de carga, isto é, um material em pelo menos um dos eléctrodos (11 e 12) é consumido ou formado. Isto realiza-se por meio de reacções de oxidação e/ou de redução que ocorrem nos eléc

trodos. Os exemplos de reacções de oxidação/redução preferidas incluem os seguintes:



nas quais as reacções no sentido um é a reacção de oxidação que ocorre no eléctrodo anódico e a reacção inversa é a reacção de redução que ocorre no eléctrodo catódico. Outras reacções electroquímicas e os respectivos potenciais são conhecidos na técnica. Veja-se o CRC Handbook of Chemistry and Physics, páginas D 151-158, 67^a Edição (1986-1987).

Se o eléctrodo se destina a ser utilizado como ânodo, a espécie química deve ser capaz de sofrer oxidação durante o funcionamento do dispositivo. As espécies químicas apropriadas capazes de sofrer oxidação incluem metais, como prata, zinco, cobre, níquel, estanho, chumbo, ferro, crómio e outras espécies oxidáveis indicadas na lista do CRC Handbook of Chemistry and Physics, 57^a Edição, páginas D 141 a D 146. As espécies químicas preferidas capazes de sofrerem oxidação são metais, preferivelmente sob a forma de pós metálicos. Os mais preferidos são os pós de prata e de zinco.

Se o eléctrodo se destina a ser utilizado como cátodo, a espécie química deve ser capaz de sofrer redução durante o funcionamento do dispositivo. As espécies químicas apropriadas que são capazes de sofrer redução incluem cloreto de prata, brometo de prata, hexacianoferrato de prata e outras espécies químicas.

micas susceptíveis de serem reduzidas que constam da lista incluída no CRC Handbook of Chemistry and Physics, 57^a Edição, páginas D 141 a D 146. Destas, a mais preferida é o cloreto de prata.

É possível combinar as funções de carga condutora e de espécie química oxidável/redutível num único material. Por exemplo, fibras de grafite revestidas com metal proporcionam tanto a rede condutora como a espécie química capaz de sofrer oxidação.

Numa outra forma de realização que pode ser usada como variante, representada na Figura 3, o eléctrodo (11) tem uma pluralidade de percursos de passagem de fluido (30), que se prolongam através dele. Os percursos (30) podem ser formados por um qualquer de um certo número de meios conhecidos, como por abertura de furos no eléctrodo (11) depois de ele ter sido feito ou por formação dos percursos enquanto o eléctrodo está a ser feito (por exemplo, por moldação), utilizando um inserto colocado no molde. Como variante, os percursos (30) no eléctrodo (11) (ou no eléctrodo 12) podem ser formados misturando uma quantidade suficiente, geralmente cerca de 10 a 50% em volume, preferivelmente cerca de 20 a 35% em volume e, mais preferivelmente, cerca de 25 a 30% em volume de um agente de formação de poros através da matriz do eléctrodo (11). Em todos estes casos, forma-se uma pluralidade de percursos através do eléctrodo (11), que podem transportar um dissolvente, tal como água, através deles. O eléctrodo da Figura 3 tem uma vantagem adicional, que reside no facto de permitir que o dispositivo de administração e, especificamente, o reservatório de agente, sejam fabricados numa condição não hidratada, proporcio

nando assim ao dispositivo uma duração mais longa e mais estável em armazenagem. Água e/ou outro dissolvente líquido podem ser aplicados à superfície do eléctrodo no momento da utilização. O agente formador de poros adsorve o dissolvente (por exemplo, água) permitindo assim o transporte da água ao longo de uma pluralidade de percursos de passagem de fluido (30) através da matriz "porosa" do eléctrodo para hidratar a camada do reservatório do fármaco ou do electrólito que está por baixo e colocar o dispositivo numa condição operacional (isto é, hidratado).

