



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1047475 E**

(51) Classificação Internacional:
A61N 1/32 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.12.02	(73) Titular(es): ALZA CORPORATION 1900 CHARLESTON ROAD, P.O. BOX 7210 MOUNTAIN VIEW, CA 94039-7210 US
(30) Prioridade(s): 1997.12.17 US 69858 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.11.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.02.21 004/2007	(72) Inventor(es): SUNEEL K. GUPTA US RONALD P. HAAK US
	(74) Mandatário: VÍTOR LUÍS RIBEIRO CARDOSO LARGO DE SÃO DOMINGOS, Nº1 2910-092 SETÚBAL PT

(54) Epígrafe: **IONOFORESE COM AJUSTE PROGRAMADO DE CORRENTE ELÉCTRICA**

(57) Resumo:

Descrição

Ionoforese com ajuste programado de corrente eléctrica

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção relaciona-se em geral com um sistema de transporte eléctrico para administração percutânea ou transmucosal de um agente benéfico (por exemplo) a um paciente. Mais particularmente a presente invenção relaciona-se com um portátil ou um paciente desgastado ETS tendo um regulador automatizado de administração que compensa electronicamente alguma variação na eficiência de transporte aparente do aparelho de modo a garantir uma taxa de administração de medicamento desejada.

Antecedentes da invenção

O termo "transportador eléctrico" como usado aqui refere-se geralmente à administração de um agente (por exemplo medicamento) através de uma membrana, tal como a pele, membrana mucosa ou unhas. A administração de medicamento é pelo menos parcialmente induzida ou auxiliada pela aplicação de um potencial eléctrico. Por exemplo, um agente benéfico terapeuticamente pode ser introduzido na circulação sistémica de um animal (por exemplo um humano) por administração de transporte eléctrico através da pele.

O processo de transporte eléctrico foi descoberto ser útil na administração percutânea de medicamentos incluindo hidrocloreto de lidocaina, hidrocortisona, fluoreto, penicilina, dexametasona fosfato de sódio e muitos outros medicamentos.

Talvez o uso mais comum de transporte eléctrico é em mucoviscidose diagnosticada por administração de sais de pilocarpina por ionoforese. A pilocarpina estimula a produção de suor; o suor é recolhido e analisado tendo em conta o seu conteúdo de cloreto para detectar a presença da doença.

Presentemente sistemas de transporte eléctrico conhecidos usam pelo menos dois eléctrodos posicionados em contacto íntimo com uma porção do corpo do animal (por exemplo, a pele). Um primeiro eléctrodo, chamado eléctrodo activo ou eléctrodo dador, administra o agente terapêutico (por exemplo medicamento ou pró-fármaco) para o corpo por transporte eléctrico. O segundo eléctrodo, chamado contador ou eléctrodo de retorno, fecha um circuito eléctrico com o primeiro eléctrodo através do corpo do animal. Uma fonte de energia eléctrica, tal como uma bateria, garante corrente eléctrica ao corpo através dos eléctrodos. Por exemplo, se o agente terapêutico a ser administrado ao corpo tem carga positiva (por exemplo, catião), o ânodo será o eléctrodo activo e o cátodo servirá como o eléctrodo contador para completar o circuito. Se o agente terapêutico a ser administrado tem carga negativa (por exemplo, anião), o cátodo será o eléctrodo dador e o ânodo será o eléctrodo contador.

Alternativamente, o ânodo e o cátodo podem ser usados para administrar medicamentos de carga eléctrica oposta no corpo. Nesta situação, ambos os eléctrodos são considerados eléctrodos dadores e contadores. Por exemplo, o ânodo pode simultaneamente administrar um agente terapêutico catiónico e comportar-se como eléctrodo contador para o cátodo. Similarmente, o cátodo pode simultaneamente administrar um

agente terapêutico aniônico no corpo e comportar-se como eléctrodo contador para o ânodo.

Um processo de transporte eléctrico bastante usado, electromigração (também chamado ionoforese), envolve o transporte electricamente induzido de iões com carga. Outro tipo de transporte eléctrico, eletroosmose, envolve uma fluência electricamente facilitada de um solvente líquido do eléctrodo dador para o eléctrodo contador ou do eléctrodo contador para o eléctrodo dador, sob a influência do campo eléctrico aplicado.

