



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713327-8 A2**



(22) Data de Depósito: 03/07/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/70
A61K 47/34
A61N 1/30

(54) **Título:** DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO TENDO POLÍMEROS DENDRÍTICOS DE AUTO-MONTAGEM E MÉTODO DE USO DESTES

(30) **Prioridade Unionista:** 05/07/2006 US 60/818.827

(73) **Titular(es):** TTI ellebeau, Inc.

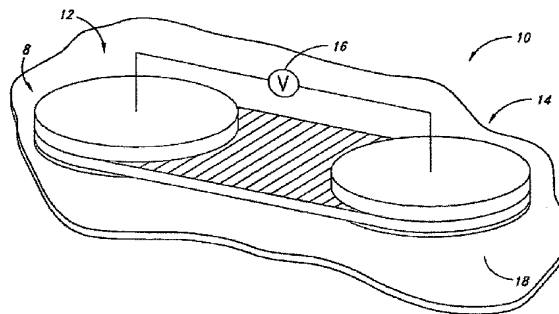
(72) **Inventor(es):** Gregory A. Smith

(74) **Procurador(es):** Nellie Anne Daniel-shores

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007015402 de 03/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/005458de 10/01/2008

(57) **Resumo:** DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO TENDO POLÍMEROS DENDRÍTICOS DE AUTO-MONTAGEM E MÉTODO DE USO DESTES. Um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica inclui uma matriz que tem pelo menos um polímero dendrítico ou arborol. Em certas modalidades, o polímero dendrítico ou arborol se auto-monta para formar uma matriz que tem poros ou cavidades aquosas para conter e permitir transporte de agentes ativos ou ions. Em aspectos particulares, o dispositivo é um dispositivo iontoforético. Em certos aspectos, o dispositivo iontoforético pode incluir uma montagem de eletrodo ativo que tem um agente ativo que segura porção ou reservatório; e uma montagem de eletrodo não ativo.





PI0713327-8

“DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO TENDO POLÍMEROS DENDRITICOS DE AUTO-MONTAGEM E MÉTODO DE USO DESTE”

REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO

5 Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §119(e) de Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos No. 60/818.827, depositado em 5 de julho de 2006, onde este pedido provisório está aqui incorporado por referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES

Campo

10 Esta descrição geralmente se refere ao campo de dispositivos médicos, e mais particularmente aos dispositivos para liberação transdérmica de agentes ativos tal como agentes terapêuticos ou fármacos ou agentes diagnósticos para uma interface biológica sob a influência de força e/ou corrente eletromotiva.

Descrição da Técnica Relacionada

15 Os dispositivos médicos que empregam forças eletromotivas são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, os dispositivos de liberação iontoforética empregam uma força e/ou corrente eletromotiva para transferir um agente ativo (por exemplo, uma substância carregada, um composto ionizado, um fármaco iônico, um terapêutico, agente bioativo, um agente diagnóstico, e similares), para uma interface biológica (por exemplo, pele, membrana mucosa, e similares), usando uma carga elétrica pequena aplicada a uma câmara
20 iontoforética que contém um de agente ativo semelhantemente carregado e/ou seu veículo.

Os dispositivos de iontoforese tipicamente incluem uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra eletrodo, cada acoplado aos polos ou terminais opostos de uma fonte de energia, por exemplo, uma bateria química ou uma central elétrica externa conectada ao dispositivo de iontoforese por condutores elétricos. Cada montagem de
25 eletrodo tipicamente inclui um elemento de eletrodo respectivo para aplicar uma força e/ou corrente eletromotiva. Tais elementos de eletrodo compreendem freqüentemente um elemento ou composto sacrificial, por exemplo, prata ou cloreto de prata. O agente ativo pode ser ou catiônico ou aniônico, e a fonte de energia pode ser configurada para aplicar a polaridade de voltagem apropriada com base na polaridade do agente ativo. Iontoforese
30 pode ser usada vantajosamente para realçar ou controlar a taxa de liberação do agente ativo. O agente ativo pode ser armazenado em um reservatório tal como uma cavidade. Alternativamente, o agente ativo pode ser armazenado em um reservatório tal como uma estrutura porosa ou um gel. Uma membrana de troca de íons pode estar posicionada para servir como uma barreira seletiva de polaridade entre o reservatório de agente ativo e a
35 interface biológica. A membrana é tipicamente somente permeável com respeito a um tipo particular de íon (por exemplo, agente ativo carregado), previne o contra fluxo de íons opostamente carregados da pele ou membrana mucosa.

Aceitação comercial de dispositivos de iontoforese é dependente de uma variedade de fatores, tal como carga para fabricação, vida de prateleira, estabilidade durante armazenamento, eficiência e/ou oportunidade de liberação de agente ativo, capacidade biológica, e/ou produto de venda. Aceitação comercial de dispositivos de iontoforese também é dependente da sua versatilidade e facilidade de uso.

A presente descrição está voltada à superação de uma ou mais das insuficiências apresentadas acima e fornecendo outras vantagens relacionadas.

BREVE SUMÁRIO

A presente descrição se refere a um dispositivo de liberação que tem um reservatório ou membrana, formado de uma matriz com cavidades e/ou poros aquosos em que a matriz pode conter e pode permitir transporte de um agente ativo para uma interface biológica. Em pelo menos uma modalidade, a matriz pode ser uma matriz de auto-montagem ou auto-associação. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo de liberação pode ser um dispositivo de liberação transdérmica. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo de liberação pode ser um dispositivo iontoforético. Em pelo menos uma modalidade, o agente ativo pode ser agente ativo ou fármaco terapêutico ou farmacêutico. Em pelo menos uma modalidade, a interface biológica pode ser uma pele ou uma membrana mucosa.

A presente descrição se refere também a um dispositivo de liberação que compreende uma matriz incluindo um polímero dendrítico para liberação de um agente ativo para uma interface biológica. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um polímero dendrítico de auto-montagem ou auto-associação.

A presente descrição se refere também a um dispositivo de liberação que compreende uma matriz incluindo um arborol para liberação de um agente ativo para uma interface biológica. Em pelo menos uma modalidade, o arborol podem ser um arborol de auto-montagem ou auto-associação.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou os mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo pode ser um dispositivo de liberação transdérmica. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo pode ser um dispositivo iontoforético. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo pode ser um dispositivo iontoforético que tem pelo menos duas estruturas de eletrodo.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um pelo menos arborol e pelo menos um agente ativo.

Em pelo menos uma modalidade, o arborol pode ser um arborol uni-direcional. Em

pelo menos uma modalidade, o arborol uni-direcional pode ser selecionado de um arborol [9]-6, um [9]-8, ou a [9]-10.

Em pelo menos uma modalidade, o arborol pode ser um arborol bi-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [m] - n-[m] em que 5 m é o número de grupos polares que compreende cada das duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica. Em pelo menos uma modalidade, podem estar o arborol bi-direcional um arborol [9]-n-[9] em que n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica cada compreendendo nove 10 grupos hidroxila. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-n-[9] em que n é 10-13. Em uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-10-[9].

Em pelo menos uma modalidade, o arborol podem ser um arborol tri-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol tri-direcional pode ser benzeno[9³].

15 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico e pelo menos um agente ativo.

Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de poliamidoamina (PAMAM). Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser 20 um dendrímero de imina de polipropileno (PPI). Em uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de poliéter. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de fenilacetileno.

Em pelo menos uma modalidade, a matriz pode ser uma matriz de gel.

25 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um pelo menos arborol e pelo menos um agente ativo em que o arborol pode ser um arborol de auto-montagem.

Em pelo menos uma modalidade, o arborol de auto-montagem pode ser um arborol bi-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol 30 [m]-n-[m] em que m é que o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol [9]-n-[9] em que n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica 35 cada compreendendo nove grupos hidroxila. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol [9]-n-[9] em que n é 10-13. Em uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol [9]-10-[9].

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo em que o agente ativo pode ser agente terapêutico, agente diagnóstico, ou um fármaco farmacêutico.

5 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou os mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo e também compreende pelo menos um reservatório.

10 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um pelo menos polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo em que a matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol forma um reservatório. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol pode ser um polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem. Em pelo menos uma modalidade, o polímero
15 dendrítico ou arborol auto-montagem forma o reservatório.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo e também compreende pelo menos uma membrana.

