

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 100 215

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

EPÍGRAFE: "DISPOSITIVO PARA A ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA IONTO-
FORÉTICA DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E PROCESSO PARA
A SUA FABRICAÇÃO"

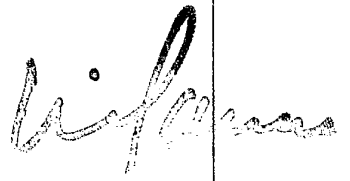
INVENTORES: ROBERT M. MYERS e FELIX A. LANDRAU

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 11 de Março de 1991 sob o
Nº 07/667,714.

2
[Handwritten signature]

R E S U M O

A invenção refere-se a um dispositivo (10, 20) para a administração transdérmica iontoforética de composições farmacêuticas, activado electricamente, e a um processo para a sua fabricação. O dispositivo utiliza conjuntos de eléctrodos (8, 9) constituídos por uma mistura substancialmente homogénea duma matriz polimérica que contém entre cerca de 5 e 50% em volume duma carga electricamente condutora, que forma uma rede electricamente condutora através da matriz, e até cerca de 50% em volume do agente farmacológico a ser administrado iontoforeticamente através da pele. No caso do conjunto de electrodo doador, o agente é tipicamente um fármaco e, de preferencia, um sal do fármaco solúvel em água. No caso do conjunto de contra-eléctrodo, o agente é tipicamente um sal de um electrólito. A mistura homogénea elimina a necessidade de eléctrodos separados e de camadas que contém o agente e requerem uma operação de laminação.

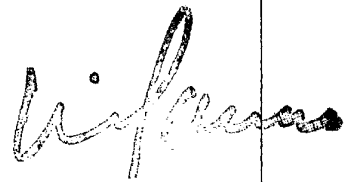


CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se a um dispositivo para a administração de um agente farmacológico por via transdérmica ou transmucosa por meio de iontoforése. Mais particularmente esta invenção refere-se a um dispositivo para a administração iontoporética, activado electricamente, que tem um conjunto de eléctrodos baseados num polímero e a um processo para a sua fabricação.

ENQUADRAMENTO GERAL NA TECNICA

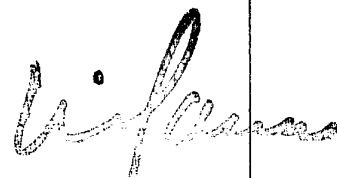
A iontoforése de acordo com o Dorland's Illustrated Medical, define-se como sendo a introdução, por meio de corrente eléctrica, de iões de sais solúveis nos tecidos do corpo para fins terapêuticos. Os dispositivos iontoforéticos são conhecidos a partir dos anos 1900. A memória descrita da Patente Britânica Nº 410.009 (1934) descreve um dispositivo iontoforético, que ultrapassou uma das desvantagens destes primeiros dispositivos conhecidos na técnica naquela altura, nomeadamente o requisito de uma fonte de corrente específica de baixa tensão, a qual significava que o paciente precisava de ficar imobilizado perto desta fonte. O dispositivo mencionado naquela memória descritiva Britânica era fabricado pela formação de uma célula galvânica a partir dos eléctrodos e do material contendo o medicamento ou o fármaco, para se administrarem por via transdérmica. A célula galvânica produzia a corrente necessária para se administrar iontoforéticamente o medicamento. Este dispositivo ambulatorio permitia, assim, a administração iontoforética do fármaco com uma interferência substancialmente menor nas actividades diárias do paciente.



Mais recentemente, um número de patentes Norte-Americanas foram concedidas no campo da iontoforése indicando um interesse renovado neste processo, de administração do fármaco. Por exemplo a Patente Norte Americana Nº 3.991.755 concedida a Vernon e outros; Patente Norte Americana Nº 4.141.359 concedida a Jacobsen; Patente Norte Americana Nº 4.398.545 concedida a Wilson; e a Patente Norte Americana Nº 4.250.878 concedida a Jacobsen mencionam exemplos de dispositivos iontoforéticos a lagumas das suas aplicações.

O processo de iontoforése tem-se considerado útil na administração transdérmica de medicamentos ou fármacos que incluem o cloridrato de lidocaina, hidrocortisona, fluórido, penicilina, fosfato de dexametasona e sódio, insulina e muitos outros fármacos. Talvez a utilização mais comum da iontoforése seja na fibrose ústica de diagnóstico, mediante a administração iontoforética de sais de pilocarpina. A pilocarpina estimula a produção de suor; o suor é recolhido e analisado pelo seu teor de cloreto, a fim de se detectar a presença da doença.

Nos conhecidos dispositivos iontoforéticos conhecidos presentemente, pelo menos utilizam-se dois eléctrodos. Estes dois eléctrodos colocam-se, de modo a ficarem em contacto eléctrico íntimo com alguma zona da pele do corpo. Um eléctrodo, chamado o eléctrodo doador ou activo, é um eléctrodo a partir do qual a substância iónica, medicamento, precursor do fármaco ou fármaco se administram no corpo por meio de iontoforése. O outro eléctrodo, chamado o contra eléctrodo indiferente, inactivo ou de retorno, serve para fechar o circuito eléctrico através do corpo. Em conjunção com a pele do paciente que está em contacto por meio dos eléctrodos, o circuito completa-se, mediante a ligação dos eléctrodos a uma fonte de e-



nergia eléctrica, por exemplo, uma bateria. Por exemplo, se a substância iónica a ser administrada no corpo por carregada positivamente (isto é, um catião), assim o ânodo será o eléctrodo activo e o cátodo servirá para completar o circuito. Se a substância iónica a ser administrada por carregada negativamente (isto é, um anião), assim, o cátodo será o eléctrodo activo e o ânodo será o contra-eléctrodo.

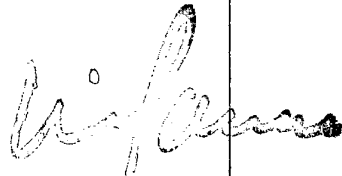
Alternadamente podem-se utilizar tanto o ânodo como o cátodo para administrar fármacos de carga oposta no corpo. Neste caso, ambos os eléctrodos se consideram eléctrodos doadores ou activos. Por exemplo, o ânodo pode administrar uma substância ionica carregada positivamente no corpo, enquanto o cátodo pode administrar uma substância carregada negativamente no corpo.

É também conhecido, que os dispositivos de administração iontoforética podem-se utilizar para administrar um fármaco ou agente farmacológico não carregado no corpo. Isto realiza-se por meio de um processo chamado electrosmose. Electrosmose é o fluxo transdérmico de um dissolvente líquido (por exemplo, o dissolvente líquido contendo o fármaco ou o agente farmacológico não carregado) o qual é induzido por meio da presença de um campo eléctrico imposto através da pele pelo eléctrodo doador. Como se utilizam neste contexto, os termos "iontoforese" e iontoforético referem-se a (1) administração de fármacos ou agentes farmacológicos carregados por meio de electromigração (2) à administração de fármacos ou agentes farmacológicos não carregados por meio do processo de electrosmose, (3) à administração de fármacos ou agentes farmacológicos carregados por meio dos processos combinados de electromigração e electrosmose, e /ou (4) à administração de uma mistura de fármacos ou agentes farmacológicos carregados e não carregados por meio



dos processos combinados de electromigração e electrosmose. Além disso, os dispositivos iontoforéticos existentes geralmente necessitam de um reservatório ou fonte do agente benéfico (o qual é preferivelmente um agente farmacológico ionizado ou ionizável ou um precursor deste agente). Para se administrar iontoforeticamente no corpo. Exemplos destes reservatórios ou fontes de agentes farmacologicos ionizados ou ionizáveis incluem uma bolsa, como se descreveu na Patente Norte Americana Nº 4.250.878 de Jacobsen anteriormente mencionada, ou um corpo de gel previamente formado, como se descreveu na Patente Norte Americana Nº 4.383.529 de Webster e na Patente Norte Americana Nº 4.474.570 de Ariura e outros. Estes reservatórios de fármacos ligam-se electricamente ao ânodo ou ao cátodo de um dispositivo iontoforético de modo a proporcionar uma fonte fixa e renovável de um ou mais agentes desejados.