Ainda outro tipo de processo de transporte eléctrico, electroporação, envolve a formação de poros existentes durante um período pequeno de tempo numa membrana biológica pela aplicação de pulsos de alta voltagem. Um agente terapêutico pode em parte ser administrado através da pele por difusão passiva da razão da diferença da concentração entre a concentração do medicamento no reservatório dador do ETS e a concentração do medicamento nos tecidos do corpo do animal. Em qualquer um dos processos de transporte eléctrico, mais do que um destes processos pode ocorrer simultaneamente até um certo ponto.

De acordo como é aqui usado o termo "transporte eléctrico" deve ser interpretado da forma mais ampla possível de maneira a incluir o transporte induzido electricamente ou induzido de pelo menos um agente terapêutico quer carregado ou descarregado ou uma mistura. Para além disso o termo carga de corrente e fluência de corrente através da pele são definidos como a fluência de corrente entre os dois eléctrodos.

Os sistemas de transporte eléctrico geralmente requerem um reservatório ou fonte de agente ou um percursor do tal agente que é para ser administrado no corpo por transporte eléctrico. Exemplos de tais reservatórios ou fontes de agente, preferivelmente ionizado ou ionizável, incluindo a bolsa como descrito na Patente Americana 4,250,878 de Jacobsen ou um gel pré formado para o corpo como discutido na patente Americana 4,383,529 de Webster. Tais reservatórios são electricamente conectados ao ânodo ou ao cátodo de um ETS para garantir uma fonte nova ou renovável de uma ou mais desejadas espécies terapêuticas.

Recentemente um número de Patente Americanas tem discutido no campo do transporte eléctrico indicando um contínuo interesse neste modo de administração de medicamento. Por exemplo, a Patente Americana Vemon e al 3,991,755, a Patente Americana Jacobsen e tal 4,141,358, a Patente Americana Wilson 4,398,545, a Patente Americana Jacobsen 4,250,878, a Patente Americana Soreson e al 5,207,752, a Patente Americana Lattin e tal 5,213,568 e a Patente Americana Flower 5,498,235 discutem exemplos de sistemas de transporte eléctrico e algumas aplicações.

WO-A-86/07269 discute um aparelho de transporte eléctrico que compreende um primeiro eléctrodo, um segundo eléctrodo, uma fonte de energia electricamente conectada com os eléctrodos, um reservatório associado de pelo um agente benéfico com um eléctrodo e um regulador para regular a fonte de alimentação. O regulador compreende "meios computadorizados" para receber instruções programadas relacionadas com administração de medicamento e para transmitir sinais à fonte de alimentação para regular a regulação de energia e assim administrar o medicamento através da pele.

Mais recentemente os sistemas de administração de transporte eléctrico têm-se tornado mais pequenos particularmente com o desenvolvimento de circuitos eléctricos minúsculos (por exemplo, circuitos integrados) e baterias com peso leve mais poderosas (por exemplo, baterias de lítio).

O advento de circuitos reduzidos, compactos e baratos, baterias de alta energia significa que o sistema inteiro pode ser feito pequeno o suficiente modestamente gasto na pele do paciente e debaixo da roupa. Isto permite ao paciente ficar completamente ambulatorio e capaz de realizar todas as actividades normais mesmo durante períodos quando o transporte eléctrico está activamente a administrar o medicamento.

Contudo, algumas desvantagens ainda existem no ETS no estado da arte que restringe a ampla aplicação de dispositivos ETS.

Uma das tais desvantagens é a dificuldade em regular a taxa de administração ao utilizador do ETS quando a aparente eficiência do transporte do ETS para o medicamento em uso não é constante. (O termo "aparente eficiência do transporte", "ATE", refere-se a uma medição da quantidade de medicamento administrado por unidade de período de tempo dividida pela média da corrente eléctrica de saída durante esse período de tempo pelo ETS. Aqui, a "média da corrente eléctrica" é a média da fluência de corrente entre os dois eléctrodos do ETS).

O ATE de um ETS para um medicamento em uso pode variar em função do tempo ou em função de outros parâmetros tal como o nível de pH do eléctrodo dador quando a manutenção de uma

taxa de administração de medicamento constante é necessária. Por exemplo, no caso do ETS de administração de fentanilo, é normalmente necessário que todas as doses administradas ao utilizador em qualquer período de tempo durante o período de aplicação sejam iguais para que o paciente tenha o mesmo alívio após cada dose. Se a taxa de administração do medicamento não é propriamente regulada então uma séria situação de overdose ou dose insuficiente pode acontecer. Contudo, sob certas condições, a ATE de fentanilo administrado por um ETS aparenta variar substancialmente durante a administração pelo ETS tornando problemática a administração com taxa constante de fentanilo por um ETS do estado da arte.