20 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo em que a matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol forma pelo menos uma membrana. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol pode ser um
25 polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem forma pelo menos uma membrana.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo em que o polímero
30 dendrítico ou arborol pode compreender um grupo carregado. Em pelo menos uma modalidade, o grupo carregado pode ter uma carga positiva líquida. Em pelo menos uma modalidade, o grupo carregado pode ter uma carga negativa líquida.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo
35 menos um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos um agente ativo e também compreende um meio de acoplamento de interface entre uma superfície do dispositivo e a interface biológica. Em pelo menos uma modalidade, o meio de acoplamento de interface

pode ser um adesivo.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol e uma estrutura de eletrodo. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo pode ser um dispositivo de liberação transdérmica. Em pelo menos uma modalidade, o dispositivo pode ser um dispositivo iontoforético que tem pelo menos duas estruturas de eletrodo. Em pelo menos uma modalidade, o arborol pode ser um arborol uni-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol uni-direcional pode ser selecionado de a [9]-6, a [9]-8, ou a [9]-10 arborol. Em pelo menos uma modalidade, o arborol pode ser um arborol bi-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [m]-[pi]-[m] em que m é o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol [9]-n-[9] em que n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica cada compreendendo nove grupos hidroxila. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-n - [9] em que n é 10-13. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional podem ser um arborol [9]-10-[9]. Em pelo menos uma modalidade, o arborol podem ser um arborol tri-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol tri-direcional pode ser benzeno[9³]. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de poliamidoamina (PAMAM). Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de imina de polipropileno (PPI). Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de poliéter. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico pode ser um dendrímero de fenilacetileno. Em pelo menos uma modalidade, a matriz pode ser uma matriz de gel.

Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos uma estrutura de eletrodo em que o polímero dendrítico ou arborol pode ser um polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem pode ser um arborol bi-direcional. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [m]-n-[m] em que m é o número de grupos polares que compreende cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-n-[9J] em que n é o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica

cada compreendendo nove grupos hidroxila. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-n-[9] em que n é 10-13. Em pelo menos uma modalidade, o arborol bi-direcional pode ser um arborol [9]-10 - [9].

5 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos uma estrutura de eletrodo em que o agente ativo pode ser agente terapêutico, agente diagnóstico, ou um fármaco farmacêutico.

10 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos uma estrutura de eletrodo e também compreende um reservatório que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol pode ser um polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem. Em pelo menos uma modalidade, a auto-montagem do polímero dendrítico ou arborol forma a matriz.

15 Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos uma estrutura de eletrodo e também compreende uma membrana que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol pode ser um
20 polímero dendrítico ou arborol de auto-montagem. Em pelo menos uma modalidade, a auto-montagem do polímero dendrítico ou arborol forma a matriz. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico ou arborol compreende um grupo carregado. Em pelo menos uma modalidade, o grupo carregado pode ter uma carga positiva líquida. Em pelo menos uma modalidade, o grupo carregado pode ter uma carga negativa líquida. Em pelo
25 menos uma modalidade, um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica compreende uma matriz que compreende um polímero dendrítico ou arborol e pelo menos uma estrutura de eletrodo e também compreende um meio de acoplamento de interface entre uma superfície do dispositivo e a interface biológica. Em pelo menos uma modalidade, o meio de acoplamento de interface pode ser um adesivo.

30 Em pelo menos uma modalidade, um método para fabricar um dispositivo de liberação de agente ativo compreende colocar em uma porção do dispositivo uma solução ou suspensão de um polímero dendrítico de auto-associação e permitir o polímero dendrítico de auto-associação se auto-associar. Em pelo menos uma modalidade, a porção do dispositivo pode ser um reservatório. Em pelo menos uma modalidade, a porção do
35 dispositivo pode ser uma membrana. Em pelo menos uma modalidade, o polímero dendrítico de auto-associação pode ser um arborol. Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo de liberação de agente ativo pode ser um dispositivo feito por um destes

métodos.

Em pelo menos uma modalidade, um método para fabricar um dispositivo de liberação de agente ativo compreende colocar em uma porção do dispositivo uma solução ou suspensão de um polímero dendrítico de auto-associação e permitir o polímero dendrítico de auto-associação se auto-associar também compreendendo carregar um agente ativo em poros ou cavidades criadas por auto-associação do polímero dendrítico de auto-associação. Em uma modalidade, um dispositivo de liberação de agente ativo pode ser um dispositivo feito por um destes métodos.

Em pelo menos uma modalidade, um sistema de liberação transdérmica é um sistema iontoforético que compreende um dispositivo iontoforético. Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo iontoforético compreende uma montagem de eletrodo ativa e uma montagem de contra eletrodo, cada acoplado aos pólos ou terminais opostos de uma fonte de energia. Em uma tal modalidade, cada montagem de eletrodo tipicamente inclui um elemento de eletrodo respectivo para aplicar uma força eletromotiva. Tais elementos de eletrodo compreendem freqüentemente um elemento ou composto sacrificatório, por exemplo, prata ou cloreto de prata.

O agente ativo, tal como agente terapêutico, agente diagnóstico, ou fármaco farmacêutico, pode ser um cátion, um ânion, ou uma mistura de tais. Uma fonte de energia pode ser configurada para aplicar a polaridade de voltagem apropriada com base na polaridade do agente ativo a ser transportado em um tempo e/ou local particular. Iontoforese pode ser vantajosamente usada para aumentar ou controlar a taxa de liberação do agente ativo. O agente ativo pode ser armazenado e pode ser transportado de um reservatório, tal como uma cavidade. Alternativamente, o agente ativo pode ser armazenado em um reservatório, tal como uma estrutura porosa ou gel, por exemplo, compreendendo cavidades e/ou poros aquosos dentro de uma matriz que foi auto-montada de polímeros dendríticos ou arborols. Uma membrana de troca de íon pode ser posicionada para servir como uma barreira seletiva de polaridade entre o reservatório de agente ativo e a interface biológica, desse modo prevenindo contra-fluxo dos íons opostamente carregados da pele ou membrana(s) mucosa.

30 BREVE DESCRIÇÃO DAS VÁRIAS VISÕES DOS DESENHOS

Nos desenhos, números de referência idênticos identificam elementos ou ações semelhantes. Os tamanhos e posições relativas de elementos nos desenhos não são necessariamente desenhados para graduar. Por exemplo, as formas de vários elementos e ângulos não são desenhadas para graduar, e alguns destes elementos são arbitrariamente aumentados e posicionados para melhorar a legibilidade do desenho. Além disso, as formas particulares dos elementos quando desenhados, não são pretendidas transmitir qualquer informação relativo à forma atual dos elementos particulares, e foram selecionadas somente

para facilidade de reconhecimento nos desenhos.

Figura 1A é uma vista frontal, de topo de um sistema de liberação transdérmica de acordo com uma modalidade ilustrada.

5 Figura 1 B é uma vista plana, de topo de um sistema de liberação transdérmica de acordo com uma modalidade ilustrada.

Figura 2A é um diagrama esquemático do dispositivo de liberação transdérmica das Figuras 1A e 1B compreendendo uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra eletrodo de acordo com uma modalidade ilustrada.

10 Figura 2B é um diagrama esquemático do dispositivo de liberação transdérmica da Figura 2A posicionado em uma interface biológica, com um forro de liberação externa opcional removido para expor o agente ativo, de acordo com outra modalidade ilustrada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

15 Na seguinte descrição, certos detalhes específicos são incluídos para fornecer uma compreensão completa de várias modalidades descritas. Alguém versado na técnica relevante, porém, reconhecerá que modalidades podem ser praticadas sem um ou mais destes detalhes específicos, ou com outros métodos, componentes, materiais, etc. Em outros exemplos, estruturas bem conhecidas associadas com dispositivos eletricamente energizados, incluindo, porém não limitado a, reguladores de voltagem e/ou corrente, não foram mostradas ou descritas para evitar desnecessariamente obscurecer descrições das
20 modalidades em detalhes.

A menos que o contexto requeira de outro modo, ao longo da especificação e reivindicações que seguem, a palavra "compreender" e variações desta, tal como, "compreende" e "compreendendo" serão interpretadas em um sentido aberto, inclusivo que é como "incluindo, porém não limitado a".

25 Referência ao longo desta especificação a "uma modalidade", ou "uma modalidade, ou "em outra modalidade" significa que um aspecto referente particular, estrutura, ou característica descrita com relação à modalidade são incluídos em pelo menos uma modalidade. Desse modo, o aparecimento das frases "em uma modalidade", ou "em uma modalidade", ou "em outra modalidade" em vários lugares ao longo desta especificação não
30 está necessariamente todas se referindo à mesma modalidade. Além disso, os aspectos, estruturas, ou características particulares podem ser combinados de qualquer maneira adequada em uma ou mais modalidades.