Mais recentemente, os dispositivos de administração iontoforética desenvolveram-se, em que os conjuntos de electrodo doador e de contra-eléctrodo têm uma construção " multilaminada". Nestes dispositivos, os conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo são formados por múltiplas camadas de matrizes poliméricas (Geralmente). Por exemplo, a Patente Norte Americana Nº 4.731.049 de Parsi refere-se a um conjunto de eléctrodos doadores com reservatório electrólito baseado no polímero e camadas de reservatório de fármaco, uma camada de hidrogel que entra em contacto com a pele, e opcionalmente uma mais camadas de membrana semipermeáveis. Sibalís na Patente Norte Americana Nº 4.640.689 refere-se na Figura 6 a um dispositivo de administração iontoforética, que tem um conjunto de eléctrodo doador cosntituido por um eléctrodo doador (204), um primeiro reservatório de fármaco (202), uma camada com membrana semipermeável (200), um segundo reservatório do fármaco (206), e uma membrana microporosa que entra em contacto com a pele (22). A camada de eléctrodo pode ser formada



por um plástico carbonizado, folha de metal ou outras películas condutoras, tal como uma película de milar metalizada. ~ Além disso, Ariura e outros na Patente Norte Americana Nº 4.474.570 refere-se a um dispositivo em que os conjuntos dos eléctrodos incluem uma camada de eléctrodo com película de resina condutora, uma camada de reservatório de gel hidrófilico uma distribuição de corrente e uma camada condutora e uma camada posterior isoladora. Ariura e outros mencionam vários tipos diferentes de camadas de eléctrodos que incluem um eléctrodo de folha de alumínio, um eléctrodo de tecido não urdido de fibra de carbono e um eléctrodo de película de borracha que contem carbono. Conhecem-se dispositivos para a administração transdérmica iontoforética que possuem eléctrodos formados por materiais electroquimicamente inertes, assim como dispositivos com os eléctrodos formados por materiais electroquimicamente reactivos. Exemplos de materiais dos eléctrodos electroquimicamente inertes incluem a platina, carbono, ouro e aço inoxidável. A técnica anterior reconhece também que os materiais dos eléctrodos electroquimicamente reactivos são em muitos casos preferidos, partindo do ponto de vista da eficiência na administração do fármaco e da estabilidade do pH. Por exemplo as Patentes Norte Americanas Nº 4.744.787, 4.747.819, 4.752.285 referem-se todas a eléctrodos iontoforéticos compostos por materiais, os quais se oxidam ou se reduzem durante o funcionamento do dispositivo. Os materiais dos eléctrodos particularmente preferidos incluem a prata como o eléctrodo anódico e o cloreto de prata como o eléctrodo catódico. Outros têm sugerido utilizarem-se eléctrodos biomédicos que têm elementos de distribuição corrente compostos por uma borracha carregada de uma carga electricamente condutora tal como o metal em pó. Ver por exemplo, a Patente Norte Americana Nº 4.367.745. Estas películas, contudo, têm várias desvantagens. Primeiro como a carga das partículas de metal numa matriz polimérica



se aproxima em cerca de 65 vol%, a matriz começa a romper-se e torna-se demasiado frágil para se manejar. Mesmo nas cargas de partículas de metal compreendidas apenas entre cerca de 50 e 60 vol %, as películas produzidas são extremamente rígidas e não se adaptam bem às superfícies não planas.

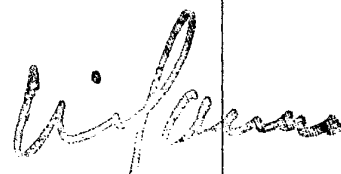
Esta é uma particular desvantagem, quando se concebe um eléctrodo adaptado para se usar na pele ou numa membrana da mucosa. Um eléctrodo iontoforético adaptado para se utilizar numa zona da superfície corporal deve ter flexibilidade suficiente, de modo a tomar a forma natural da zona da superfície corporal, à qual se aplica. O fármaco e as camadas de reservatório do electrólito dos dispositivos para administração iontoforética tem sido formados de polímeros hidrofílicos. Ver, por exemplo, Ariura e outros na Patente Norte Americana Nº 4.474.570; Webster na Patente Norte Americana Nº 4.383.529 e a Patente Norte Americana Nº 4.764.164 de Sasaki. Há várias razões para se utilizar os polímeros hidrofílicos. Primeiro a água é o dissolvente preferido para ionizar muitos sais dos fármacos. Segundo, os componentes do polímero hidrofílico (isto é, o reservatório do fármaco no eléctrodo doador e o reservatório do electrólito no contra-eléctrodo) podem-se hidratar enquanto se ligam ao corpo por meio da absorção de água a partir da pele (isto é, através da perda de água transepidérmica ou suor) ou a partir da mucosa (por exemplo, mediante a absorção da saliva no caso das mucosas orais). Uma vez hidratado, o dispositivo começa a administrar o agente farmacológico ionizado no corpo. Isto permite que o reservatório do fármaco seja fabricado num estado seco, dando ao dispositivo uma maior duração de armazenagem.

Os hidrogéis têm sido particularmente favorecidos, para se utilizarem, como a matriz do reservatório do fármaco e a matriz do reservatório do electrólito, em dispositi-



vos par a administração iontoforética, em parte devido ao seu elevado teor de água de equilíbrio e à sua capacidade de absorver rapidamente a água. Além disso, os hidrogeles têm tendência para ter uma boa biocompatibilidade com a pele e mucosas. Apesar destas desvantagens, contudo, os hidrogeles e outros componentes do polímero hidrofílico são difíceis de laminar os outros componentes do sistema de administração. Por exemplo, quando se utiliza uma matriz do reservatório do fármaco ou uma matriz do reservatório do electrólito formadas por um polímero hidrofílico, a matriz começa a inchar quando absorve a água a partir da pele. No caso dos hidrogeles, o inchamento é bastante pronunciado. Tipicamente, o fármaco ou o reservatório do electrólito estão ou em contacto directo ou em contacto através de uma camada fina de um adesivo electricamente condutor, com um eléctrodo tipicamente, o eléctrodo é formado por metal (por exemplo uma folha de metal ou uma camada fina de metal depositado numa camada posterior) ou um polímero hidrofóbico contendo uma carga electricamente condutora (por exemplo um polímero hidrofóbico carregado com fibras de carbono e/ou partículas de metal). Os eléctrodos (isto é, ou os eléctrodos de metal ou os polímeros hidrofóbicos contendo uma carga electricamente condutora), por outro lado, não absorvem água e não têm tendência para inchar. As diferentes propriedades de inchamento dos reservatórios hidrofílicos e dos eléctrodos resultam, em separação ao longo das suas superfícies de contacto. Em vasos rigorosos, esta separação pode resultar na perda completa do contacto eléctrico entre a camada do eléctrodo e a camada do reservatório, resultando num dispositivo inoperável.

Geralmente, quanto maior for o número de camadas num conjunto do eléctrodo do tipo multilaminado, maior é a probabilidade de uma falha do sistema devido à perda de con-



tacto eléctrico entre as camadas adjacentes do eléctrodo. Além disso, quanto maior for o número de camadas do conjunto do eléctrodo, mais complicado é o processo de fabrico/instalação em que cada uma das camadas individuais deve ser consecutivamente laminada, uma por cima das outras.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Constitui um objectivo desta invenção providenciar um conjunto de eléctrodos melhorado, para um dispositivo de administração iontoforética.

É ainda outro objectivo desta invenção providenciar um conjunto de eléctrodos com poucas camadas individuais ou lâminas e, por conseguinte, com uma probabilidade reduzida de falha eléctrica entre as camadas adjacentes.

É ainda objecto desta invenção, providenciar um processo para a fabricação de um conjunto melhorado de eléctrodos para um dispositivo de administração iontoforética.

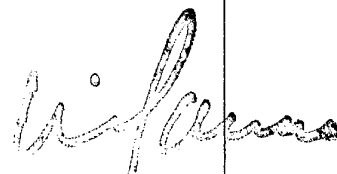
Estes e outros objectivos obtêm-se por meio de um dispositivo activado electricamente, para a administração transdérmica iontoforética que compreende um conjunto de eléctrodo doador, um conjunto de contra-eléctrodo e uma fonte de energia eléctrica apropriada para se ligar electricamente com o conjunto do eléctrodo doador e com o conjunto do contra-eléctrodo. O conjunto do eléctrodo doador e o conjunto do contra-eléctrodo estão adaptados para se colocarem numa relação de transmissão do agente farmacológico com uma superfície do corpo. Pelo menos, um dos conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo compreende uma mistura substancialmente homogé-



nea de uma matriz polimérica, que contém entre cerca de 5 e 50% em volume de uma carga electricamente condutora, a qual forma uma rede condutora através da matriz e compreende entre cerca de 1 e 50% em volume de um agente farmacológico a ser administrado iontoforéticamente através da superfície do corpo.