A estabilização do ATE de alguns medicamentos para humanos aparenta ocorrer rapidamente facilitando a sua administração por tecnologias ETS do estado da arte. Por exemplo, muitos estudos clínicos pilotos envolvendo administração percutânea electricamente assistida de metoclopramida tem repetidamente mostrado que o ATE para este medicamento aparenta estabilizar uma hora depois de ser aplicado.

Contudo, em certas aplicações, por exemplo a demanda de administração de fentanilo sob certas condições, o ATE de aparelhos ETS da estado da arte varia, prevenindo a manutenção da taxa de administração do medicamento com um intervalo aceitável com aparelhos ETS do estado da arte.

Como resultado disto existe a necessidade de um ETS melhorado que mantenha a taxa de administração de medicamento constante quando o ATE varia.

Sumário da invenção

A presente invenção ultrapassa as desvantagens discutidas em cima do estado da arte. A presente invenção é um aparelho que mantém uma taxa de administração constante para um ETS enquanto o ATE varia. Mas especificamente a taxa de administração de medicamento constante é mantida pelo regulador do ETS da presente invenção automaticamente ajustando a corrente de saída para compensar uma variação do ATE.

Será mostrado que a primeira tarefa para administração de um medicamento usando um ETS é obter um modelo preciso do perfil do ATE que varia com um ou mais parâmetros particulares. Uma vez obtido o modelo preciso do ATE então o perfil da corrente de saída (que é, variação de corrente de saída ampla durante o tempo) é calculada para manter uma taxa de administração de medicamento constante. A presente invenção automaticamente ajusta a corrente de saída ou o tempo de aplicação de corrente em certas aplicações tais como doses por pedido para coincidir o perfil de corrente necessário para manter a taxa alvo de administração de medicamento para o modelo ATE seleccionado.

Breve descrição dos desenhos

A FIG. 1 é uma amostragem da linha do tempo de um ATE e i_{avg} (carga de corrente ampla) para uma taxa de administração de medicamento constante quando o ATE é linearmente aumentado em função do tempo.

A FIG. 2 é uma amostragem de ATE e i_{avg} para uma taxa de administração de medicamento constante o ATE aumenta linearmente em função do nível de pH.

A FIG.3 é uma amostragem da linha do tempo do ATE e i_{avg} para uma taxa de administração de medicamento constante quando o ATE aumenta exponencialmente em função do tempo.

A FIG. 4 é bloco esquemático de uma incorporação preferida de um regulador.

Discussão detalhada da invenção

I. Eficiência aparente de transporte

Como primeiro passo para administração um nível desejado de medicamento usando um ETS, um modelo preciso do perfil do ATE do medicamento tem que ser obtido.

A quantidade de medicamento administrada por um ETS e o ATE para um ETS são determinados primariamente por carga eléctrica, densidade de corrente e formação do eléctrodo do ETS. Quando o ATE é avaliado em função do tempo da aplicação, as cinéticas da estabilização podem por vezes muito rápidas, por exemplo, para a metoclopramida. No caso de outro medicamento, tal como o fentanilo transporte eléctrico o ATE pode demorar mais tempo a estabilizar. A variedade de modelos ATE que podem demorar mais tempo a estabilizar são ilustrados nas Figuras 1-3.

ATE modelo 1

A FIG.1 mostra o modelo mais simples de ATE é que aumenta linearmente em função do tempo. Mais especificamente o perfil do ATE para um medicamento particular que aumenta linearmente com o tempo (t) pode ser modelado como:

$$ATE(t) = ATE_0 + K_{ATE} * t \quad \text{Eq. (1)}$$

Onde ATE_0 é o ATE no início do tempo da aplicação e K_{ATE} é uma constante proporcional. Eq. (1) é por representada por um aumento constante linha 11 FIG. 1. Isto significa que à medida que o tempo aumenta a eficiência da administração do medicamento (o ATE) aumenta necessitando de menos carga de corrente para fornecer a mesma quantidade de medicamento.

ATE modelo 2

Em adição ao ATE variar linearmente em função do tempo ele também pode ser função de outros parâmetros. Por exemplo, em alguns casos de ETS fentanilo por pedido, o ATE pode mudar em função do número de doses administradas. Tal como, pH do eléctrodo dador, que pode mudar em função do tempo da descarga e pode alterar o ATE.