Deveria ser notado que, como usado nesta especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", e "o", "a" incluem referências plurais a menos
35 que o teor dite claramente o contrário. Por exemplo, desse modo referência a um dispositivo de liberação transdérmica incluindo "um elemento de eletrodo" inclui um único elemento de eletrodo, ou dois ou mais elementos de eletrodo. Também deveria ser notado que o termo

"ou" geralmente é empregado em seu sentido incluindo "e/ou" a menos que o teor dite claramente o contrário.

Como usado aqui, o termo "membrana" significa um limite, camada, barreira, ou material que pode ou não ser permeável. O termo "membrana" pode se referir também a uma interface. A menos que especificado de outro modo, as membranas podem tomar a forma de um sólido, um líquido ou um gel, e podem ou não ter uma estrutura não reticulada, de treliça distinta, ou estrutura reticulada. As membranas podem compreender polímeros dendríticos ou arborols ou géis ou matrizes montadas destes, como também descrito em outro lugar aqui.

Como usado aqui, o termo "membrana seletiva de íon" significa uma membrana que é substancialmente seletiva a íons, passando certos íons ao mesmo tempo em que bloqueando a passagem de outros íons. Uma membrana seletiva de íon, por exemplo, pode tomar a forma de uma membrana seletiva de carga, ou pode tomar a forma de uma membrana semipermeável.

Como usado aqui, o termo "membrana seletiva de carga" significa uma membrana que substancialmente passa e/ou substancialmente bloqueia íons com base principalmente na polaridade ou carga carregada pelo íon. As membranas seletivas de carga são tipicamente referidas como membranas de troca de íons, e estes termos são usados alternadamente aqui e nas reivindicações. As membranas de troca de íons ou seletivas de carga podem tomar a forma de uma membrana de troca de cátion, uma membrana de troca de ânion, e/ou uma membrana bipolar. Uma membrana de troca de cátion substancialmente permite a passagem de cátions e substancialmente bloqueia os ânions. Os exemplos de membranas de troca de cátion comercialmente disponíveis incluem aqueles disponíveis sob os designadores NEOSEPTA, CM-1, CM-2, CMX, CMS, e CMB de Tokuyama Co., Ltd. Reciprocamente, uma membrana de troca de ânion substancialmente permite a passagem de ânions e substancialmente bloqueia os cátions. Os exemplos de membranas de troca de ânion comercialmente disponíveis incluem aqueles disponíveis sob os designadores NEOSEPTA, SER-1, SER-3, AMX, AHA, ACH1 e ACS, também de Tokuyama Co., Ltd.

Como usado aqui, o termo "membrana bipolar" significa uma membrana que é seletiva para duas cargas ou polaridades iguais. A menos que especificado de outro modo, uma membrana bipolar pode tomar a forma de uma estrutura de membrana unitária, uma estrutura de membrana múltipla, ou um laminado. A estrutura de membrana unitária pode incluir uma primeira porção incluindo materiais ou grupos de troca de íons de cátion e uma segunda porção oposta à primeira porção, incluindo materiais ou grupos de troca de íons de ânion. A estrutura de membrana múltipla (por exemplo, estrutura de duas películas) pode incluir uma membrana de troca de cátion laminada ou de outro modo acoplada a uma membrana de troca de ânion. As membranas de troca de cátion e ânion inicialmente

começam como estruturas distintas, e podem ou não reter sua distinção na estrutura da membrana bipolar resultante.

Como usado aqui, o termo "membrana semi-permeável" significa uma membrana que é substancialmente seletiva com base em um tamanho ou peso molecular do íon.

5 Desse modo, uma membrana semi-permeável substancialmente passa íons de um primeiro tamanho ou peso molecular, ao mesmo tempo em que substancialmente bloqueando a passagem de íons de um segundo tamanho ou peso molecular, maior do que o primeiro tamanho ou peso molecular. Em algumas modalidades, uma membrana semi-permeável pode permitir a passagem de algumas moléculas a uma primeira taxa, e algumas outras
10 moléculas a uma segunda taxa diferente da primeira. Em ainda outras modalidades, a "membrana semi-permeável" pode tomar a forma de uma membrana seletivamente permeável que permite que somente certas moléculas seletivas a atravessem.

Como usado aqui, o termo "membrana porosa" significa uma membrana que não é substancialmente seletiva com respeito aos íons em questão. Por exemplo, uma membrana
15 porosa é uma que não é substancialmente seletiva com base em polaridade, e não substancialmente seletiva com base no tamanho ou peso molecular de um elemento ou composto objeto.

Como usado aqui, o termo "matriz de gel" significa um tipo de reservatório, que toma a forma de uma rede tridimensional, uma suspensão coloidal de um líquido em um
20 sólido, um semi-sólido, um gel reticulado, um gel não reticulado, um estado tipo geléia, e similares. Em algumas modalidades, a matriz de gel pode resultar de uma rede tridimensional de macromoléculas emaranhadas (por exemplo, micelas cilíndricas). Em algumas modalidades, uma matriz de gel pode incluir hidrogéis, organogéis, e similares. Os hidrogéis se referem às redes tridimensionais de, por exemplo, polímeros hidrofílicos
25 reticulados na forma de um gel e substancialmente composto de água. Os hidrogéis podem ter uma carga positiva líquida ou negativa líquida, ou podem ser neutros.

Em certas modalidades, a matriz de gel compreende polímeros dendríticos. Os polímeros dendríticos, também chamados dendrímeros ou polímeros hiper-ramificados, têm estruturas bem definidas. Os dendrímeros são estruturas altamente ramificadas, tipicamente
30 monodispersas, tendo tamanho e forma consistentes. Estas moléculas de polímero ramificadas foram primeiro descritas no começo dos anos 80. D. A. Tomalia e seus colegas identificaram suas estruturas de 'meteoro' como dendrímeros (*Polymer J.* 17:117-132, 1985). G.R. Newkome e seus colegas de trabalho identificaram suas 'moléculas de cascata' como arborols (*J. Org. Chem.* 50:2003-2006, 1985). Os polímeros dendríticos geralmente são
35 preparados através de procedimentos sintéticos divergentes ou convergentes. Em muitas modalidades, dendrímeros consistem em três componentes estruturais principais: núcleo, ramificações, e grupos de terminações. Em certas modalidades, os dendrímeros são

descritos como tendo uma estrutura tipo estrela ou meteoro, onde a ramificação ocorre de um núcleo central.

Os dendrímeros são sintetizados em uma seqüência iterativa de reações, nas quais cada interação adicional leva a um dendrímero de geração mais elevada. A síntese de dendrímeros é um exemplo de síntese hierárquica controlada, cada etapa levando a uma nova geração e aumentando (por exemplo, dobrando) o número de grupos de terminações. O processo sintético permite controlar tamanho, composição e número de grupos de terminações relativamente facilmente e eficazmente. A síntese pode ser realizada de uma maneira divergente ou convergente. Ambos os procedimentos sintéticos estão com base na repetição de uma seqüência de reações, com cada seqüência criando uma nova geração de dendrímero. A síntese divergente, primeiro usada por F., Vogtle e colegas de trabalho, é com base na ligação sucessiva de unidades de ramificação a uma molécula núcleo. Cada nova reação re-interativa é caracterizada pela geração de um número exponencialmente crescente de grupos funcionais na periferia do dendrímero. A síntese convergente, primeiro usada por J.M.J. Frechet e colegas de trabalho para a síntese de dendrímeros de éter de poli(arila), é com base na síntese de fragmentos dendrimeróicos, seguido por adição subsequente destes fragmentos ao núcleo. Ambos os procedimentos sintéticos levam a estrutura dendrimeróica nas quais porções de ramificação abrangem um ponto de foco central.