Preferivelmente, a matriz polimérica contém entre cerca de 15 e 30% em volume de carga electricamente condutora e entre cerca de 10 e 50% em volume do agente farmacológico. Mais preferivelmente, a matriz polimérica contém entre cerca de 20 e 25% em volume da carga electricamente condutora e entre cerca de 20 e 35% em volume do agente farmacológico. No caso do conjunto do eléctrodo doador, o agente é mais preferivelmente um fármaco ou outro agente terapêutico. No caso do conjunto do contra-eléctrodo, o agente é mais preferivelmente um sal do eléctrolito.

Também se providencia um processo de fabricação de um conjunto de eléctrodo para um dispositivo de administração iontoforética, eletricamente activado. O processo compreende as operações que consistem em se misturar homogeneamente cerca de 5 a 50% em volume de uma carga electricamente condutora, e a partir de cerca de 1 até cerca de 50% em volume de um agente farmacológico para se administrar iontoforeticamente numa matriz polimérica até a carga formar uma rede electricamente condutora através da matriz do polímero. O processo compreende ainda a operação de transformar a mistura que contém o agente farmacológico numa chapa. Preferivelmente, a mistura e as operações que formam a chapa, realizam-se numa máquina misturadora de borracha. Opcionalmente, a chapa assim obtida, é submetida a calandragem, até possuir uma espessura final uniforme desejada.



BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa uma vista esquemática de um dispositivo para a administração iontoforética de composição farmacêuticas, de acordo com a presente invenção.

A Figura 2 representa uma vista esquemática de uma outra forma de realização de um dispositivo para a administração iontoforética de acordo com a presente invenção.

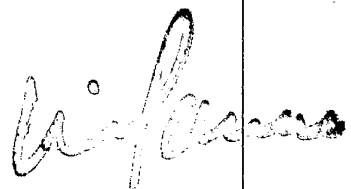
A Figura 3 representa uma vista lateral em corte de uma outra forma de realização, de um conjunto de eléctrodo iontoforético.

A Figura 4 representa uma vista esquemática de um aparelho utilizado para fabricar um conjunto de eléctrodo, de acordo com a presente invenção; e

A Figura 5 representa um gráfico do fluco transdérmico do fármaco in vitro, a partir de um conjunto de eléctrodo ao longo do tempo.

MANEIRAS PARA REALIZAR A INVENÇÃO

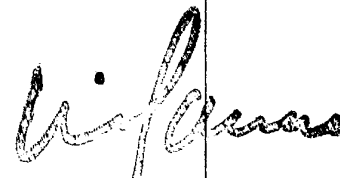
A Figura 1 representa uma vista esquemática de um dispositivo de administração iontoforética (10) para administrar um agente benéfico através de uma superfície do corpo (22). A superfície do corpo (22) é tipicamente pele intacta ou mucosa. O dispositivo para administração iontoforética (10) compreende 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 contróllo opcional (19). O conjunto de eléctrodo doador (8) contém o agente benéfico (por exemplo o fármaco) a ser administrado iontoforeticamente pelo dispositivo (10). O conjunto de eléctrodo doador (8) representa-se aderido à superfície do corpo (22) por meio de uma camada adesiva que conduz o ião (17).

O dispositivo para administração iontoforética (10) inclui um conjunto de contra-eléctrodo (9), o qual é colocado na superfície do corpo (22) numa zona afastada do conjunto de eléctrodo. O conjunto de contra-eléctrodo (9) representa-se aderido à superfície do corpo (22), por meio de uma camada adesiva condutora do ião (18). O conjunto de contra-eléctrodo (8) e (9) geralmente compreendem uma película de protecção retirável, não representada, a qual se remove antes da aplicação nos conjuntos de eléctrodos (8) e (9) e da superfície do corpo (22). O conjunto do contra-eléctrodo (9) contém um sal do electrólito farmacologicamente aceitável. Eléctrólitos adequados para o conjunto de eléctrodo (9) encluem o cloreto de sódio, sais alcalinos, cloretos sulfatos, nitratos, carbonatos, fosfatos, e sais orgânicos tais como os ascorbatos, citratos, acetatos e suas misturas. O conjunto de eléctrodo (9) pode também conter um agente com tampão. O cloreto de sódio é um electrólito apropriado, quando o conjunto de contra-eléctrodo (9) é um cátodo e é composto por prata/cloreto de prata, opcionalmente com um tampão de fosfato de sódio.

Quando o dispositivo (10) está em armazenagem, não passa nenhuma corrente porque o dispositivo forma um circuito aberto. Quando o dispositivo (10) se coloca na pele ou na mucosa de um paciente, e os conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) se formam suficientemente hidratados, de modo a permitir a deslocação dos iões através deles, o circuito entre os eléct



trodos fecha-se e a fonte de energia começa a distribuir a corrente através do dispositivo e através do corpo do paciente. A passagem da corrente eléctrica através dos elementos condutores (11), (12) e (13) do dispositivo (10) (isto é, aquelas partes utilizadas para ligar a fonte de energia (27) aos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) realiza-se por meio de electrões (condução electrónica), enquanto que a passagem da corrente através das partes hidratadas do dispositivo (10) (por exemplo, o conjunto de eléctrodo doador (8), o conjunto de contra-eléctrodo (9) e as camadas adesivas condutoras do ião (17) e (18) se realiza por meio de iões (condução iónica). A fim de que a corrente passe através do dispositivo, é necessário que a carga eléctrica seja transferida a partir dos elementos que conduzem a corrente (11) e (12), até aos grupos químicos em solução nos conjuntos dos electrodos (8) e (9), respectivamente, por meio de oxidação e de reacções de transferência da carga de redução.

O tipo de reacção de transferência de carga que ocorre dentro do conjunto dos eléctrodos (8) e (9) dependerá em parte da polaridade do conjunto de eléctrodo, assim como da composição da carga electricamente condutora adicionada ao conjunto de eléctrodo, como se referirá, posteriormente, de uma maneira mais pormenorizada.

Cada um dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) são constituídos por uma matriz polimérica que contém uma carga electricamente condutora e um agente (por exemplo um fármaco ou um electrolito) a ser administrado iontoforéticamente durante o funcionamento do dispositivo. Qualquer polímero, que se possa misturar adequadamente com a carga electricamente condutora e com o agente farmacológico, podem-se utilizar como a matriz polimérica dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9). Tanto o polímero hidrofílico como o polímero hidrofóbico

W. J. J. J.

podem-se utilizar como a matriz dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9). Além disso, podem-se utilizar também as misturas dos polímeros hidrofílico e hidrofóbico. Exemplos de polímeros adequados para se utilizarem como a matriz dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) incluem-se sem limitação, polialcenos, polisoprenos, borrachas, acetato de polivinilo, copolímeros de etileno / acetato de vinilo, poliamidas, poliuretanos, cloreto de polivinilo, pirrolidonas de polivinilo, polímeros celulósicos, poli óxidos de etileno, polímeros de ácido polialílico e suas misturas. Uma matriz polimérica preferida para os conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) é uma mistura formada por:

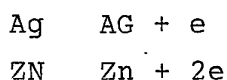
(1) um copolímero de etileno / acetato de vinilo e (2) polivinil-pirrolidona.