Assim, se o ATE variar com o pH do eléctrodo dador a relação pode ser formulada como:

$$ATE(pH) = ATE_0 + K_{ATE} * pH \quad \text{Eq. (2)}$$

Um aumento constante linha 21 FIG. 2 representa o ATE em função do nível de pH. O seguinte é um exemplo de uma função ATE que não tem características lineares.

ATE modelo 3

Em alguns casos administração percutânea assistida electricamente de fentanilo usando uma corrente directa de $0.01 - 0.1 \text{ mA/cm}^2$, o ATE aparenta necessitar algum tempo para estabilizar. Por exemplo, num estudo clínico piloto envolvendo uma formulação particular de fentanilo, uma corrente de 0.1 mA/cm^2 , uma área de eléctrodo de 2 cm^2 e período de aplicação de 24 horas, o ATE à hora 12 era cerca

de 200% da taxa da hora 1. Entra as horas 12 e 23 o aumento foi apenas 10%.

Assim o dito estudo indica para algumas formulações de fentanilo o ATE pode ser modelado como uma função crescente com a seguinte equação:

$$ATE = ATE_0 * (1 - \exp^{(KAT^2 * t)}) \quad \text{Eq. (3)}$$

Onde KAT'' representa uma segunda constante proporcional. Esta Eq. (3) é mostrada por uma curva 31 na GIG. 3. Em adição a um aumento exponencial da função ATE, outras funções não lineares são contempladas por esta invenção.

Em geral ATE é uma função de muitos parâmetros, por exemplo, tempo, nível de pH, número de doses aplicadas e e iões competitivos, que é:

$$ATE = f(a,b,c,...) \quad \text{Eq. (4)}$$

Esta é uma função geral que pode ser linear ou não linear em função dos parâmetros.

II. Obter o i_{avg} desejado.

A quantidade de medicamento administrado (AMT), é diretamente proporcional ao ATE multiplicado pela corrente ampla (i_{avg}), por exemplo,

$$AMT = ATE * i_{avg} * K \quad \text{Eq. (5)}$$

Onde K é uma constante empírica e proporcionalmente derivada. Eq. (5) mostra que quando o ATE e K são conhecidos o nível de AMT desejado é mantido por um ajuste apropriado da corrente para um i_{avg} desejado. O i_{avg} desejado

é também referido como corrente de carga desejada. Para além disso, Eq. (5) Indica que o i_{avg} e ATE são inversamente proporcionais um em relação ao outro para manter um ATM constante. Assim de modo a manter um nível constante de administração o i_{avg} tem que decrescer quando o ATE cresce e o i_{avg} tem que crescer quando o ATE decresce.

Para isso como segundo passo para administarr um nível desejado de medicamento usando um ETS um modelo preciso do i_{avg} desejado do medicamento é necessário.

Sob o modelo de ATE 1 o i_{avg} tem que ser ajustado com a mesma proporcionalidade, por exemplo:

$$I_{avg}(t) = i_0 - K_{ATE} * t \quad \text{Eq. (6)}$$

Onde i_0 é a corrente ampla inicial. A equação em cima é mostrada por uma linha 13 linearmente decrescente da FIG. 1. A taxa de decréscimo do i_{avg} tem que ser igual à taxa de crescimento do ATE para fazer o AMT constante durante o tempo.

Sob o modelo de ATE 2, se a funcionalidade entre o pH e o ATE é percebida e se um sensor no eléctrodo dador indicar que o pH alterou, então o i_{avg} pode ser ajustado para manter a taxa de administração com a performance nas especificações de acordo com a relação:

$$I_{avg}(pH) = I_0 - K_{ATE} * pH \quad \text{Eq. (7)}$$

Uma linha 23 linearmente decrescente na FIG.2 mostra a equação em cima. Similar à incorporação sobre o modelo de ATE 1, o $i_{avg}(pH)$ é inversamente proporcional ao ATE(pH) de modo a manter um nível de AMT constante.

Nesta incorporação o sensor determina as mudanças de nível de pH, mas, noutras incorporações contempladas por esta invenção, o sensor pode também determinar o nível de dosagem que já foi administrado pelo ETS, o nível de corrente instantânea e/ou voltagem, a resistência de pele tratada ou outro parâmetro que ajude a gerar os ajustes apropriados no i_{avg} .

Sob o modelo de ATE 3, o i_{avg} precisa de ser decrescido como segue:

$$I_{avg}(t) = i_0 * \exp^{(-KATE2*t)} \quad \text{Eq. (8)}$$

Para manter um AMT constante. Isto é mostrado pela curva 23 na FIG. 3.