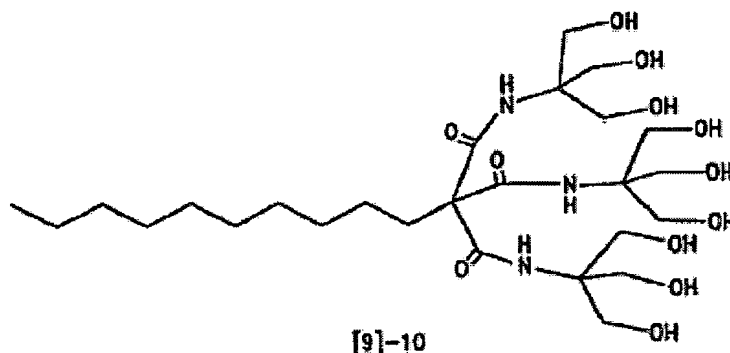
Em certas modalidades, os polímeros dendríticos podem se auto-organizar ou auto-montar em certas formas, por exemplo, hidrogéis ou matrizes de gel. Em certas tais modalidades, o polímero dendrítico pode ser anfifílico, compreendendo regiões hidrofóbicas (temente a água) e hidrofílica (afinidade com água). Em um solvente, tais moléculas anfifílicas orientam seu domínio tendo a afinidade mais elevada pelo solvente para aquele solvente, ao mesmo tempo em que a outra porção da molécula é orientada para evitar contato com o solvente. Em certas modalidades, a auto-montagem espontânea pode desse modo ocorrer em virtude de uma parte da molécula de polímero que é repelida pelo meio circunvizinho e outra parte da molécula sendo ligada por ela. Em certas modalidades, por exemplo, o solvente pode ser um solvente aquoso. Em tais modalidades, os polímeros dendríticos anfifílico podem se auto-organizar ou auto-montar com as regiões hidrofóbicas sendo direcionadas e associando com um outro e as regiões hidrofílicas sendo direcionada externamente para e associando com o solvente aquoso.

Em certas modalidades, os polímeros dendríticos podem ser moléculas anfifílicas em forma de haltere (forma de bola). Tais polímeros, chamados arborols, foram primeiro descritos e sintetizados por G. R. Newkome e colegas de trabalho (*J. Org. Chem.* 50:2003-2006, 1985; *J. Chem. Soc. - Chem. Commun.* 752-753, 1986).

Em certas modalidades, arborols são dendrímeros de molécula pequena que

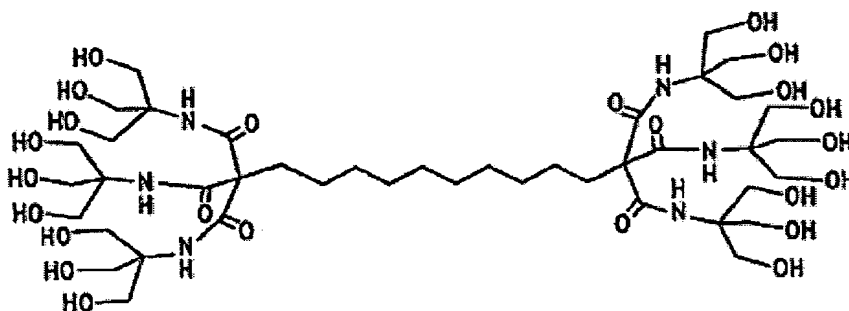
podem se auto-montar para formar hidrogéis. Em certas outras modalidades, arborols podem formar fibras. Em certas modalidades, arborols podem ser, porém não estão limitados a, uni-direcionais, bi-direcionais, ou tri-direcionais. Em pelo menos uma modalidade, os arborols uni-direcionais compreendem uma região de terminação hidrofílica e uma região de terminação hidrofóbica. Em pelo menos uma outra modalidade, arborols bi-direcionais compreendem duas regiões de terminação hidrofílica, conectadas por uma região hidrofóbica. Em pelo menos uma modalidade adicional, arborols tri-direcionais compreendem três regiões de terminação hidrofílica conectadas por uma região de núcleo central hidrofóbica.

Em certas modalidades, arborols uni-direcionais podem incluir, porém não estão limitados a, [9]-6, [9]-8, ou [9]-10 arborols. Estes se referem aos arborols em que uma região de terminação hidrofílica compreende 9 grupos hidroxila e uma região de terminação hidrofóbica compreende uma cadeia de alquila linear de 6-, 8-, ou 10-carbonos. Em uma modalidade, um arborol uni-direcional [9]-10 pode ser representado como segue:



Em pelo menos uma modalidade, arborols uni-direcionais podem se auto-montar para formar fibras quando colocados em uma mistura de solventes orgânicos polares e água, por exemplo, metanol e água.

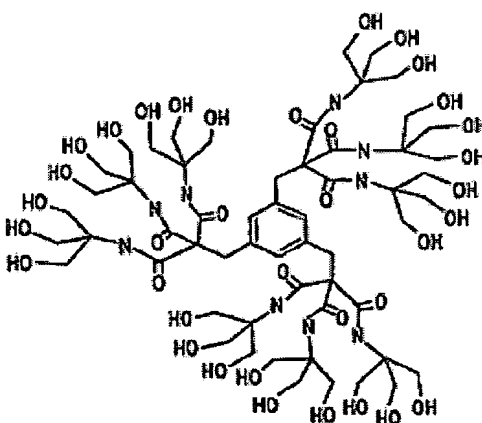
Em certas modalidades, arborols bi-direcionais podem ser identificados como arborol [m]-n-[m] s em que m indica o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n representa o número de carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica. Em certos aspectos, os grupos polares podem ser grupos hidroxila. Em pelo menos alguns aspectos, m pode variar entre 6 e 9, e n entre 7 e 13. Em certas tais modalidades, arborols bi-direcionais podem incluir, porém não estão limitados a, estruturas identificadas como [9]-n-[9], que representam arborols nos quais uma cadeia de alquila linear de n carbonos conecta duas regiões de terminação hidrofílica cada tendo 9 grupos hidroxila. Em certas tais modalidades, n pode variar entre 10 e 13. Em uma modalidade, um arborol bi-direcional [9]-10-[9] pode ser representado como segue:



[9]-10-[9]

Em certas modalidades, tais arborols bi-dimensionais podem se auto-montar para formar géis aquosos termicamente reversíveis, em que os arborols podem dissolver em água morna e se associar ao esfriar para formar um gel que compreende estruturas fibrilares estendidas e também compreendendo poros e/ou cavidades. Em uma modalidade, por exemplo, um gel pode se formar através de auto-montagem de arborols bi-direcionais [9]-10-[9] de uma solução aquosa diluída (0,1%). Em certas modalidades, a extensão de auto-montagem de arborols bi-direcionais para formar um gel pode ser controlada quando necessário por adição de arborols uni-direcionais para inibir a extensão de auto-associação dos arborols bi-direcionais. Em uma modalidade, um arborol uni-direcional [9]-6 pode ser adicionados a uma solução de arborol bi-direcional [9]-10-[9] para limitar associação do arborol [9]-10-[9] e controlar a extensão do gel formado.

Em certas modalidades, arborols tri-direcional podem incluir, porém não estão limitados a, arborols em que as regiões de terminação ramificada hidrofílica se estendem de uma estrutura de anel de carbono aromático ou alifático cíclico. Em uma modalidade, um arborol de benzeno[9³] pode ser representado como segue:

Benzeno [9³]

Em certas modalidades, arborols uni-direcionais e bi-direcionais podem ser preparados por um procedimento de amidação por substituição nucleofílica de duas etapas. Em certas tais modalidades, os ésteres podem ser preparados pela reação do bromoalcano apropriado com NaC(CO₂Et)₃ em dimetilformamida seca a 90°C durante a noite.

Em certas modalidades, arborols uni-dimensionais podem ser preparados adicionando um bromoalcano apropriado a uma solução agitada de $\text{NaC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$ em dimetilformamida a 90°C . Depois de reação durante 12 horas, a solução é esfriada e tolueno é adicionado. A solução é lavada com NaHCO_3 saturado, secada em MgSO_4 anidro, concentrada em vácuo, e então secada sob vácuo elevado em um forno a 40°C durante a noite para produzir o éster de alcanooxacarboxilato de trietila. O éster e tris-hidroxi metilaminometano são então dissolvidos em Me_2SO_4 e agitado durante 4-5 dias a temperatura ambiente em K_2CO_3 extra anidro. A mistura é então filtrada, derramada em água para precipitar o produto, centrifugada, lavada duas vezes com água, e secada sob vácuo elevado em um forno a 40°C durante a noite para produzir o arborol uni-direcional.

Em certas modalidades, arborols bi-dimensionais podem ser preparados adicionando-se um bromoalcano apropriado a uma solução agitada de $\text{NaC}(\text{CO}_2\text{Et})_3$ em DMF a 90°C . Após a reação durante 12 horas, a solução é esfriada e tolueno é adicionado. A solução é lavada com NaHCO_3 saturado, secado em MgSO_4 anidro, concentrado em vácuo, e então secado sob vácuo elevado em um forno a 40°C durante a noite para produzir o éster de alcanooxacarboxilato de hexaetila. O éster e tris-hidroxi metilaminometano são então dissolvidos em Me_2SO_4 e agitados durante 4-5 dias em temperatura ambiente em K_2CO_3 extra anidro. A mistura é então filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo de gel é dissolvido em água, e o produto sólido é precipitado por adição lenta de acetona. O produto é secado sob vácuo elevado em um forno a 40°C durante a noite para produzir o arborol bi-direcional.