A matriz polimérica dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) deverão conter entre cerca de 5 e 50% em volume, preferivelmente entre 15 a 30% em volume, e mais preferivelmente entre 20 a 25% em volume de uma carga electricamente condutora, a qual forma uma rede condutora através da matriz polimérica. A carga electricamente condutora que forma a rede condutora na matriz polimérica pode ser constituída por um material condutor electroquimicamente inerte, um material condutor electroquimicamente reactivo ou pela sua mistura como se mencionou anteriormente quando a corrente eléctrica passa através do dispositivo (10), realiza-se a oxidação de alguns grupos químicos, dentro de um dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9), enquanto se realiza a redução de alguns grupos químicos dentro do outro conjunto do eléctrodo. Nos casos, em que a carga electricamente condutora é constituída totalmente por um material electroquimicamente inerte, o qual é capaz de sofrer oxidação ou redução durante o funcionamento do dispositivo, a água utilizada para hidratar os conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) será electrolizada durante o funcionamento do dispositivo (10). Infelizmente, a electrólise da água origina

Li-fence

a produção de protões no conjunto do eléctrodo anódio e iões hidroxilo no conjunto do eléctrodo catódio. Além disso, o hidrogénio gasoso e o oxigénio são envolvidos respectivamente pelos conjuntos do eléctrodo catódio e do electrodo anódio. Uma vez que, a electrólise da água produz protões e iões hidroxilo, é importante providenciar tampões adequados ou utilizar uma forma apropriada de um farmaco, isto é, um ácido ou um fármaco do tipo base, quando se usa exclusivamente cargas condutoras electroquimicamente inertes. Por exemplo, quando o agente farmacológico a ser administrado por uma base (por exemplo hidocaina, nicotina etc), a produção de protões dentro, do conjunto do eléctrodo doador anódio (8) actuará de modo a converter a base numa forma ionizável (por exemplo sal), a qual se pode administrar a partir do dispositivo por meio de electromigração. De maneira semelhante, quando o agente farmacológico a ser administrado por um ácido (por exemplo cromolina), a produção de iões hidroxilo dentro do conjunto do eléctrodo doador catódico (8) actuará, de modo a converter o ácido numa forma ionizável (por exemplo, sal), a qual pode, de igual modo, ser administrada a partir do dispositivo por meio de electromigração.

Alternadamente, e em muitos casos preferivelmente, a carga electricamente condutora será constituída, pelo menos, em parte, por um material que é electroquimicamente reactivo e participa numa reacção química de transferência de carga. Exemplos de cargas condutoras preferidas electroquimicamente reactivas incluem a prata, zinco, cobre e cloreto de prata. As reacções preferidas de oxidação / redução para esta materiais estão representadas em baixo.





em que a reacção seguinte significa a reacção de oxidação que se realiza no eléctrodo anódio e a reacção contrária significa a reacção de redução que se realiza no eléctrodo catódio. Outras reacções electroquímicas usuais e seus respectivos potenciais de redução são bem conhecidos na técnica. Ver o CRC edição (1986-1987). Se o conjunto de eléctrodo se utilizar como um ânodo, a carga condutora electroquimicamente reactiva, preferivelmente é um grupo químico capaz de sofrer oxidação durante o funcionamento do dispositivo. Os grupos químicos adequados capazes de sofrer oxidação compreendem os metais, tais como a prata, zinco, cobre, níquel, estanho, chumbo, ferro, cromo e outros grupos oxidáveis mencionados no CRC. Os grupos químicos preferidos capazes de sofrer oxidação são os metais, preferivelmente na forma de pós. mais preferivelmente são os pós de prata e zinco. Se o conjunto de eléctrodo é para se utilizar como um cátodo, a carga condutora electroquimicamente é um grupo químico capaz de sofrer redução durante o funcionamento do dispositivo. Os grupos químicos adequados que são capazes de sofrer redução compreendem o cloreto de prata, brometo de prata, hexacianofenato de prata e outros grupos reduzíveis mencionados no CRC.

Cada um dos conjuntos do eléctrodo doador e do contra-eléctrodo contém entre cerca de 1 a 50% em volume de um agente a ser administrado iontoforeticamente através da superfície do corpo. Preferivelmente, a matriz polimérica contém entre cerca de 10 a 50% em volume do agente farmacológico e mais preferivelmente entre cerca de 20 a 35% em volume do agente farmacológico. Como se utiliza neste contexto, a expressão "agente" pode significar um fármaco ou outro agente terapêutico benéfico, quando se refere ao conjunto do eléctrodo doador ou um sal do eléctrodo, quando se refere ao conjunto do contra-eléctrodo.



Os conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) podem-se formar por meio da mistura do agente desejado (isto é, o fármaco ou o electrólito), a carga ou cargas electricamente condutoras e outros componentes, com o polímero mediante a fusão da mistura da carga electricamente condutora e do agente farmacológico na matriz do polímero e em seguida, vazando a mistura numa película, utilizando, por exemplo, as técnicas conhecidas de fundição do dissolvente. Contudo, numa escala comercial os conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) preferivelmente formam-se, misturando previamente num misturador a carga electricamente condutora e o agente farmacológico na matriz do polímero, tal como num misturador Banbury e em seguida, passando o material previamente misturado através de uma máquina misturadora de borracha. A operação da mistura da borracha envolve repetidamente a passagem dos materiais através da folga de dois rolos que rodam com velocidades diferentes e em sentidos opostos. Este processo tem-se considerado particularmente adequado, quando se utiliza em combinação de fibras de carbono e metal em pó, como a carga electricamente condutora. Geralmente, o material deve-se passar através de múltiplas máquinas misturadoras de borracha, ou alternadamente, deve-se passar um determinado número de vezes através de uma única máquina trituradora de borracha, a fim de se realizar a mistura eficaz do agente farmacológico e da carga condutora em toda a parte da matriz do polímero. Prosseguindo a ultima operação da máquina misturadora de borracha, o material passa-se, preferivelmente através de um ou mais rolos de calandragem, a fim de se obter uma espessura precisa da película.

A Figura 4 representa uma ilustração esquemática de um aparelho utilizado para o fabrico dos conjuntos dos eléctrodos da presente invenção. Primeiramente a carga electricamente condutora, o agente farmacológico e o polímero mistu-



ram-se previamente num misturador comercial adequado (47) tal como um misturador Banbury ou dispositivo semelhante. O material previamente misturado e, em seguida alimentado na tremonha (41) da máquina (42). Por exemplo, o material alimentado na tremonha (41) pode estar em forma de fragmentos do polímero previamente misturado, que contém incompletamente o agente farmacológico e a carga nele misturados. Como se mencionam anteriormente, a máquina misturadora (42) pode conter um ou mais conjuntos de cilindros opostos que rodam com diferentes velocidades e em diferentes sentidos. No caso de se utilizar uma única máquina (isto é, um único conjunto de cilindros opostos), o operador deve reciclar o material misturado para a parte posterior através dos cilindros, até que o agente farmacológico e a carga (5), se misturem homogeneamente em toda a matriz do polímero. No caso, em que a máquina (42) contém uma pluralidade de conjuntos de cilindros opostos o material pode-se misturar sucessivamente numa base contínua até que as cargas e o agente se misturem homogeneamente em toda a matriz do polímero.

Forma-se uma chapa (50) do material misturado, após se passar através do último par de cilindros opostos na máquina misturadora de borracha (42). A chapa (50) passa sobre o cilindro (43) e é alimentada numa série de rolos de calandragem (44), (45) e (46). Os rolos de calandragem (44) (45) (46) aquecem-se preferivelmente. A temperatura a que os rolos de calandragem se aquecem, dependerá, em grande parte, da matriz específica do polímero utilizado assim como das cargas específicas nele misturados. Por exemplo, quando se utiliza uma matriz do polímero etileno / acetato de vinilo (9), que contém fibras de carbono e /ou pó de prata, os rolos de calandragem são aquecidos tipicamente, a uma temperatura compreendida no intervalo entre cerca de 120 C e 130 C. Um outro



exemplo é a matriz do polímero polisobutileno, que contém as mesmas cargas electricamente condutoras. A película de poliso**u**butileno é tipicamente aquecida a uma temperatura compreendida no intervalo entre cerca de 30 C. e 90 C. Os rolos de calandragem funcionam preferivelmente com uma pressão de ajustamento de pelo pelo menos 2000 sig.

A chapa final (50) que surge dos rolos de calandragem (46) tem uma espessura extremamente uniforme, geralmente, embora não necessariamente compreendido no intervalo entre cerca de 0,05 e 0,15 + 0,005 num, com excelente mistura da carga e do agente em toda a chapa do polímero.