Os agentes formadores de poros úteis para formar os percursos (30) dos eléctrodos (11 e 12) incluem sólidos e líquidos que formam poros. A expressão "líquidos que formam poros" compreende genericamente fluidos semi-sólidos e viscosos. A expressão "formador de poros", tanto para sólidos como para líquidos, inclui substâncias que podem ser dissolvidas, ser extraídas ou ser lixiviadas do eléctrodo por acção de um fluido, preferivelmente água, para formarem uma estrutura porosa do tipo de células abertas. Adicionalmente, os agentes formadores de poros apropriados de acordo com a presente invenção incluem os agentes formadores de poros que se podem dissolver, lixiviar ou extrair sem provocar alterações físicas ou químicas na matriz do polímero do eléctrodo. Os sólidos formadores de poros tem geralmente tamanhos de partículas compreendidas entre cerca de 0,1 e 200 micrómetros e incluem sais de metais alcalinos, tais como carbonato de lítio, cloreto de sódio, brometo de sódio, carbonato de sódio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, fosfato de potássio, benzoato de sódio, acetato de sódio, citrato de sódio, nitrato de potássio e semelhantes; sais de metais

alcalino-terrosos, tais como fosfato de cálcio, nitrato de cálcio, cloreto de cálcio e semelhantes; sais de metais de transição, tais como cloreto férrico, sulfato ferroso, sulfato de zinco, cloreto cúprico, fluoreto de manganês, fluossilicato de manganês e semelhantes; compostos orgânicos, tais como poli-sacáridos, que incluem os açúcares sacarose, glucose, frutose, manitol, manose, galactose, aldo-hexose, altrose, talose, sorbitol e semelhantes. Os agentes formadores de poros podem também ser polímeros solúveis, tais como polímeros de poli-(acrilato de sódio-co-acrilamida) enxertados em amido, Carbowases[®], Carbo-pol[®] e semelhantes. Os agentes formadores de poros preferidos são polímeros de poli-(acrilato de sódio-co-acrilamida) enxertados em amido, vendidos sob a marca comercial registada de Waterlock[®] pela firma Grain Processing Corp. Muscatine, IA., Estados Unidos da América. Os agentes formadores de poros não são tóxicos e formam percursos de passagem de fluido (30) através da matriz do eléctrodo. Os percursos (30) são eficazes para transportar água e/ou outro dissolvente líquido para o reservatório de fármaco ou de electrólito que está por baixo, permitindo que o reservatório que fica por baixo seja rapidamente hidratado utilizando uma fonte externa de dissolvente líquido (por exemplo, água) para o rápido funcionamento deste dispositivo.

A Figura 2 representa outro dispositivo de administração iontoforética, designado pelo número (20). De maneira semelhante ao dispositivo (10), o dispositivo (20) também contém uma fonte de energia 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 autocontida. O isolador (26) evita o

curto-circuito dos conjuntos dos eléctrodos (8 e 9), impedindo o transporte de electricidade e/ou de iões entre os conjuntos dos eléctrodos (8 e 9). O isolador (26) é preferivelmente formado de um material polimérico hidrofóbico não condutor que é impermeável à passagem dos iões e da água. Um material de isolamento preferido é um copolímero não poroso de etileno/acetato de vinilo.

Como variante, tanto o conjunto de eléctrodo doador (8) como o conjunto do contra-eléctrodo (9) podem ser utilizados para administrar iontoforeticamente agentes de tratamento através da superfície do organismo (22). Por exemplo, os iões positivos de agentes farmacológicos podem ser administrados através da superfície do corpo (22) a partir do conjunto de eléctrodo anódico, enquanto os iões negativos de agentes farmacológicos podem ser administrados a partir do conjunto do eléctrodo catódico. Como variante, fármacos neutros podem ser introduzidos a partir de qualquer dos conjuntos dos eléctrodos por electro-osmose.

Como variante em relação ao alinhamento lado a lado do eléctrodo doador (8), do isolador (26) e do conjunto de contra-eléctrodo (9) representado na Figura 2, os conjuntos dos eléctrodos podem ser alinhados concetricamente com o conjunto do contra-eléctrodo posicionado centralmente e rodeado pelo isolador (26) e pelo conjunto do eléctrodo doador. Caso assim se pretenda, os conjuntos dos eléctrodos podem ser montados inversamente, com o conjunto do contra-eléctrodo a rodear o conjunto do eléctrodo doador posicionado centralmente. O alinhamento concêntrico dos conjuntos dos eléctrodos pode ser circular, elíptico, rectangular ou ter uma qualquer de uma variedade de configurações geométricas.