Em certas modalidades, os dendrímeros podem ser dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM), tendo aminas terciárias como pontos de ramificação, como descrito por Tomalia, D.A. e outros (*Polymer J.* 17:117-132, 1985; *Angew. Chem., Int. Ed.* 29:138-175, 1990). Em algumas modalidades, dendrímeros de PAMAM podem ser sintetizados através de métodos divergentes, começando com amônia ou etilenodiamina como o reagente iniciador de núcleo. Em certas tais modalidades, os dendrímeros de PAMAM são construídos por uma seqüência de interativa de reações que consistem em (a) uma adição de Michael dupla de acrilato de metila a um grupo amino primário seguido por (b) amidação do intermediário de carbometóxi resultante com um excesso grande de etilenodiamina.

Em certas modalidades, dendrímeros podem ser dendrímeros de imina de polipropileno (PPI). Em algumas modalidades, dendrímeros de PPI podem ser sintetizados por métodos divergentes, a partir de 1,4-diaminobutano. Em certas tais modalidades, os dendrímeros de PPI são construídos por uma seqüência iterativa de reações que consistem em (a) uma adição de Michael dupla de acrilonitrila aos grupos aminos primários do 1,4-diaminobutano, seguido por (b) hidrogenação sob pressão na presença de cobalto de

Raney.

Em certas modalidades, os dendrímeros de poliéter aromáticos e dendrímeros de fenilacetileno podem ser preparados através de métodos sintéticos convergentes.

Formas estruturais que compreendem dendrímeros incluem, porém não estão limitados a, géis, películas, membranas, e revestimentos. Em certas modalidades, em virtude da química dendrimeróica, as estruturas têm poros ou cavidades. O caráter físicoquímico das superfícies destes poros ou cavidades pode ser controlado por seleção da natureza química dos componentes dos quais os dendrímeros são sintetizados. Em certas modalidades, os grupos de terminação dos dendrímeros compreendem grupos hidroxila. Em outras modalidades, os grupos de terminação podem também compreender grupos de troca de ânion. Em ainda outras modalidades, os grupos de terminação podem compreender grupos de troca de cátion. A matriz contendo dendrímero pode desse modo incluir não somente poros ou cavidades para armazenar e servir como passagens para movimento de solutos iônicos ou não iônicos, incluindo os agentes ativos, porém também pode servir como um meio de troca de íon para uso como descrito em outro lugar aqui. Em certas modalidades, os grupos de troca de íon dentro dos poros ou cavidades podem servir como sítios de ligação para agentes ativos ou outros materiais a serem liberados iontoforeticamente a uma interface biológica.

Em certas modalidades, os polímeros dendríticos ou arborols podem ser vantajosamente empregados na fabricação e uso de sistemas e dispositivos de liberação transdérmica, incluindo sistemas e dispositivos iontoforéticos. Em certas modalidades, por exemplo, uma matriz formada de polímeros dendríticos ou arborols, pode formar um reservatório ou estrutura de membrana dentro de um sistema ou dispositivo transdérmico. Em certas modalidades, uma matriz desse modo formada pode compreender um agente ativo e/ou uma composição de eletrólito. Em certas modalidades, os arborols ou polímeros dendríticos de auto-associação ou auto-montagem podem ser empregados particularmente vantajosamente na fabricação e uso de dispositivos de liberação transdérmica, incluindo sistemas e dispositivos iontoforético.

Os polímeros dendríticos e arborols também são descritos nas Patentes U.S. Nos. 4.289.872; 4.410.688; 4.507.466; 4.558.120; 4.568.737; 4.587.329; 4.690.985; 4.737.550; 4.857.599; 5.041.516; 5.136.096; 5.154.853; 5.206.410; 5.210.309; 5.338.532; 5.376.690; 5.393.795; 5.422.379; 5.516.810; 5.527.524; 5.585.457; 5.631.329; 5.650.101; 5.703.271; 5.714.166; 5.731.095; 5.773.527; 5.773.551; 5.863.919; 5.886.126; 5.886.127; 5.919.442; 6.043.336; 6.130.209; 6.177.414; 6.228.978; 6.300.424; 6.312.679; 6.399.717; 6.566.409; 6.632.889; 6.635.720; 6.664.315; 6.995.234; 7.005.124; 7.078.461; e 7.183.426; todas das quais estão aqui incorporadas em sua totalidade. Outra descrição e discussão de polímeros dendríticos e arborols podem ser encontradas em Newkome, G., R., e outros (1986) *J.*

Chem. Soc, Chem. Commun. 752-753; Newkome, G.R., e outros (1986) *J. Amer. Chem. Soc.* 108, 849-850; Newkome, G.R., e Baker, G.R. (1986) *Org. Prep. Proc. Intl.* 18, 117; Newkome, G.R., e outros (1990) *J. Amer. Chem. Soc.* 112, 8458-8465; Newkome, G.R., e outros (1996) *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* 2737-2738; Deb, S.K., e outros (1997) *J. Amer. Chem. Soc.* 119, 9079-9080; Yu1 K.H., e outros (1997) *J. Polymer Sci. Part B, Polymer Physics* 35, 2787-2793; Newkome, G.R., e outros (1998) *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 307-310; Newkome, G., R., e outros (1998) *Des. Monom. Polym.* 1, 3 - 14; Newkome, G.R., e outros (1999) *Angew. Chem. Int. Ed.* 38, 3717-3721; Newkome, G.R., etal. (1999) *Biotech. Bioeng. (Combinatorial Chemistry)* 61, 243-253; e Klajnert, B., e Bryszewska, M., (2001) *Acta Biochim. Polonica* 48, 199-208.

Como usado aqui, o termo "reservatório" significa qualquer forma ou mecanismo para reter um elemento, composto, composição farmacêutica, agente ativo, agente diagnóstico, e similares, em um estado líquido, estatal sólido, estado gasoso, estado misturado e/ou estado transitório. Por exemplo, a menos que especificado de outro modo, um reservatório pode incluir uma ou mais cavidades formadas por uma estrutura, e pode incluir uma ou mais membranas de troca de íons, membranas semipermeáveis, membranas porosas e/ou géis se tais são capazes de pelo menos temporariamente reter um elemento ou composto. Os reservatórios podem compreender polímeros dendríticos ou arborols ou géis ou matrizes montadas destes, como também descrito em outro lugar aqui. Tipicamente, um reservatório serve para reter um agente biologicamente ativo antes da descarga de tal agente através de força e/ou corrente eletromotiva na interface biológica. Um reservatório também pode reter uma solução de eletrólito.

Como usado aqui, o termo "agente ativo" se refere a um composto, molécula, ou tratamento que obtém uma resposta biológica de qualquer hospedeiros, animal, vertebrado, ou invertebrado, incluindo, por exemplo, peixes, mamíferos, anfíbios, répteis, pássaros, e humanos. Os exemplos de agentes ativos incluem agentes terapêuticos, agentes farmacêuticos, farmacêuticos (por exemplo, um fármaco, um composto terapêutico, sais farmacêuticos, e similares), não farmacêuticos (por exemplo, uma substância cosmética, e similares), agente diagnóstico, uma vacina, agente imunológico, um analgésico ou anestésico local ou geral, um antígeno, uma proteína ou peptídeo, tal como insulina, agente quimioterapêutico, e um agente antitumor.

Em algumas modalidades, o termo "agente ativo" se refere ao agente ativo como também aos seus sais farmacologicamente ativos, sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-fármacos, metabólitos, análogos, e similares. Em algumas modalidades adicionais, o agente ativo inclui pelo menos um fármaco terapêutico iônico, catiônico, ionizável e/ou neutro, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Em ainda outras modalidades, o agente ativo pode incluir um ou mais "agentes ativos catiônicos" que são positivamente carregados e/ou

são capazes de formar cargas positivas em meio aquoso. Por exemplo, muitos agentes biologicamente ativos têm grupos funcionais que são facilmente conversíveis para um íon positivo ou podem dissociar em um íon positivamente carregado e um contra íon em um meio aquoso. Por exemplo, um agente ativo que tem um grupo amino pode tipicamente
5 tomar a forma de um sal de amônio em estado sólido e pode dissociar em um íon de amônio livre (NH_4^+) em um meio aquoso de pH apropriado. Outros agentes ativos podem ter grupos funcionais que são facilmente conversíveis para um íon negativo ou podem dissociar em um íon negativamente carregado e um contra íon em um meio aquoso. Ainda outros agentes ativos podem ser polarizados ou polarizáveis, isto é, exibindo uma polaridade em uma
10 porção relativa à outra porção.