A Figura 2 representa um outro dispositivo para administração iontoforética designado pelo numero 20. Da mesma maneira que o dispositivo (10), o dispositivo (20) também contém uma fonte de energia eléctrica (27) (por exemplo uma bateria) e um circuito de controlo opcional (19). Contudo, no dispositivo (20) o conjunto de eléctrodo doador (8) e o conjunto de contra-eléctrodo (9) ligam-se fisicamente ao isolador (26) e constituem uma única unidade auto-contida. O isolador (26) evita que os conjuntos de eléctrodos (8) e (9) sofram curto circuito, ao impedir o transporte do ião e/ou eléctrico entre os conjuntos de eléctrodos (8) e (9). O isolador (26) é preferivelmente formado por um material polimérico hidrofóbico não conductor, o qual é impermeável não só à passagem dos iões assim como da água. Um material isolador preferido é um copolímero não poroso de etileno/acetato de vinilo.

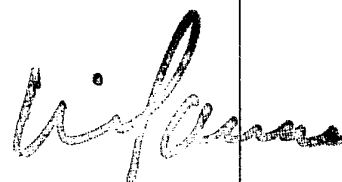
Alternativamente, podem-se utilizar tanto o conjunto de eléctrodo doador (8) como o conjunto de contra-eléctrodo (9) para administrar iontoforéticamente agentes benéficos diferentes através da superfície do corpo (22). Por exem-



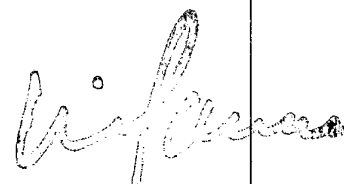
plô, os iões do agente positivo podem-se administrar através da superfície do corpo (22), a partir do conjunto de eléctrodo anódico, enquanto os iões do agente negativo se podem administrar a partir do conjunto de eléctrodo catódio. Alternativamente, os fármacos neutros podem-se introduzir a partir de um conjunto de eléctrodo por meio de electrosmose.

Como alternativa ao alinhamento lado a lado ao conjunto de eléctrodo doador (8), do isolador (26) e do conjunto de contra-eléctrodo (9) representado na Figura 2, os conjuntos de eléctrodos podem-se alinhar concêntricamente com o conjunto de contra-eléctrodo posicionado na parte central e rodeado pelo isolador (26) e conjunto de eléctrodo doador. Os conjuntos de eléctrodos, podem-se se se desejar, colocar no sentido oposto ao conjunto do contra-eléctrodo, que rodeia o conjunto de eléctrodo doador colocado na parte central. O alinhamento concêntrico dos conjuntos de eléctrodos pode ser circular elíptico, rectangular ou ter qualquer forma de uma variedade de configurações glométricas.

Numa forma de realização alternada representada na Figura 3, o conjunto de eléctrodo (8) tem uma pluralidade de percursos de passagem de um fluido (30) que se desloca através deles. Os percursos (30) podem-se formar por meio de qualquer número de meios conhecidos, tal como por funcionamento do conjunto de eléctrodo (8) após a sua fabricação ou mediante a formação dos percursos, na altura em que o eléctrodo é fabricado (por exemplo por moldagem) utilizando um inserto com moldes. Alternativamente os percursos (30) no conjunto de eléctrodos (8) (ou conjunto de eléctrodo (9) podem-se formar misturando uma quantidade suficiente, geralmente compreendida entre cerca de 10 a 50% em volume, preferivelmente entre cerca de 20 a 35% em volume e mais preferivelmente entre cerca de



25 e 30% em volume, de um agente de formação poroso em toda a matriz do conjunto de eléctrodo (8). Em todos estes casos, forma-se uma pluralidade de percursos através do conjunto de eléctrodo (8) os quais transportam um dissolvente, tal como a água, através deles. O eléctrodo da Figura 3 tem uma vantagem adicional, em que permite que o dispositivo de administração e especificamente os conjuntos de eléctrodos, sejam fabricados numa condição não hidratada, conferindo assim, ao dispositivo uma duração de armazenagem maior e mais estável. Pode-se aplicar água, e /ou outro líquido dissolvente à superfície do eléctrodo na altura da sua utilização. O agente de formação do foro absorve o dissolvente (por exemplo água) permitindo, assim, o transporte de água ao longo de uma passagem do fluido (30) através da matriz porosa que contém o conjunto de eléctrodo, de modo a hidratar os conjuntos de eléctrodo e colocar o dispositivo numa condição operacional (isto é hidratado). Os formadores de poros que se utilizam para formar os percursos (30) nos conjuntos de eléctrodos (8) e (9) incluem os sólidos e os líquidos que formam os poros. A expressão os líquidos que formam os poros, engloba geralmente os semi-sólidos e os fluidos viscosos. O termo formador de poros tanto para os sólidos como para os líquidos compreende as substâncias que se podem dissolver, extrair ou filtrar a partir do eléctrodo, por meio de um fluido, preferivelmente água, de modo a formar uma estrutura porosa do tipo célula aberta. Adicionalmente, os formadores de poros adequados para a invenção incluem os formadores de poros que se podem dissolver, filtrar ou extrair, sem provocar alterações físicas ou químicas na matriz do polímero com o eléctrodo. Os sólidos que formam os poros geralmente têm um tamanho compreendido entre cerca de 0,1 e 200 microns e incluem os sais de metal alcalinos tais como o carbonato de lítio, cloreto de sódio, brometo de sódio, carbonato de sódio, cloreto de potássio, sulfato de potássio,



benzoato de sódio, acetato de sódio, citrato de sódio, nitrito de potássio, e semelhantes; os sais de metais alcalinos terrosos tais como fosfato de cálcio, nitrato de cálcio, cloreto de cálcio, e semelhantes; os sais de metais de transição tais como o cloreto ferrico, sulfato de zinco, cloreto cúprico, fluórido de magnésio, ferrosilicato de magnésio, e semelhantes; compostos orgânicos tal como os polissaccharídeos que incluem, a saccharose dos açúcares, glucose, frutose, manitol, manose, galactose, aldohexose, altrose, talose, sorbitol e semelhantes. Os formadores de poros podem também ser polímeros solúveis tais como polímeros enxertados em amido poli(acrilato-coacrilamida), carbowaes, Carbopol, e semelhantes. Os formadores de poros preferidos os polímeros enxertados em amido poli(acrilato-coacrilamida-Na) vendidos segundo o nome comercial Waterlock pela Garin Processing Corp. Muscatine, I.A. Os formadores de poros são não tóxicos e formam percursos de passagem dum fluido (30) através da matriz do eléctrodo Os percursos (30) são eficazes para transportar a água e/ou outro dissolvente líquido ao fármaco ou ao reservatório do eléctrodo subjacentes, permitindo que o reservatório subjacente seja rapidamente hidratado, utilizando-se uma fonte externa de dissolvente líquido (por exemplo, água) para o arranque rápido do dispositivo. A fonte de energia (27) é tipicamente uma ou mais baterias. Como uma alternativa para uma bateria, o dispositivo (10) pode-se activar por meio de um par galvânico formado pelo elemento que transporta a corrente (11), sendo o elemento que transporta a corrente (12) composto por pares electroquimicamente diferentes e colocados em contacto eléctrico um com o outro.

Os materiais típicos para administrar um agente catiónico no corpo incluem um elemento doador de zinco que transporta a corrente (11) e um elemento de cloreto de prata

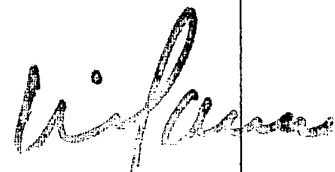


que transporta a corrente (12). O par galvânico Zn-Ag/Ag Cl fornece um potencial eléctrico de cerca de 1 volt.

Os polímeros adequados para se utilizarem como matriz dos conjuntos de eléctrodos (8) e (9) incluem sem limitação, os polímeros hidrofóbicos, tais como, polietileno, polipropileno, polisoprenos, e polialquilenos, borrachas tal como polisobutileno, copolímeros tais como Kraton, copolímeros de acetato de polivinilo, etileno / acetato de vinilo, poliamidas que incluem nylons, polivretanas, cloreto de polivinilo, acetato de celulose, acetato e butirato de celulose, etilo de celulose, acetato de celulose e suas misturas; e polímeros hidrofílicos tais como hidrogéis, óxidos de polietileno, Polyox, misturado com ácido poliacrílico ou Carbopol, derivados de celulose tais como metil e hidroxipropil de celulose, hidroxietil de celulose hidroxipropil de celulose, pectina, amido, goma de alfarroba, e semelhantes e suas misturas. As propriedades adesivas dos conjuntos de eléctrodos (8) e (9) podem-se intensificar pela adição de um promotor de viscosidade resinoso. Este é especialmente importante quando se utiliza uma matriz polimérica não viscosa. Exemplos de promotores de viscosidade resinosos adequados incluem-se os produtos vendidos segundo as marcas Staybelite Ester Nº 5 e Nº 10 Regal-Rez e Piccotac, todos da Hercules, Inc de Wilmington, DE. Adicionalmente, a matriz pode conter um agente reológico cujos exemplos adequados incluem o óleo mineral e sílica.