Contudo, sob certas outras situações, o ATE do fetanilo varia em função do tempo, tal que se um AMT constante é desejado então o i_{avg} tem que ser aumentado como se segue:

$$I_{avg}(t) = i_0 * (1 - \exp^{(-KATE2*t)}) \quad \text{Eq. (9)}$$

Finalmente, para qualquer função ATE geral como mostrado na Eq.(4), um i_{avg} desejado é obtido de acordo com a função geral para manter um AMT constante.

III Corrente de carga i_L

Uma vez determinado o i_{avg} desejado então um ETS é implantado para regular a corrente de carga, i_L , para gerar o desejado i_{avg} . Um regulador no ETS gera a corrente de carga, i_L , de acordo com uma corrente de carga protótipo

predeterminada. A FIG. 4 mostra uma incorporação preferida de exemplo do tal ETS incluindo uma fonte de energia 51, um regulador 53, um sensor 59 e um par de eléctrodos 55 e 57.

A fonte de alimentação externa eléctrica 51 é preferivelmente uma bateria portátil de baixo peso sendo conectada ao regulador 53, mas a fonte de alimentação 51 pode ser também um número de baterias sendo conectadas ao regulador 53.

O regulador 53 recebe o seu poder eléctrico da fonte de alimentação 51 e fornece a corrente de carga i_L fluindo entre os eléctrodos 55 e 57 de acordo com uma corrente de carga protótipo predeterminada. A corrente de carga flui do eléctrodo 55 através da pele tratada 60 e para o eléctrodo 57. O(s) reservatório(s) de medicamento está ligado a cada um ou a ambos os eléctrodos 55 e 57. O regulador 53 também recebe informação passada pelo sensor 59, mas o regulador 53 é capaz de operar com ou sem o sensor 59.

Numa incorporação preferida de exemplo o regulador 53 fornecendo a corrente de carga i_L para o modelo de ATE 2 descrito em cima o sensor 59 determina o nível de pH do eléctrodo 55. Contudo o sensor 59 pode estar conectado a outros aparelhos ou à superfície da pele para determinar o nível de dosagem que já foi administrado pelo ETS, o nível de corrente instantânea e/ou voltagem, a resistência da pele tratada ou outros parâmetros.

Numa incorporação preferida de exemplo o regulador é implantado com um micro controlador, um micro processador ou outros aparelhos electrónicos programáveis ou por qualquer outro meio conhecido por uma pessoa qualificada na arte de design de circuitos electrónicos. A carga ampla

desejada de i_{avg} é então descarregada de um p+processador externo para o regulador.

Esta incorporação pode ser usada por um paciente que traz o seu ou a sua ETS a um medico que tem um programador de ETS. Quando o médico prescreve o medicamento a ser administrado ao paciente com o ETS, depois o médico descarrega a função de i_{vg} apropriada para o ETS através do programador ETS. Depois o ETS selecciona e gera a corrente de carga apropriada protótipo, i_L , do i_{avg} descarregado. Em alternativa a corrente de carga protótipo i_L é descarregada directamente permitindo ao ETS passar o passo de cálculo da corrente de carga protótipo i_L de um i_{avg} descarregado.

Noutra incorporação preferida de exemplo as funções i_{avg} são previamente armazenadas no ETS. O paciente ou o médico então seleccionam uma função i_{avg} apropriada das funções previamente armazenadas. Em alternativa as correntes de carga protótipo i_L são armazenadas no ETS permitindo ao paciente ou ao médico seleccionar a corrente de carga protótipo i_L apropriada directamente.

Ainda noutra incorporação de exemplo o regulador dentro do ETS é implantado com placas de circuito intercambiáveis ou componentes com uma ou mais correntes de carga protótipo i_L implementadas em cada um dos circuitos intercambiáveis.

O paciente ou o médico podem então inserir uma placa intercambiável adequada ou um componente para um medicamento específico a ser administrado.

Uma descrição mais detalhada da corrente de carga protótipo é dada aqui. Se a corrente de carga, i_L , é uma corrente

directa, a corrente de carga protótipo gerada faz ajustes à corrente de carga, i_L mudando o nível de corrente de carga.