O termo "agente ativo" também pode se referir aos agentes, moléculas, ou compostos eletricamente neutros capazes de ser liberado por fluxo eletro-osmótico. Os agentes eletricamente neutros são tipicamente carregados pelo fluxo de, por exemplo, um solvente durante eletroforese. A seleção dos agentes ativos adequados está então dentro do
15 conhecimento de alguém versado na técnica relevante.

Em algumas modalidades, um ou mais agentes ativos podem ser selecionados de analgésicos, anestésicos, vacinas anestésicas, antibióticos, adjuvantes, adjuvantes imunológicos, imunógenos, tolerógenos, alergênicos, agonistas receptores tipo dobre de sino, antagonistas receptores tipo dobre de sino, imuno-adjuvantes, imuno-moduladores, agentes
20 de imuno-resposta, imuno-estimuladores, imuno-estimuladores específicos, imuno-estimuladores não específicos, e imunossuppressores, ou combinações destes.

Os exemplos não limitantes de tais agentes ativos incluem lidocaína, articaína, e outros da classe de -caína; morfina, hidromorfona, fentanila, oxycodona, hidrocodona, buprenorfina, metadona, e agonistas opióide similares; succinato de sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano de HCl, benzoato de rizatriptano, malato de almotriptano, succinato de frovatriptano e outros agonistas de subtipo de receptor 1 de 5-hidroxitriptamina; *resiquimod*, *imiqidmod*, e agonistas e antagonistas TLR 7 e TLR 8 semelhante; domperidona, cloridrato de granisetrona, ondansetrona e outros tais fármacos anti-eméticos; tartarato de zolpidem e agentes de indução de sono semelhantes; L-DOPA e outros
25 medicamentos anti-Parkinson; aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, e ziprasidona, como também outro neuroléptico; fármaco para diabetes tal como exenatida; como também peptídeos e proteínas para tratamento de obesidade e outras enfermidades.

Os exemplos não limitantes de agentes ativos também incluem ambucaína, ametocaína, p-aminobenzoato de isobutila, amolanona, amoxecaína, amiloocaína, aptocaína, azacaína, bencaína, benoxinato, benzocaína, N,N-dimetilalanilbenzocaína, N,N-dimetilglicilbenzocaína, glicilbenzocaína, antagonistas beta-adrenoceptor betoxicaína, bumeocaína, bupivicaína, levobupivicaína, butacaína, butamben, butanilcaína, butetamina,
35

butoxicaína, metabutoxicaína, carbizocaína, carticaína, centbucridina, cepacaína, cetacaína, cloroprocaína, cocaetileno, cocaína, pseudococaína, ciclometacaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperodona, diclonina, ecognina, ecogonidina, aminobenzoato de etila, etidocaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, heptacaína, hexacaína, hexocaína, 5 hexilcaína, cetocaína, leucinocaína, levoadrol, lignocaína, lotucaína, marcaína, mepivacaína, metacaína, cloreto de metila, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, parentoxicaína, pentacaína, fenacina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, policaína, prilocaína, pramoxina, procaína (NOVOCAINE®), hidroxiprocaína, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pirrocaína, quatacaína, rinocaína, 10 risocaína, rodocaína, ropivacaína, álcool de salicila, tetracaína, hidroxitetraquina, tolicaína, trapencaína, tricaína, tropacocaína, trimecaína, zolamina, um sal farmacêuticamente aceitável deste, e misturas destes.

Como usado aqui, o termo "paciente" geralmente se refere a qualquer hospedeiro, animal, vertebrado, ou invertebrado, e inclui peixe, mamíferos, anfíbios, répteis, pássaros, e 15 particularmente os humanos.

Como usado aqui, o termo "agonista" se refere a um composto que pode se combinar com um receptor (por exemplo, um receptor de opióide, receptor tipo dobre de sino, e similares) para produzir uma resposta celular. Um agonista pode ser um ligando que diretamente se liga ao receptor. Alternativamente, um agonista pode se combinar com um 20 receptor indiretamente formando um complexo com outra molécula que diretamente liga o receptor, ou de outro modo resulta na modificação de um composto de forma que ele diretamente se ligue ao receptor.

Como usado aqui, o termo "antagonista" se refere a um composto que pode se combinar com um receptor (por exemplo, um receptor de opióide, um receptor tipo dobre de 25 sino, e similares) para inibir uma resposta celular. Um antagonista pode ser um ligando que diretamente se liga ao receptor. Alternativamente, um antagonista pode combinar com um receptor indiretamente formando-se um complexo com outra molécula que diretamente se liga ao receptor, ou de outro modo resulta na modificação de um composto de forma que ele diretamente se ligue ao receptor.

Como usado aqui, o termo "quantidade efetiva" ou "quantidade terapêuticamente 30 efetiva" inclui uma quantidade efetiva em dosagens e durante períodos de tempo necessário, para obter o resultado desejado. A quantidade efetiva de uma composição que contém um agente farmacêutico pode variar de acordo com fatores tais como o estado de doença, idade, gênero, e peso do paciente.

Como usado aqui, o termo "analgésico" se refere a um agente que diminui, alivia, 35 reduz, alivia, ou extingue uma sensação neural em uma área do corpo de um paciente. Em algumas modalidades, a sensação neural se refere a doer, em outros aspectos a sensação

neural se refere a desconforto, coceira, queimação, irritação, picada, "formigamento", tensão, flutuações de temperatura (tal como febre), inflamação, dor, ou outras sensações neurais.

5 Como usado aqui, o termo "anestésico" se refere a um agente que produz uma perda reversível de sensação em uma área do corpo de um paciente. Em algumas modalidades, é considerado que o anestésico seja um "anestésico local" pelo fato de que produz uma perda de sensação somente em uma área particular do corpo de um paciente.

10 Como um versado na técnica relevante reconheceria, alguns agentes podem agir como um analgésico e um anestésico, dependendo das circunstâncias e outras variáveis que incluem, porém não estão limitadas à dosagem, método de liberação, condição médica ou tratamento, e a composição genética de um paciente individual. Adicionalmente, os agentes que são tipicamente usados para outros propósitos podem possuir propriedades estabilizantes de membrana ou anestésicas locais sob certas circunstâncias ou sob condições particulares.

15 Como usado aqui, o termo "imunógeno" se refere a qualquer agente que obtém uma resposta imune. Os exemplos de um imunógeno incluem, porém, não estão limitados a peptídeos, proteínas, lipídios, oligonucleotídeos (RNA, DNA, etc.), substâncias químicas, ou outros agentes naturais ou sintéticos (incluindo modificados).

20 Como usado aqui, o termo "alergênio" se refere a qualquer agente que obtém uma resposta alérgica. Alguns exemplos de alergênios incluem, porém não estão limitados a substâncias químicas e plantas, fármacos (tal como antibióticos, soros), comidas (tal como leite, trigo, ovos, etc), bactérias, vírus, outros parasitas, inalantes (pó, pólen, perfume, fumo), e/ou os agentes físicos (calor, luz, fricção, radiação). Como usado aqui, um alergênio pode ser um imunógeno.

25 Como usado aqui, o termo "adjuvante" e qualquer derivação deste se refere a um agente que modifica o efeito de outro agente ao mesmo tempo em que tendo poucos, se algum, efeitos diretos quando dado sozinho. Por exemplo, um adjuvante pode aumentar a potência ou eficácia de um farmacêutico, ou um adjuvante pode alterar ou pode afetar uma resposta imune.

30 Como usado aqui, o termo "polipeptídeo" abrange cadeias de aminoácido de qualquer comprimento, incluindo proteínas de tamanho natural, em que os aminoácidos são unidos através de ligações de peptídeo covalente.

35 Como usado aqui, o termo "opióide" geralmente se refere a qualquer agente que se liga a e/ou interage com receptores de opióide. Entre as classes de opióide, os exemplos incluem peptídeos de opióide endógenos, alcalóides de ópio (por exemplo, morfina, codeína, e similares), opióides semi-sintéticos (por exemplo, heroína, oxycodona e similares), opióides sintéticos (por exemplo, buprenorfina, fentanila, morfina, derivado de

benzomorfanos, e similares), como também opióides que têm estruturas não relacionadas com os alcalóides de ópio (por exemplo, petidina, metadona, e similares).