As expressões fármaco "e" agente terapêutico utilizam-se alternadamente e consideram-se no seu sentido mais vasto como qualquer substância terapêuticamente activa, a qual se administra num organismo, de modo a produzir um efeito desejado, geralmente benéfico. Geralmente, este inclui agentes terapêuticos em todas as áreas terapêuticas importantes, que

inclui, mas não se limita a, anti-infecciosas tais como antibióticos e agentes antivírus, analgésicos que incluem fentanil, supertanil buprenofina e combinações analgésicas, agentes anestésicos, anoréxicos, antiqrtríticos, antiasmáticos tais como terbutalina, anticonvulsivos, antidepressivos, agentes antiabéticos, agentes antidiarreicos, anti-histaminicos, anti-inflamatórios, preparação contra enxaqueca, preparações para doenças motoras, tais como escopolamina, ondansetrona e granisetrona, antimauseas, antineoplásticos, fármacos contra a doença de Parkinson, antiprunitios, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, incluindo os derivados gastrointestinais e urinários, anticolinérgicos, simpatomimétricos, xantina, preparações cardiovasculares que incluem os bloqueadores do canal do cálcio tais como nipedipeno, bloqueadores-beta, agonistas-beta tais como dobutamina e nitodrina, antiaritmicos, anti-hipertensivos tal como o atenolol, inidores ACE tais como nitridina, diuréticos, vasodilatadores que incluem geralmente estimulares coronários, e do sistema nervoso central, cerebral e periférico, preparações para a tosse e gripe descongestionantes, diagnósticos, hormonas tais como hormona paratiróide, hipnóticos, imunossupressivos, relaxantes dos músculos, parassimpatolíticos, parasimpatomimétricos, prostaglandinas, proteínas, peptidos, psicoestimulantes, sedativos e tranquilizantes. A invenção utiliza-se também na administração controlada de peptidos, polipeptidos, proteínas e outras macromoléculas. Estas substâncias macromoleculares têm tipicamente um peso molecular de pelo menos 300 daltons, e mais tipicamente um peso molecular compreendida no intervalo entre cerca de 300 e 40.000 daltons. Exemplos específicos de peptidas e proteínas nesta gama de tamanho, incluem-se sem limitação, os tais como busserelina, gomadorelina, nafrelina, insulina, insulotropina, heparina, calcitonina, octreotida, endorfina (nome quimico).



As áreas combinadas que entram em contacto com a pele dos conjuntos dos eléctrodos (8) e (9) podem variar a partir de menos de 1 cm² até mais do que 200 cm². O dispositivo médio (10) contudo, deverá ter conjuntos de eléctrodos com uma área combinada, que entra em contacto com a pele, compreendida no intervalo entre cerca de 5 e 50 cm².

Como alternativa às camadas adesivas condutoras de iões (17) e (18) representadas nas Figuras 1 e 2, os dispositivos para administração iontoforética (10) e (20) podem ser auto-aderentes à pele, nos casos em que a matriz do polímero é suficiente viscosa, em si, ou por meio da adição de resinas promotoras de viscosidade. Podem-se utilizar qualquer das camadas adesivas convencionais utilizadas para fixar os dispositivos de administração transdérmica passiva à pele. Um outro objectivo suplementar às camadas adesivas condutoras de iões (17) e (18) é uma camada adesiva periférica que rodeia os conjuntos do eléctrodo e/ou (9) permitindo que os conjuntos do eléctrodo 8 tenham uma superfície em contacto directo com a pele do paciente.

Tendo-se descrito, duma forma geral a invenção os segmentos exemplos ilustrarão as suas formas de realização preferidas.

EXEMPLO 1

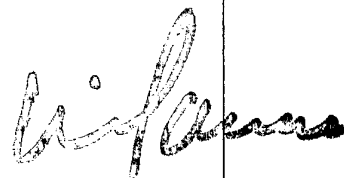
Fabricam-se um conjunto de eléctrodos anódicos mediante a mistura de grafite numa matriz de copolímero de etileno / acetato de vinilo. Primeiro adicionaram-se 21,4 g, do copolímero etileno / acetato de vinilo, com um teor de acetato de vinilo de 9% (EVA 9) num misturador Brabenden com 50 cm³. O recipiente do misturador foi previamente aquecido a uma temperatura de 60 °C e a 100 rpm.

Wifam

temperatura de 90°C e a velocidade das lâminas fixou-se em 20 rotações por minuto. Misturou-se o polímero (EVA 9) durante cerca de cinco minutos até que todos os grânulos se derretessem. Posteriormente, adicionaram-se lentamente 15,2 de fibras de grafite com um diâmetro de 8 microns e um comprimento de 6,4 num misturador durante um período de cerca de cinco minutos. Em seguida, adicionaram-se 70,9g de pó de prata com um tamanho médio de partículas de 4 microns, num misturador durante um período de cerca de cinco minutos. Depois, adicionaram-se lentamente 9,0g de monoclórato de metoclopramida (catálogo Nº M0763, vendido pela Sigma Clinical Company), ao misturador durante um período de cerca de cinco minutos. Posteriormente a velocidade das lâminas aumentou-se para 40 rotações por minuto durante um período adicional de mistura de 20 minutos.

O material misturado (cerca de 180 cm³) foi, em seguida, carregado numa prensa com fusão, a fim de se produzir uma película prensada a partir da massa fundida. A prensa tinha duas placas, as quais se podiam aquecer ou arrefecer mediante a circulação água/vapor através delas. As placas foram aquecidas a uma temperatura de 120 °C e a película foi prensada a uma pressão de 3000 psi. Periodicamente, a pressão foi, momentaneamente, libertada, de modo a libertarem-se bolhas de ar a partir da película. A película prensada a partir da massa fundida, passou-se, em seguida, entre os rolos opostos de calandragem aquecidos acerca de 95 °C. A película calandrada tinha uma espessura de 6 milésimos de polegada.

Fizeram-se experiências, de modo a avaliar a realização da administração do fármaco do conjunto de eléctrodo com película anódica de uma única lâmina, em comparação com a realização da administração do fármaco de conjuntos diferentes de eléctrodos do tipo com eléctrodo e camadas do reserva-



tório do fármaco separadas e distintas. O dispositivo utilizado para medir a realização electroquímica dos eléctrodos inclui uma célula de difusão, com dois compartimentos, com pele de cadáver humano presa na abertura entre os dois compartimentos. Colocou-se um cátodo contendo cloreto de prata dentro do compartimento receptor, o qual se enchem, em seguida, de salina com tampão de fosfato de . O conjunto de eléctro-anódio em uma única lâmina ligou-se à amostra da pele sobre o lado doador da célula. Fixou-se o conjunto de eléctrodo com uma única lâmina à amostra da pele, utilizando um adesivo conductor de iões, composto por 80% em volume de adesivo de silicone e 20% em volume de um polímero . Os eléctrodos ligaram-se em série com o potencióstato para fornecer a necessária tensão, a fim de se manter um nível constante de corrente de 130 Ua, através do circuito. A área que entrou em contacto com a pele foi 1,3 cm² e a densidade da corrente foi de 100 ua/cm².