A fonte de energia eléctrica (27) é tipicamente constituída por uma ou mais baterias. Como alternativa à bateria, o dispositivo (10) pode ser alimentado por meio de um par galvânico formado pelo eléctrodo doador (11) e pelo contra-eléctrodo (12) que são formados por pares electroquímicos diferentes e são colocados em contacto eléctrico um com o outro. Os materiais típicos para proporcionar um agente catiónico para dentro do organismo incluem um eléctrodo doador de zinco (11) e um contra-eléctrodo (12) de prata/cloreto de prata. Um par galvânico Zn-Ag/AgCl proporciona uma diferença de potencial eléctrico igual a cerca de 1 volt.

Os reservatórios de agente farmacológico e de electrólito (15 e 16) podem ser formados misturando o agente pretendido, fármaco, electrólito ou outro componente ou outros componentes com o polímero por mistura da massa fundida, vazamento com dissolvente ou extrusão, por exemplo. A carga de fármaco e/ou de electrólito na matriz de polímero está geralmente compreendida entre cerca de 10 e 60% em peso, embora se possam utilizar cargas de fármaco e/ou de electrólito fora deste intervalo.

Os polímeros apropriados para utilizar como matriz dos reservatórios (15 e 16) incluem - sem limitação - polímeros hidrofóbicos tais como polietileno, polipropileno, poli-isopropilenos e polialcenos, borrachas, copolímeros tais como Kraton[®], acetato de polivinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poliamidas, incluindo nylons, poliuretanos, cloreto de polivinilo, acetato de celulose, acetato-butirato de celulose, etil-celulose, acetato de celulose e as suas misturas; e polímeros hidrófilos, tais como hidrogéis, polióxidos de etileno, Polyox[®], Polyox[®] misturado com ácido poliacrílico ou Carbopol[®], derivados de

celulose, tais como hidroxipropil-metil-celulose, hidroxietil-celulose, hidroxipropil-celulose, pectina, amido, goma de guar, goma de alfarroba e semelhantes, juntamente com as suas misturas.

As propriedades adesivas dos reservatórios (15 e 16) podem ser melhoradas adicionando um agente adesivo resinoso. Isso é especialmente importante quando se usa uma matriz polimérica não pegajosa. Os exemplos de agentes adesivos apropriados incluem os produtos vendidos sob as marcas comerciais de Staybelite Ester Nº 5 e Nº 10, Regal-Rez e Piccotac, todos eles vendidos pela firma Hercules, Inc., de Wilmington, DE., Estados Unidos da América. Adicionalmente, a matriz pode conter um agente reológico, cujos exemplos apropriados incluem óleo mineral e sílica.

Além do fármaco e do electrólito, os reservatórios (15 e 16) podem também conter outros materiais convencionais, tais como corantes, pigmentos, cargas inertes e outros excipientes.

Proporciona-se opcionalmente um circuito de controlo (19). O circuito de controlo (19) pode ter a forma de um comutador de ligação/desligação para a administração do fármaco "a pedido" (por exemplo, a administração a pedido de um analgésico para controlo da dor), um agente temporizador, uma resistência eléctrica fixa ou variável, um controlador que automaticamente liga e desliga o dispositivo com a periodicidade pretendida para se adaptar aos ciclos naturais ou durante o dia do organismo ou outros dispositivos de controlo electrónico sofisticados conhecidos na técnica. Por exemplo, pode ser desejável administrar um nível constante previamente determinado de inten

sidade de corrente pelo dispositivo (10) visto que o nível de intensidade de corrente constante garante que o fármaco ou o agente farmacológico seja administrado através da pele a uma velocidade constante. O nível da corrente pode ser controlado por uma larga variedade de meios conhecidos, por exemplo, uma resistência ou um transistor de efeito de campo ou um diodo de limitação de corrente. O circuito de controlo (19) pode também incluir uma "microchip" que pode ser programada para controlar a dosagem do agente benéfico ou mesmo responder aos sinais de um sensor para regular a dosagem a fim de manter o regime de dosagem previamente determinado. Um controlador relativamente simples ou microprocessador pode controlar a intensidade de corrente em função do tempo e, caso assim se pretenda, originar formas de onda da intensidade de corrente complexas, tais como impulsos ou ondas sinusoidais. Além disso, o circuito de controlo (19) pode empregar um sistema de bio-realimentação que controla um bio-sinal, proporciona a verificação da terapia e ajusta a administração do fármaco correspondentemente. Um exemplo típico é o controlo do nível de açúcar no sangue para a administração controlada de insulina a um paciente diabético.