Como usado aqui, os termos "veículo", "portador", "veículo farmacêutico", "portador farmacêutico", "veículo farmacêuticamente aceitável", ou "portador farmacêuticamente aceitável" pode ser alternadamente usado, e se refere a agentes de transporte ou carregamento, diluição ou encapsulação, sólidos ou líquidos farmacêuticamente aceitáveis, que normalmente são empregados na indústria farmacêutica para fazer composições farmacêuticas. Os exemplos de veículos incluem qualquer líquido, gel, pomada, creme, solvente, diluente, base de unguento fluida, vesícula, lipossoma, niosoma, etossomas, transfersoma, virossoma, vesícula de tensoativo não iônico, vesícula de tensoativo de fosfolípido, micela, e similares, que seja adequado para uso contatando um paciente.

Em algumas modalidades, o veículo farmacêutico pode se referir a uma composição que inclui e/ou libera um agente farmacologicamente ativo, porém é geralmente considerado ser de outro modo farmacologicamente inativo. Em algumas outras modalidades, o veículo farmacêutico pode ter algum efeito terapêutico quando aplicado a um sítio tal como uma membrana mucosa ou pele, fornecendo-se, por exemplo, proteção para o sítio de aplicação de condições tal como dano, dano adicional, ou exposição a elementos. Conseqüentemente, em algumas modalidades, o veículo farmacêutico pode ser usado para proteção sem um agente farmacológico na formulação.

Como usado aqui, "junto com", e qualquer derivação deste, se refere a administração de um agente ativo, veículo, portador, e similares, simultaneamente com, antes de, ou subsequente a administração de um agente ativo adicional, veículo, portador, e similares.

Os tópicos fornecidos aqui são para conveniência somente e não interpretam o escopo ou significado das modalidades.

Figuras 1A e 1B mostram um sistema de liberação transdérmica 10 exemplar para liberar um ou os mais agentes ativos a um paciente. O sistema de liberação transdérmica 10 inclui um dispositivo de liberação transdérmica 8, incluindo montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14, respectivamente, e uma fonte de energia 16. Em algumas modalidades, a fonte de energia 16 pode tomar a forma de uma fonte de energia portátil. A forma global do dispositivo de liberação transdérmica pode tomar qualquer de uma variedade de formas geométricas.

Em algumas modalidades, a montagem de eletrodo ativo 12 pode tomar a forma de uma montagem de eletrodo positivo, e a montagem de contra eletrodo 14 pode tomar a forma de uma montagem de eletrodo negativo. Alternativamente, a montagem de eletrodo ativo 12 pode tomar a forma de uma montagem negativa, e a montagem de contra eletrodo 14 pode tomar a forma de uma montagem de eletrodo positiva. As montagens de eletrodo

ativo e contra eletrodo são eletricamente acopláveis a fonte de energia 16 para fornecer agente ativo contido na montagem de eletrodo ativo 12, por iontoforese, para uma interface biológica 18, (por exemplo, uma porção de pele ou membrana mucosa por iontoforese, de acordo com a uma modalidade ilustrada).

5 O dispositivo de liberação transdérmica 8 pode opcionalmente incluir um reforço 19. Em algumas modalidades, o reforço 19 encaixa o dispositivo de liberação transdérmica 8. Em algumas outras modalidades, o reforço 19 fisicamente acopla o dispositivo de liberação transdérmica 8 a uma interface biológica de um paciente. Em algumas modalidades, o dispositivo de liberação transdérmica 8 é configurado para fornecer liberação transdérmica
10 de um ou mais agentes ativos terapêuticos a uma interface biológica de um paciente.

Como mostrado nas Figuras 2A e 2B, a montagem de eletrodo ativo 12 pode compreender também, de um interior 20 para um exterior 22 da montagem de eletrodo ativo 12: um elemento de eletrodo ativo 24, um reservatório de eletrólito 26 que armazena um eletrólito 28, uma membrana seletiva de íon interno 30, um ou mais reservatórios de agente
15 ativo interno 34 (que pode compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montadas neles, como também descrito aqui em outro lugar), armazenando um ou mais agentes ativos 36, uma membrana seletiva de íon externo opcional 38 que opcionalmente esconde os agentes ativos adicionais 40, e um outro agente ativo opcional 42 carregado por uma superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38. Cada um
20 dos elementos ou estruturas anteriores será discutido em detalhes abaixo.

A montagem de eletrodo ativo 12 pode compreender um revestimento de selagem interno opcional (não mostrado) entre duas camadas da montagem de eletrodo ativo 12, por exemplo, entre a membrana seletiva de íon interna 30 e o reservatório de agente ativo interno 34. O revestimento de selagem interno, se presente, seria removido antes da
25 aplicação do dispositivo iontoforético à interface biológica 18. A montagem de eletrodo ativo 12 pode também compreender um revestimento de liberação externa opcional 46.

Em algumas modalidades, o um ou mais reservatórios de agente ativo 34 são carregáveis com um veículo e/ou composição farmacêutica para transportar, liberar, encapsular, e/ou carregar o um ou mais agentes ativos 36, 40, 42. Em algumas
30 modalidades, o veículo e/ou de composição farmacêutica pode compreender um dendrímero ou arborol, como descrito em outro lugar aqui. Em algumas modalidades, em que o veículo e/ou composição farmacêutica compreende um dendrímero, o dendrímero pode ser de auto-montagem. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui um ou mais agentes ativos terapeuticamente efetivos 36, 40, 42.

35 O elemento de eletrodo ativo 24 é eletricamente acoplável por um primeiro pólo 16a a fonte de energia 16 e é posicionado na montagem de eletrodo ativo 12 para aplicar uma força eletromotiva para transportar os agentes ativos 36, 40, 42 por vários outros

componentes da montagem de eletrodo ativo 12. Em uso ordinário, a magnitude da força eletromotiva aplicada é geralmente aquela exigida para liberar o um ou mais agentes ativos de acordo com um protocolo de dosagem terapeuticamente efetivo. Em algumas modalidades, a magnitude é selecionada tal que encontre ou exceda o potencial eletroquímico operacional de uso ordinário do sistema de liberação transdérmica 10. O elemento de eletrodo ativo 24 é operável para fornecer uma força eletromotiva para direcionar uma composição farmacêutica que compreende um ou mais agentes ativos 36, 40, 42 do um ou mais reservatórios de agente ativo 34 para a interface biológica 18 do paciente.

O elemento de eletrodo ativo 24 pode tomar uma variedade de formas. Em uma modalidade, o elemento de eletrodo ativo 24 pode vantajosamente tomar a forma de um elemento de eletrodo ativo com base em carbono. Tal pode compreender camadas múltiplas, por exemplo, uma matriz de polímero que compreende carbono e uma folha condutiva que compreendem fibra de carbono ou papel de fibra de carbono, tal como aquela descrita no Pedido de Patente de Pendência Japonês designado em comum No. 2004/317317, depositado em 29 de outubro de 2004. Os eletrodos com base em carbono são eletrodos inertes pelo fato de que eles próprios não sofrem ou participam de reações eletroquímicas. Desse modo, um eletrodo inerte distribui corrente pela oxidação ou redução de uma espécie química capaz de aceitar ou doar um elétron ao potencial aplicado ao sistema (por exemplo, gerar íons por redução ou oxidação de água). Os exemplos adicionais de eletrodos inertes incluem aço inoxidável, ouro, platina, carbono capacitivo, ou grafita.

Alternativamente, um eletrodo ativo de material condutivo sacrificatório, tal como um composto químico ou amálgama, também pode ser usado. Um eletrodo sacrificatório não causa eletrólise de água, porém seria por si mesmo oxidado ou reduzido. Tipicamente, para um ânodo um metal/sal de metal pode ser empregado. Em tal caso, o metal oxidaria para íons de metal, que seriam então precipitados como um sal insolúvel. Um exemplo de um tal ânodo inclui um eletrodo de Ag/AgCl. A reação inversa ocorre no cátodo no qual o íon de metal é reduzido e o ânion correspondente é liberado da superfície do eletrodo. O reservatório de eletrólito pode compreender um polímero dendrítico ou arborol, ou géis ou matrizes montadas destes, como também descrito em outro lugar aqui.

O reservatório de eletrólito 26 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de reter eletrólito 28, e, em algumas modalidades, pode ser até mesmo o próprio eletrólito 28, por exemplo, onde o eletrólito 28 estiver na forma de um gel, semi-sólido ou forma sólida. Por exemplo, o reservatório de eletrólito 26 pode tomar a forma de uma bolsa ou outro receptáculo, ou uma membrana com poros, cavidades ou interstícios, particularmente onde o eletrólito 28 for um líquido.