Uma primeira análise comparativa utilizou o mesmo dispositivo e as condições de análise descritas anteriormente, excepto que o eléctrodo anódico de uma única lâmina substituiu-se por um conjunto de eléctrodos com multilâminas, tendo uma camada de eléctrodo constituída por uma matriz de polímero (EVA 9), contendo 25% em volume de pó de prata e 20% em volume de fibras de carbono. A segunda camada era constituída por um tecido. Uma terceira camada era constituída por 40% em volume de EVA 29, 25% em volume de pirrolidona de polivinilo e 35% em volume de metoclopramida foi a camada de reservatório do fármaco. A camada de reservatório do fármaco aderiu à amostra da pele mediante a utilização do mesmo adesivo conductor de iões descrito anteriormente. Uma segunda análise comparativa utilizou o mesmo dispositivo e as condições de análise descritas anteriormente, excepto o eléctrodo anódico que era um conjunto de eléctrodo com multilâminas, com o

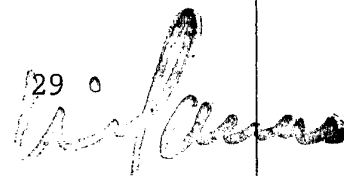


eléctrodo e as camadas de reservatório do fármaco separados. A camada de eléctrodo era constituída por uma matriz de polímero EVA 9, carregada com 25% em volume de pó de prata e 20% em volume de fibras de carbono. A camada de reservatório do fármaco era constituída por um tecido nayon embebido em 0,1% Wt de solução aquosa de metodopramida HCL. A camada de reservatório do fármaco aderiu à amostra da pele, mediante a utilização do mesmo adesivo conductor de iões descrito anteriormente.

O fluxo de metoclopramida proveniente dos conjuntos de eléctrodos com uma única lâmina como com multilâminas ao longo do tempo está representado na Figura 4. Como se pode observar, o fluxo do fármaco proveniente do conjunto de eléctrodo com uma única lâmina foi pelo menos, tão elevado, se não mais elevado do que o fluxo dos conjuntos de eléctrodos com multilâminas.

Assim, o conjunto de eléctrodos com uma única lâmina administra o fármaco tão eficazmente como os conjuntos de eléctrodos com multilâminas, sem o risco presente de falha eléctrica entre as camadas adjacentes dos conjuntos de eléctrodos. Além disso, porque o conjunto de eléctrodo é constituído por uma única camada homogénea as operações necessárias para fabricar o conjunto de eléctrodo são bastante simplificadas, em comparação com o fabrico de um conjunto de eléctrodo com multilâminas.

Tendo-se descrito assim, de uma forma genérica a invenção e descrito pormenorizadamente certas formas de realização preferidas, compreender-se-á facilmente que várias alterações da invenção poderão ser efectuadas pelos peritos na técnica, desde que não se afastem do âmbito desta invenção e a qual é limitada apenas pelas seguintes reivindicações:



REIVINDICAÇÕES:

1a. Dispositivo para a administração transdérmica iontoforética de composições farmacêuticas activado electricamente, que compreende um conjunto de eléctrodo doador adaptado para ser colocado numa relação de transmissão do agente farmacológico com uma zona da superfície corporal um contra-eléctrodo para ser colocada numa relação de transmissão de agente farmacológico com a superfície corporal e uma fonte de energia eléctrica apropriada para ser ligada electricamente com o conjunto de eléctrodo doador e com o conjunto de contra-eléctrodo, caracterizado pelo facto de pelo menos um dos conjuntos de eléctrodo compreender uma mistura substancialmente homogénea, constituída por uma matriz polimérica;

cerca de 5 a 50% em volume dum carga electricamente condutora que forma uma rede condutora através da matriz e até cerca de 50% em volume dum agente farmacológico a ser administrado iontoforeticamente através da superfície corporal.

2a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser escolhida do grupo formado por polimeros hidrofílicos, polimeros hidrofóbicos e suas misturas.

3a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser constituída por um polímero hidrofóbico escolhido do grupo

constituído por copolímeros de etileno/acetato de vinilo, polialquilenos, poliisoprenos, borrachas, poliisobutileno, acetato de polivinilo, poliamidas, poliuretanos, cloretos de polivinilo e polímeros celulósicos modificados.

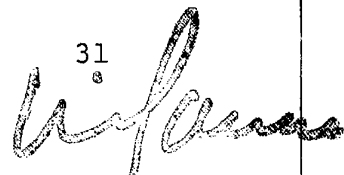
4a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a citada matriz polimérica compreender um copolímero de etileno/acetato de vinilo

5a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser constituída por um polímero hidrofílico escolhido do grupo formado por hidrogéis, polióxidos de etileno, polímeros celulósicos, ácidos poliacrílicos e polivinil-pirrolidonas.

6a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica compreender polivinil-pirrolidonas.

7a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a matriz conter entre cerca de 15 e 30% em volume da carga electricamente condutora.

8a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender entre cerca 20 e 25% em volume da carga electricamente condutora.



9a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a carga electricamente condutora compreender material electroquimicamente reactivo, capaz de sofrer oxidação ou redução durante o funcionamento do dispositivo.

10a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo facto de se escolher o material electroquimicamente reactivo do grupo constituído por prata, zinco, cobre, halogenetos de prata, halogenetos de cobre e $\text{Ag}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

11a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a carga electricamente condutora compreender um material electroquimicamente inerte.

12a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se escolher a carga electricamente condutora do grupo formado por fibras de carbono ou de grafite, carbono ou grafite em pó e metais electroquimicamente inertes.

13a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo facto de se escolher o metal inerte do grupo constituído por platina, paládio, ou ouro e aço inoxidável.

14a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se proporcionar uma pluralidade de percursos de passagem dum fluido através dos conjuntos de eléctrodos.

15a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de se proporcionar percursos para um caudal de fluido mediante um agente soluvel que forma poros na matriz polimérica.

16a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender cerca de 10 a 50% em volume do mencionado agente que origina poros.

17a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender cerca de 20 a 35% em volume do referido agente.

18a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de pelo menos um conjunto dos eléctrodos ser um conjunto de eléctrodo doador e o agente ser um fármaco.

19a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de pelo menos um conjunto dos eléctrodos ser um conjunto de contra-eléctrodo e o agente ser um electrólito.



20a. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser formada por cerca de 10 a 60% em peso dum polímero hidrofílico e cerca de 10 a 60% em peso dum polímero hidrofóbico.

21a. Dispositivo contendo uma bateria como fonte de energia eléctrica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a referida bateria fornecer a tensão entre os eléctrodos necessária para a realização da electroforese.

22a. Processo para a fabricação de um dispositivo para a administração transdérmica iontoforética de composições farmacêuticas contendo conjuntos de eléctrodos, caracterizado pelo facto de compreender as operações que consistem em se preparar uma mistura homogénea compreendendo entre cerca de 5 e 50% em volume dum carga electricamente condutora, entre cerca de 1 e 50% em volume de um agente farmacológico a ser administrado iontoforéticamente e a parte restante de uma matriz polimérica de maneira que a referida carga forma uma rede electricamente condutora através da matriz de polímero, e se transformar a mistura contendo o agente farmacológico numa chapa.

23a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se formar a referida chapa pré-misturando a carga electricamente condutora com o agente farmacológico na matriz polimérica e se fazer passar a matriz através de um par de cilindros opostos que rodam com diferente velocidade e em sentidos opostos.

34
Wifama

24a. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de incluir ainda a calandragem da citada chapa até ter uma espessura uniforme.

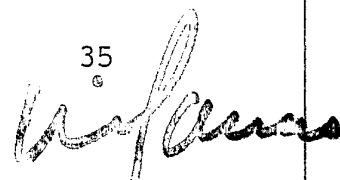
25a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se formar a mencionada chapa mediante a pré-mistura da carga electricamente condutora com o agente farmacológico na matriz polimérica e se fazer passar a matriz através da múltiplos pares de cilindros opostos, que rodam com velocidades diferentes e em sentidos opostos.

26a. Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo facto de incluir ainda a calandragem da chapa para se obter uma espessura uniforme.

27a. Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo facto de a calandragem compreender a passagem da chapa através da uma pluralidade de pares de rolos da calandragem opostos.

28a. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo facto de a calandragem compreender a passagem da chapa através da uma pluralidade de pares de rolos de calandragem opostos.

29a. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo facto de o par de rolos opostos que



rodam com velocidades diferentes e em sentidos opostos pertencer a uma máquina misturadora de borracha.

30a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a citada carga electricamente condutora compreender um material electroquimicamente reactivo, capaz de sofrer uma oxidação ou uma redução durante o funcionamento do dispositivo.

31a. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo facto de se escolher o material electroquimicamente reactivo do grupo formado por Ag, Zn, Cu, halogenetos de prata, halogenetos de cobre e $\text{Ag}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

32a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a carga electricamente condutora compreender um material electroquimicamente inerte.