Tal como é utilizado na presente memória descritiva, o termo "agente" pode significar um fármaco ou outro agente terapêutico benéfico quando se refere ao conjunto do eléctrodo doador e/ou um sal do electrólito, quando se refere ao conjunto do contra-eléctrodo. O termo "fármaco" e a expressão "agente terapêutico" são utilizados intermutavelmente e pretende-se que tenham as suas significações mais latas que qualquer substância terapeuticamente activa que é administrada a um organismo vivo para produzir um efeito pretendido, geralmente benéfico. Em ge-

ral, eles incluem agentes terapêuticos em todas as áreas terapêuticas mais importantes, incluindo - mas não se limitando a - agentes anti-infecciosos, tais como agentes antibióticos e anti-virais, agentes analgésicos e combinações analgésicas, agentes anestésicos, anoréxicos, anti-artríticos, anti-asmáticos, anti-convulsivos, antidepressivos, anti-inflamatórios, antidiabéticos, agentes anti-diarreia, agentes anti-histamínicos, agentes anti-inflamatórios, preparações contra a enxaqueca, preparações contra a doença provocada por falta de movimento, agentes anti-nauseantes, antineoplásticos, fármacos anti-doença de parkinson, antipruríticos, antipsicóticos, antipiréticos, anti-espasmódicos, incluindo agentes gastrintestinais e urinários, anticolinérgicos, simpatomiméticos, derivados de xantina, preparações cardiovasculares, incluindo bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, anti-hipertensivos, diuréticos, agentes vasodilatadores, incluindo estimulantes do sistema nervoso central, cerebral, periférico e coronário, preparações contra a tosse e a constipação, descongestionantes, diagnósticos, hormonas, hipnóticos, imuno-supressores, relaxantes musculares, para-simpatolíticos, para-simpatomiméticos, proteínas, péptidos, psico-estimulantes, agentes sedativos e tranquilizantes.

A invenção é também útil na administração controlada de péptidos, polipéptidos, proteínas e outras macromoléculas. Estas substâncias macromoleculares têm tipicamente massas moleculares pelo menos iguais a 300 dalton e mais tipicamente massas moleculares compreendidas dentro do intervalo de cerca de 300 a 40 000 dalton. Exemplos específicos de péptidos e de proteínas desta gama de tamanhos incluem, sem limitação, LHRH, análogos de LHRH, tais como buserelina, gonadorelina, nafrelina e

leuprólido, GHPH, insulina, heparina, calcitonina, endorfina, TRH, NT-36 (nome químico: N= [(s)-4-oxo-2-azetidínil]-carbónil]-L-histidil-L-prolinamida), líprecina, hormonas da pituitária (por exemplo, HGH, HMG, HCG, acetato de desmopressina, etc.) luteóides do folículo, alfaANF, factor de libertação do factor do crescimento (GFRF), betaMSH, somatostatina, bráquiquina, somatotropina, factor de crescimento derivado de plaquetas, asparaginase, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inibidor da agregação das plaquetas), glucagona, hialuronidase, interferão, interleucina-2, monotropinas [urofolitropina (FSH) e LH], oxitocina, estreptoquinase, activador do plasminogénio dos tecidos, uroquinase, vasopressina, análogos de ACTH, ANP, inibidores da folga de ANP, antagonistas da angiotensina II, agonistas da hormona antidiurética, antagonistas da hormona antidiurética, antagonistas de bráquiquina, CD4, ceredase, CSF, encefalinas, fragmentos de FAB, supressores do péptido IgE, IGF-1, factores neurotróficos, hormona paratiróide e agonistas, antagonistas da hormona paratiróide, antagonistas da prostaglandina, pentigetida, proteína C, proteína S, inibidores da renina, timosina-alfa-1, agentes trombolíticos, TNF, vacinas, análogos de antagonistas da vasopressina, alfa-1-anti-tripsina (recombinante). É mais preferível utilizar um sal solúvel em água do fármaco ou do agente a administrar.