Noutra incorporação se a corrente de carga i_L é uma corrente de pulso (onda quadrada), a corrente de carga protótipo gerada faz ajustes à corrente de carga i_L tanto por mudar a magnitude como por mudar o ciclo do pulso i_L . Por exemplo, um i_{avg} de 0 - 0.05 mA/cm², 10% do ciclo de pulso é 0.005 mA/cm². Para o propósito desta incorporação é estipulado que a frequência é menor que 100 Hz. Duplicando o i_{avg} referido anteriormente é alcançado com aumento da corrente de carga, i_L , para 0 - 0.1 mA/cm² mantendo o ciclo constante a 10 % ou duplicando o ciclo para 20 % mantendo a corrente de carga, i_L , a 0 - 0.005 mA/cm². (Note-se que estas relações são aproximações.) Se outra corrente modelada é usada, a corrente de carga, i_L , pode ser mudada mudando a forma das ondas. No caso de corrente directa ou corrente de pulso, o tempo total de aplicações de corrente pode também ser ajustado de modo a garantir uma taxa de administração de agente desejada, particularmente em aplicações de administração por pedido.

Noutra incorporação a voltagem fornecida ao longo dos eléctrodos 55 e 57 é controlada pelo regulador 53 para alcançar o i_{avg} desejado. Isto é possível devido à voltagem de carga e à corrente de carga, i_L , entre os dois eléctrodos 55 e 57 seguindo o Ohm = lei s (voltagem = corrente * resistência), com isto a corrente de carga é regulada por regulação da voltagem de carga quando a resistência da pele é conhecida pelo sensor.

Estes métodos podem ser implementados usando as aproximações descritas em cima. Ondas de corrente eléctrica ou voltagens de saída (que por seu turno controlam a

corrente de saída) podem ser controladas por pré programação dos elementos do circuito, tais como processadoras ou controladores, ou mudando componentes ou placas.

Qualquer agente pode ser usado desde que seja pelo menos parcialmente ionizado. Os termos "medicamento" e "agente" são usados aqui intercambiavelmente e são entendidos pelo seu sentido mais amplo, substância terapeuticamente activa que é administrada a um organismo vivo para produzir um efeito, usualmente benéfico, efeito. Por exemplo, os termos "medicamento" e "agente" incluem compostos terapêuticos e moléculas de todas as categorias terapêuticas incluindo, mas não limitado, anti infecções (tais como antibióticos e anti viroses), analgésicos (tais como fentanilo, sufentanilo, buprenorfina e combinações analgésicas), anestésicos, antiartríticos, antiasmáticos (tais como terbutalina), anticonvulsivos, anti depressivos, anti diabéticos, antidiarreicos, anti - histamínicos, anti-inflamatórios, anti enxaquecas, preparações de antimotion sickness (tais como escopolamina e ondansetrona), antineoplásticos, antiparkinsonismos, antipruriginosos, anti psicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos (incluindo gastrointestinal e urinário), anticolinérgicos, sympathomimetics, xantina e derivados, preparações cardiovasculares (incluindo bloqueadores de canais de cálcio tais como nifedipino, beta-agonistas (tais como dobutamina e ritodrina), bloqueadores beta, anti arritmíacos, anti hipertensivo (tal como atenolol), inibidores de ACE (tais como lisinopril), diuréticos, vasodilatadores (incluindo geral, coronário, periférico e cerebral), estimulantes de sistema nervoso central, preparações para frio e tosse, descongestionantes, diagnósticos, hormonas (tais como hormonas paratireóides),

hipnóticos, imunossupressores, relaxantes musculares, Parassimpatolíticos, Parassimpatomiméticos, *prostaglandis*, proteínas, péptidos, estimulantes psicológicos, sedativos e tranquilizantes.

Mais preferivelmente o aparelho de transporte eléctrico da presente invenção administra medicamentos e/ou agentes incluindo baclofeno, beclometasona, betametasona, buspirona, cromolina de sódio, diltiazem, doxazosina, droperidol, encainida, fentanilo, hidrocortisona, Indometacina, ketoprofeno, lidocaina, metotrexato, metoclopramida, miconazole, midazolam, nicardipino, piroxicam, prazosina, escopolamina, sufentanilo, terbutalina, testosterona, tetracaina e verapamilo.