33a. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo facto de se escolher a carga electricamente condutora do grupo formado por fibras de carbono ou de grafite, carbono em pó, grafite e metais electroquimicamente inertes.

34a. Processo de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo facto de se escolher o metal

electroquimicamente inerte do grupo formado por platina, ouro e aço inoxidável.

35a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de compreender a operação que consiste em misturar homogeneamente 10 a 50% em volume de um agente que origina poros com a mistura.

36a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de se escolher a matriz polimérica do grupo formado por polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos e suas misturas.

37a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser formada por um polímero hidrofóbico escolhido do grupo constituído por copolímeros de etileno/acetato de vinilo, polialquilenos, poliisoprenos, borrachas, poliisobutileno, acetato de polivinilo, poliamidas, poliuretanos, cloretos de polivinilo e polímeros celulósicos modificados.

38a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica compreender um copolímero de etileno/acetato de vinilo.

39a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica ser constituída por um polímero hidrofílico escolhido do grupo formado por hidrogeles, polióxidos de etileno, polímeros



celulósicos, ácidos poliacrílicos e polivinil-pirrolidonas.

40a. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo facto de a matriz polimérica compreender polivinil-pirrolidonas.

Lisboa, 9 de Março de 1992

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º
1000 LISBOA

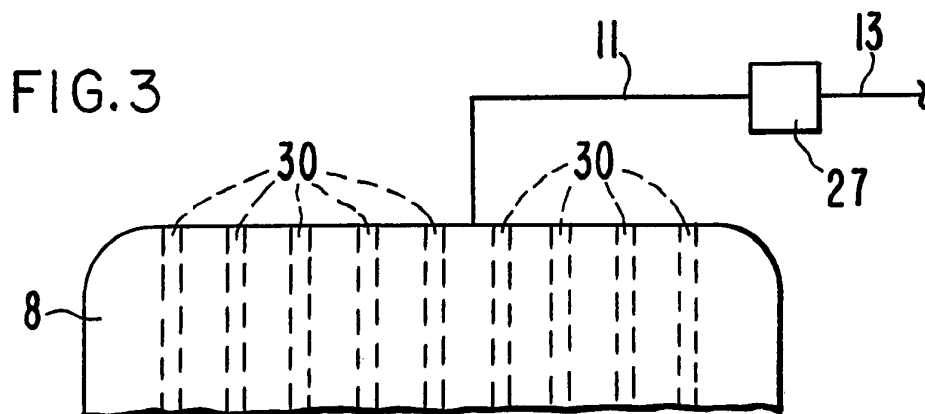
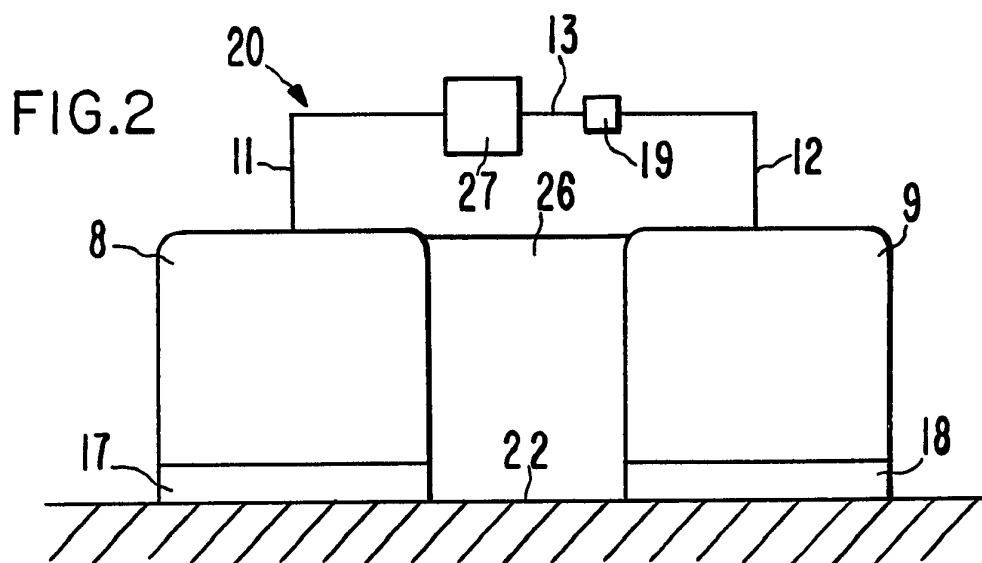
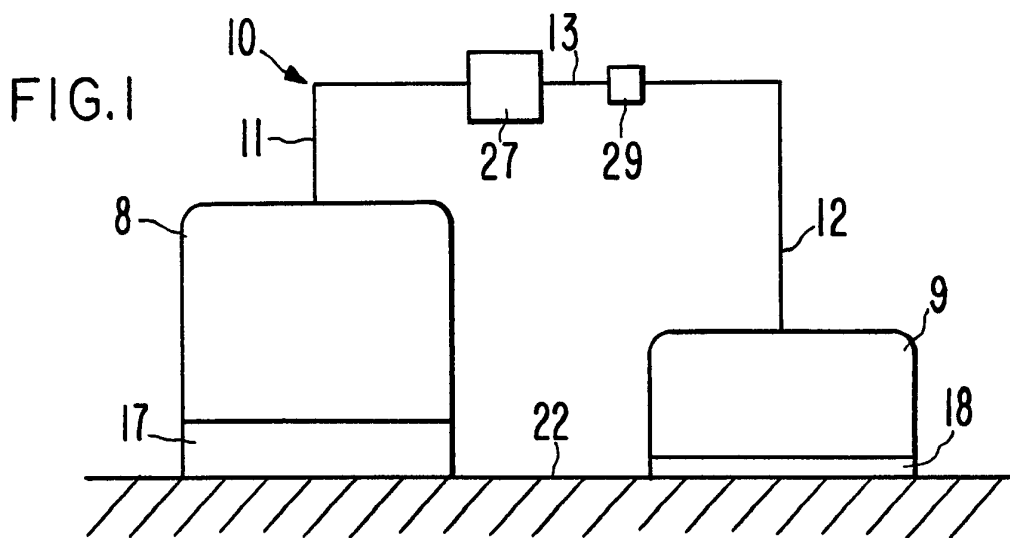


FIG. 4

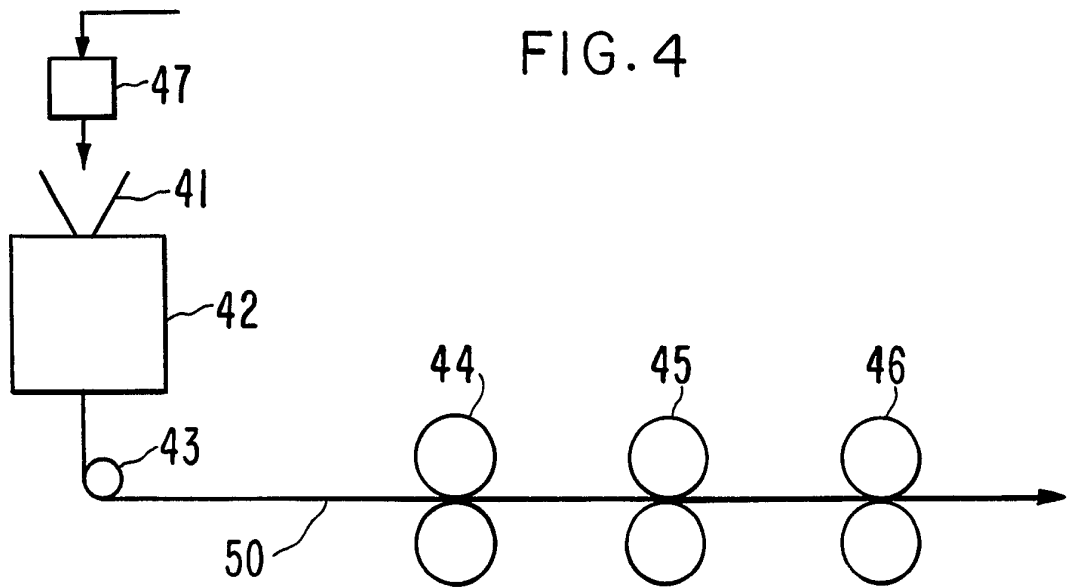


FIG. 5