As áreas de contacto com a pele combinadas dos conjuntos de eléctrodos (8 e 9) podem variar desde menos de 1 centímetro quadrado até mais de 200 centímetros quadrados. O dispositivo médio (10), no entanto, tem conjuntos de eléctrodos

com uma área de contacto com a pele combinada compreendida dentro do intervalo de cerca de 5 a 50 centímetros quadrados.

Como uma alternativa para as camadas de adesivo condutoras de iões (17 e 18) representadas nas Figuras 1 e 2, os dispositivos de administração iontoforética (10 e 20) podem ser feitos aderir à pele utilizando uma sobrecamada adesiva. Pode utilizar-se qualquer das sobrecamadas de adesivo convencionais usadas para fixar os dispositivos de administração transdérmica passivos à pele. Uma outra alternativa para as camadas adesivas condutoras de iões (17 e 18) é uma camada adesiva periférica que rodeia o reservatório (15 e/ou 16), deixando que o reservatório (15 e/ou 16) tenha uma superfície em contacto directo com a pele do paciente.

Tendo assim descrito geralmente a presente invenção, os Exemplos seguintes referem-se às suas formas de realização preferidas.

EXEMPLOS

Exemplo I

Fez-se um eléctrodo anódico misturando pó de zinco e fibras de grafite numa matriz de copolímero de etileno/acetato de vinilo. Primeiramente, adicionaram-se 23,5 gramas do copolímero de etileno/acetato de vinilo tendo um teor de acetato de vinilo igual a 9% (EVA 9) a um misturador de Brabender de 50 centímetros cúbicos (Brabender Instruments, Inc. South Hackensack, NJ., Estados Unidos da América). Aqueceu-se previamente o tambor do misturador a 90°C e regulou-se a velocidade das

lâminas a 30 rotações por minuto. Misturou-se o polímero de EVA 9 durante cerca de cinco minutos até todos os grânulos terem sido fundidos. Seguidamente, adicionaram-se lentamente 20,3 gramas de fibras de grafite tendo um diâmetro igual a 8 micrômetros e um comprimento igual a 6,4 milímetros ao misturador durante um intervalo de tempo de cerca de cinco minutos. Seguidamente, adicionaram-se 80,3 gramas de pó de zinco tendo um tamanho médio de partículas igual a cerca de 8 micrômetros, lentamente, ao misturador durante um intervalo de tempo de cerca de cinco minutos. Seguidamente, aumentou-se a velocidade das lâminas para 40 rotações por minuto durante um tempo adicional de vinte minutos de mistura.

Carregaram-se então cinco cargas do material (cerca de 250 centímetros cúbicos) em uma máquina de extrusão Brabender tendo um parafuso com 1,9 cm (0,75 polegada). A temperatura do parafuso era igual a cerca de 110°C. Montou-se na extremidade da máquina de extrusão um cunho de extrusão de folha ajustável tendo uma abertura com a largura de 10,2 cm (4 polegadas) e uma altura ajustável entre 25,4 micrômetros e 1 mm (1 e 40 milésimos de polegada). A temperatura da película na abertura do cunho era igual a 130°C. Depois da extrusão, a película passou entre rolos de calandragem opostos, aquecidos a cerca de 160°C. A película calandrada tinha a espessura de 0,152 mm (6 milésimos de polegada).

A película possuía uma queda de tensão menor do que 0,5 volt quando passava através da película uma densidade de corrente contínua igual a 100 microamperes por centímetro quadrado.

Realizaram-se experiências para avaliar o comportamen

to electroquímico do eléctrodo de película anódica em comparação com o comportamento electroquímico de um eléctrodo constituído por zinco puro. O aparelho utilizado para medir o comportamento electroquímico dos eléctrodos incluía uma célula contendo uma solução de electrólito e meios para se ligar um ânodo e um cátodo dentro da célula. Os eléctrodos da célula são ligados em série com um potenciostato, que é regulado para fornecer a tensão necessária para manter um nível de intensidade de corrente constante igual a 100 microamperes/cm² através do circuito. Utilizou-se solução de cloreto de sódio normal como solução de electrólito líquido na célula. Controlou-se a tensão da célula necessária para fazer passar 100 microamperes por centímetro quadrado de corrente em função do tempo durante um intervalo de tempo de vinte e quatro horas.