Preferivelmente o aparelho de transporte eléctrico da presente invenção pode também administrar péptidos, polipeptidos, proteínas e outras macro moléculas. Tais moléculas são conhecidas na arte por serem difíceis de administrar através da pele ou da mucosa devido ao seu tamanho. Por exemplo, tais moléculas podem ter pesos moleculares no intervalo de 300-40,000 daltons e incluem, mas não limitado, LHRH e análogos (tais como buserelina, goserelina, gonadorelina, nafarelina e leuprolida), GHRH, GHRF, insulina, insulínotropina, heparina, calcitonina, octreotida, endorfina, TRH, NT-36 ou N-[[*(s)*]- 4-oxo-2-azetidínilo]carbonila]L-histidil-L-prolinamida], lipresina, hormonas hipofisárias (tasi como HGH, HMG HCG, acetato de desmopresina), folículos luteóides, α -ANF, factor crescido factor libertado, (GFRF), b-MSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropa, factor de crescimento derivados de paquetas, asparaginase, sulfato de bleomicina, quimopapaína, colecistoquinina, corionico gonadotrofina, corticotropine (ACTH), eritropoietina,

epoprostenol (inibidor de agregação de plaquetas), glucagone, hirulog, hialuronidase, interferon, interleucina 2, Menotropinas (tais como urofolitropina (FSH) e LH), oxitocina, estreptoquinase, activador de tipo tecidular do plasminogéneo, urocinase, vasopresina, desmopresina, análogos de ACTH, ANP, inibidores de aclaramento ANP, angiotensina II antagonistas, hormona anti diurética agonista, antagonistas de hormona anti diurética, antagonistas bradiquinina, CD4, ceredase, CSF's enkephalins, fragmentos de FAB, redutores péptidos LgE, LGF-1, factores neurotróficos, factores estimulantes de colónia, hormona paratireóide e agonistas, hormona paratireóide e antagonistas, antagonistas prostaglandina, pentigetida, proteína C, proteína S, inibidores de renina, thymosin alfa-1 antitrypsin (recombinante) e TGF-beta.

Lisboa,

Reivindicações

1. Um aparelho de transporte eléctrico para administração de um agente benéfico de acordo com um perfil de taxa de administração de acordo com um agente benéfico desejado, o aparelho de transporte eléctrico compreende:

(a) um primeiro eléctrodo;

(b) um segundo eléctrodo;

(c) uma fonte de alimentação electricamente conectada com os eléctrodos;

(d) pelo menos um reservatório de agente benéfico associado a um eléctrodo; e

(e) um regulador para regular a fonte de alimentação caracterizado por em uso o regulador gerar criar um corrente de carga desejada, na tal corrente de carga desejada o agente benéfico é administrado de acordo com o perfil de taxa de administração de agente benéfico de acordo com uma carga de corrente predeterminada, o protótipo de carga de corrente predeterminado tendo sido determinado a partir de uma eficiência de transporte aparente do aparelho para o agente benéfico onde a aparente eficiência de transporte do agente benéfico também:

a) aumenta linearmente com o tempo e a corrente de carga desejada decresce com o tempo;

b) muda não linearmente com o tempo e a corrente de carga desejada muda não linearmente com o tempo; ou

c) muda juntamente com a corrente de carga desejada de acordo com mudanças com o nível de pH de um ou de ambos os eléctrodos.

2. Um aparelho de acordo com a reivindicação 1 onde o protótipo predeterminado de carga de corrente é uma função linear de carga de corrente versus tempo, uma função não linear de carga de corrente versus tempo ou uma função de carga de corrente versus o nível de pH de um dos eléctrodos.

3. Um aparelho de acordo com as reivindicações 1 ou 2 onde o protótipo predeterminado de carga e corrente é descrito pela função:

(a) $i_0 - K_{ATE} * t$ onde i_0 é a carga de corrente inicial K_{ATE} é uma constante proporcional; ou pela função

(b) $i_0 * \exp(-K_{ATE} * t)$ onde i_0 é a carga de corrente inicial, K_{ATE} é uma constante proporcional e t é tempo; ou

(c) é uma função do nível do pH de um dos eléctrodos.

4. Um aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, onde:

A carga de corrente é uma corrente directa que em uso é ajustada pelo regulador para o nível de corrente de carga desejada; ou a carga de corrente é uma corrente de impulso, a magnitude, tempo ou ciclo de funcionamento do impulso em uso são ajustados pelo regulador

5. Um aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o protótipo predeterminado de carga de corrente é descarregado externamente.

6. Um aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 onde o aparelho compreende uma placa de circuito ou componente inter cambiável.