Numa experiência de controlo utilizou-se zinco puro como ânodo, um cátodo de cloreto de prata e o electrólito salino. Mediu-se a tensão da célula e registou-se durante um período de ensaio de vinte e quatro horas. Realizou-se uma experiência em duplicado com o eléctrodo de Zn/fibra de carbono/EVA 9 como película anódica. O eléctrodo catódico, quer na experiência de controlo quer nas experiências reais era constituído por AgCl. Durante todo o período de ensaio de vinte e quatro horas, a tensão medida da célula do eléctrodo de película anódica foi menos do que 0,3 volt maior do que a tensão da célula medida com o eléctrodo de zinco puro. Este pequeno aumento da tensão da célula medidada é considerado como aceitável para um eléctrodo utilizado num dispositivo de administração iontoforético transdérmico. Em geral, os materiais dos eléctrodos que necessitam de uma menor tensão adicional para fornecer o valor pretendido da intensidade

de corrente eléctrica são os mais preferidos. Por consequência, o eléctrodo de película anódica de acordo com a presente invenção possui um comportamento electroquímico que é apenas marginalmente inferior ao comportamento do eléctrodo anódico de zinco puro.

Exemplo II

Fabricou-se um eléctrodo catódico misturando cloreto de zinco e fibras de grafite com uma matriz de copolímero de etileno/acetato de vinilo. Primeiramente, adicionaram-se a um misturador de Brabender de 50 centímetros cúbicos 23,5 gramas de copolímero de etileno/acetato de vinilo tendo um teor de acetato de vinilo igual a 9% (EVA 9). Aqueceu-se previamente o tambor do misturador a 90°C e regulou-se a velocidade da lâmina a 30 rotações por minuto. Misturou-se o polímero EVA 9 durante cerca de cinco minutos até que todos os grânulos tivessem fundido. Em seguida, adicionaram-se lentamente 20,3 gramas de fibras de grafite tendo um diâmetro igual a 8 micrómetros e um comprimento igual a 6,4 mm ao misturador durante um intervalo de tempo de cerca de cinco minutos. Em seguida, adicionaram-se lentamente 62,6 gramas de cloreto de prata granulado com uma granulometria menor do que 100 micrómetros, durante um intervalo de tempo de cerca de cinco minutos. Em seguida, aumentou-se a velocidade das lâminas para 40 rotações por minuto durante vinte minutos adicionais de mistura.

Introduziram-se então cinco cargas do material (cerca de 250 centímetros cúbicos) na mesma máquina de extrusão/cunho que se descreveu no Exemplo I. A temperatura do parafuso era

igual a cerca de 105°C . A temperatura da película na abertura do cunho era igual a cerca de 130°C . Depois da extrusão, a película foi passada entre rolos de calandragem opostos aquecidos a cerca de 160°C . A película calandrada tinha a espessura de 0,152 milímetros (6 milésimos de polegada).

A película catódica tinha uma queda de tensão menor do que 0,5 volt quando através dela passava uma densidade de corrente contínua de 100 microamperes/centímetro quadrado.

Realizaram-se experiências para avaliar o comportamento electroquímico do eléctrodo de película catódica de AgCl /fibra de carbono/EVA 9 em comparação com o comportamento electroquímico de um eléctrodo constituído por cloreto de prata, utilizando o mesmo aparelho e as mesmas maneiras de proceder que se descreveram no Exemplo I. O eléctrodo anódico, quer da experiência de controlo quer das experiências reais, era constituído por zinco puro. Durante todo o período de ensaio de vinte e quatro horas, a tensão da célula medida do eléctrodo de película catódica foi menos do que 0,3 volt maior do que a tensão da célula medida do eléctrodo de cloreto de prata. Este pequeno aumento de tensão da célula medida é considerado aceitável para o eléctrodo utilizado no dispositivo de administração iontoforética transdérmica. Em geral, são mais preferidos os materiais de eléctrodos que necessitam da quantidade mínima de tensão adicional para proporcionarem o valor da densidade de corrente eléctrica pretendida. Por consequência, o eléctrodo de película catódica de acordo com a presente invenção tem um comportamento electroquímico que é apenas marginalmente inferior ao comportamento do eléctrodo catódico de cloreto de prata.

Tendo assim descrito geralmente a presente invenção e

descrito pormenorizadamente certas formas de realização preferidas, é facilmente evidente que podem ser introduzidas várias modificações da invenção por especialistas na matéria sem afastamento do âmbito da invenção, que é limitada apenas pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1.- Dispositivo para a administração de fármacos por electroforese iónica, accionado electricamente, incluindo um conjunto de eléctrodo doador, um conjunto de contra-eléctrodo e uma fonte de alimentação de corrente eléctrica adaptada para ser ligada electricamente ao conjunto de eléctrodo doador e ao conjunto de contra-eléctrodo, incluindo pelo menos um dos conjuntos de eléctrodos um reservatório de ingrediente activo que contém um ingrediente activo, caracterizado pelo facto de o reservatório do ingrediente activo ser adaptado para ser colocado em relação de transmissão do ingrediente activo com a superfície do corpo do paciente, sendo um dos eléctrodos apropriado para ser ligado

electricamente à fonte de alimentação da corrente eléctrica e ao reservatório de ingrediente activo, compreendendo o eléctrodo uma matriz polimérica que contém uma carga condutora que forma uma rede condutora através da matriz que contém:

cerca de 5 a 40% em volume de carga condutora; e

cerca de 5 a 40% em volume de uma espécie química capaz de sofrer a oxidação ou a redução durante o funcionamento do dispositivo.

2.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o eléctrodo ser um ânodo e a espécie química ser um metal capaz de sofrer oxidação durante o funcionamento do dispositivo.

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

4.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o eléctrodo ser um cátodo e a espécie química ser capaz de sofrer redução durante o funcionamento do dispositivo.

5.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a espécie química capaz de sofrer a redução ser escolhida do grupo que consiste em AgCl, AgBr e

$\text{Ag}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$.

6.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender fibras de carbono.

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

8.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o polímero ser um polímero hidrofóbico escolhido do grupo que consiste em copolímeros de etileno/acetato de vinilo, polialquilenos, poliisoprenos, borrachas, acetato de polivinilo, poliamidas, poliuretanos, cloretos de polivinilo e polímeros celulósicos modificados.

9.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a matriz ter a forma de uma película.

10.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se proporcionar uma pluralidade de percursos de passagem de fluido através do eléctrodo.

11.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 10,



caracterizado pelo facto de os precursos de passagem do fluido serem formados misturando um agente de formação de poros solúvel na matriz polimérica.

12.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o conjunto de contra-eléctrodo incluir um contra-eléctrodo adaptado para ser ligado electricamente à fonte de corrente eléctrica e um reservatório de electrólito adaptado para ser colocado em relação de transmissão de electrólito com a superfície do corpo do paciente, estando o contra-eléctrodo em contacto eléctrico com o reservatório de electrólito e em que o contra-eléctrodo compreende:

uma matriz polimérica;

cerca de 5 a 40% em volume de uma carga condutora que forma uma rede condutora através da matriz; e

cerca de 5 a 40% em volume de uma espécie química capaz de sofrer a oxidação ou a redução durante o funcionamento do dispositivo.

13.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de o reservatório de electrólito ser uma matriz polimérica constituída por 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 do electrólito.

...

14.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o conjunto do eléctrodo doador incluir um eléctrodo doador adaptado para ser ligado electricamente à fonte de energia eléctrica e um reservatório de um fármaco adaptado para ser colocado em relação de transmissão do fármaco com a superfície do corpo do paciente, tendo o eléctrodo doador uma superfície que está em contacto com o reservatório de fármaco.

15.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de o reservatório de fármaco ser uma matriz polimérica constituída por 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 do fármaco.

16.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a fonte de corrente eléctrica compreender uma bateria.

17.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de a carga condutora compreender fibras de carbono, formando as fibras de carbono uma rede de fibras de carbono condutora não orientada dentro da película.

18.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o ingrediente activo compreender um

fármaco.

19.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 18, ca
racterizado pelo facto de o fármaco ser um sal solúvel em água.

20.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de o ingrediente activo compreender um
electrólito.

21.- Dispositivo de acordo com a reivindicação 20, ca
racterizado pelo facto de o electrólito compreender um sal de
electrólito solúvel em água.

Lisboa, 3 de Maio de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Eng. Harini