7. Um aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores onde o agente benéfico é fentanilo.

Lisboa,

Valores
Médios

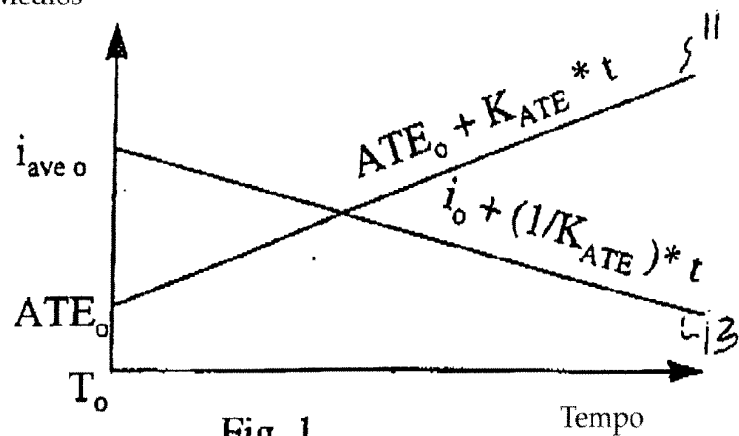


Fig. 1

Valores
Médios

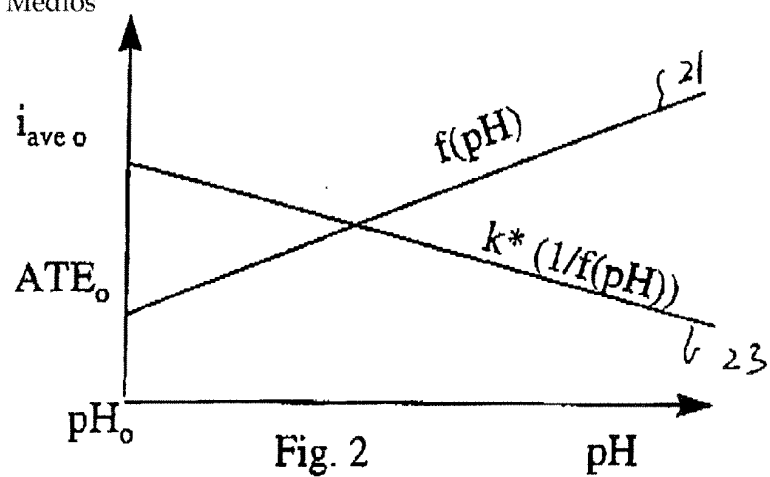


Fig. 2

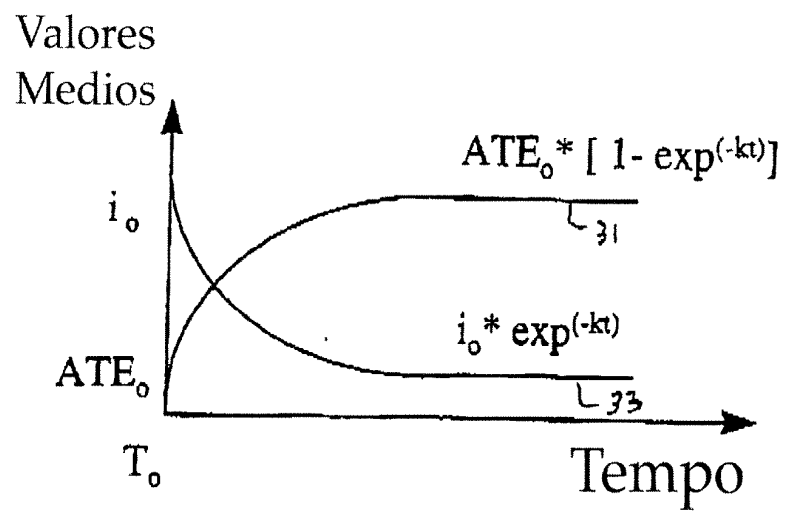


Fig. 3

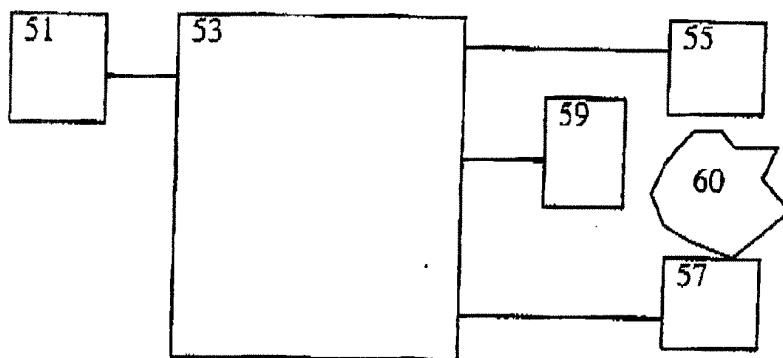


Fig. 4