Em uma modalidade, o eletrólito 28 compreende componentes iônicos ou ionizáveis em um meio aquoso, que pode agir para conduzir corrente em direção a ou longe do elemento de eletrodo ativo. Por exemplo, os eletrólitos adequados incluem soluções aquosas de sais. Preferivelmente, o eletrólito 28 inclui sais de íons fisiológicos, tal como sódio, potássio, cloreto, e fosfato. Em algumas modalidades, o um ou mais reservatórios de eletrólito 24 incluem um eletrólito 28 que compreende pelo menos um anti-oxidante biologicamente compatível selecionado de ascorbato, fumarato, lactato, e malato, ou sais destes.

Uma vez que um potencial elétrico é aplicado, quando um elemento de eletrodo inerte esta em uso, água é eletrolizada em ambas o montagens de contra eletrodo e eletrodo ativo. Em certas modalidades, tal como quando a montagem de eletrodo ativo é um ânodo, a água é oxidada. Como resultado, o oxigênio é removido da água ao mesmo tempo em que os prótons (H^+) são produzidos. Em uma modalidade, o eletrólito 28 pode compreender um anti-oxidante também. Em algumas modalidades, o anti-oxidante é selecionado de anti-oxidantes que têm um potencial mais baixo do que aquele de, por exemplo, água. Em tais modalidades, o anti-oxidante selecionado é consumido em vez de permitir que a hidrólise de água ocorra. Em algumas modalidades adicionais, uma forma oxidada do anti-oxidante é usada no ânodo. Certos exemplos de anti-oxidantes biologicamente compatíveis incluem, porém não estão limitados a, ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), ou citrato de sódio.

Como notado acima, o eletrólito 28 pode tomar a forma de uma solução aquosa alojada dentro de um reservatório 26, ou pode tomar a forma de uma dispersão em um hidrogel ou polímero hidrofílico capaz de reter quantidade significativa de água. Por exemplo, um eletrólito adequado pode tomar a forma de uma solução de 0,5M de fumarato de dissódio: 0,5M de ácido poliacrílico: 0,15M de anti-oxidante.

A membrana seletiva de íon interna 30 geralmente está posicionada para separar o eletrólito 28 e o reservatório de agente ativo interno 34, se uma tal membrana estiver incluída dentro do dispositivo. A membrana seletiva de íon interna 30 pode tomar a forma de uma membrana seletiva de carga. Por exemplo, quando os agentes ativos 36, 40, 42 compreendem um agente ativo catiônico, o membrana seletiva de íon interna 30 pode tomar a forma de uma membrana de troca de ânion, seletivo para substancialmente passar ânions e substancialmente bloquear cátions. A membrana seletiva de íon interna 30 pode vantajosamente prevenir transferência de elementos indesejáveis ou compostos entre o eletrólito 28 e o reservatório de agente ativo interno 34. Por exemplo, a membrana seletiva de íon interna 30 pode prevenir ou pode inibir a transferência de íons de sódio (Na^+) do eletrólito 28, desse modo aumentando a taxa de transferência e/ou compatibilidade biológica do sistema de liberação transdérmica 10.

O reservatório de agente ativo interno 34 geralmente está posicionado entre a membrana seletiva de íon interna 30 e a membrana seletiva de íon externa 38. O reservatório de agente ativo interno 34 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de reter temporariamente agente ativo 36. Por exemplo, o reservatório de agente ativo interno 34 pode tomar a forma de uma bolsa ou outro receptáculo, ou uma membrana com poros, cavidades, ou interstícios, particularmente onde o agente ativo 36 for um líquido. O reservatório de agente ativo interno 34 pode também compreender uma matriz de gel (que pode compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montadas deles, como também descrito em outro lugar aqui).

Opcionalmente, uma membrana seletiva de íon externa 38 está posicionada geralmente oposta através da montagem de eletrodo ativo 12 do elemento de eletrodo ativo 24. A membrana externa 38 pode, como na modalidade ilustrada nas Figuras 2A e 2B, tomar a forma de uma membrana de troca de íons tendo poros 48 (somente um denominado nas Figuras 2A e 2B por causa de clareza de ilustração) da membrana seletiva de íon 38 incluindo material de troca de íons ou grupos 50 (somente três denominados nas Figuras 2A e 2B por causa de clareza de ilustração). Sob influência de uma força ou corrente eletromotiva, o material de troca de íons ou grupos 50 seletivamente substancialmente passa íons da mesma polaridade como agente ativo 36, 40, ao mesmo tempo em que substancialmente bloqueando íons da polaridade oposta. Desse modo, a membrana de troca de íons externa 38 é carga seletiva. Onde os agentes ativos 36, 40, 42 são um cátion (por exemplo, lidocaína), a membrana seletiva de íon externa 38 pode tomar a forma de uma membrana de troca de cátion, desse modo permitindo a passagem do agente ativo catiônico ao mesmo tempo em que bloqueando o contra fluxo dos ânions presentes na interface biológica, tal como pele.

A membrana seletiva de íon externa 38 pode opcionalmente esconder o agente ativo 40. Sem estar limitado por teoria, os grupos ou material de troca de íons 50 temporariamente retêm íons da mesma polaridade como a polaridade do agente ativo na ausência de força ou corrente eletromotiva e substancialmente libera esses íons quando substituídos com íons substitutivos de outra polaridade ou carga sob a influência de uma força ou corrente eletromotiva.

Alternativamente, a membrana seletiva de íon externa 38 pode tomar a forma de uma membrana semi-permeável ou microporosa que é seletiva por tamanho. Em algumas modalidades, uma tal membrana semi-permeável pode vantajosamente esconder o agente ativo 40, por exemplo empregando o revestimento de liberação externa liberável removível 46 para reter o agente ativo 40 até que revestimento de liberação externa 46 seja removido antes de uso.

A membrana seletiva de íon externa 38 pode ser opcionalmente pré-carregada com

o agente ativo 40 adicional, tal como fármacos ionizados ou ionizáveis ou agentes terapêuticos ou diagnósticos e/ou fármacos polarizados ou polarizáveis ou os agentes terapêuticos ou diagnósticos. Onde a membrana seletiva de íon externa 38 é uma membrana de troca de íons, uma quantidade significativa de agente ativo 40 pode ligar o grupo de troca de íons 50 nos poros, cavidades ou interstícios 48 da membrana seletiva de íon externa 38.

O agente ativo 42 que deixa de se ligar aos grupos de troca de íons do material 50 pode aderir à superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o agente ativo adicional 42. Alternativamente, ou adicionalmente, o agente ativo adicional 42 pode ser depositado positivamente em e/ou aderido a pelo menos uma porção da superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38, por exemplo, por pulverização, inundação, revestimento, eletrostaticamente depositando, deposição de vapor, e/ou de outro modo. Em algumas modalidades, o agente ativo adicional 42 pode suficientemente cobrir a superfície externa 44 e/ou ser de espessuras suficientes para formar uma camada distinta 52. Em outras modalidades, o agente ativo adicional 42 pode não ser suficiente em volume, espessura, ou cobertura como para constituir uma camada em um sentido convencional de tal termo.

O agente ativo 42 pode ser depositado em uma variedade de formas altamente concentradas tal como, por exemplo, forma sólida, forma de solução quase saturada, ou forma de gel. Se na forma sólida, uma fonte de hidratação pode ser fornecida, ou integrada na montagem de eletrodo ativo 12, ou aplicado do exterior deste exatamente antes de uso.

Em algumas modalidades, o agente ativo 36, agente ativo adicional 40, e/ou outro agente ativo 42 podem ser composições ou elementos idênticos ou semelhantes. Em outras modalidades, o agente ativo 36, agente ativo adicional 40, e/ou outro agente ativo 42 podem ser composições ou elementos diferentes um do outro. Desse modo, um primeiro tipo de agente ativo pode ser armazenado no reservatório de agente ativo interno 34, ao mesmo tempo em que um segundo tipo de agente ativo pode ser escondido na membrana seletiva de íon externa 38. Em tais modalidades, ou o primeiro tipo ou o segundo tipo de agente ativo podem ser depositados na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o agente ativo adicional 42. Alternativamente, uma mistura do primeiro e do segundo tipo de agente ativo pode ser depositada na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o agente ativo adicional 42. Como uma alternativa adicional, um terceiro tipo de composição de agente ativo ou elemento pode ser depositado na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o agente ativo adicional 42. Em outra modalidade, um primeiro tipo de agente ativo pode ser armazenado no reservatório de agente ativo interno 34 como o agente ativo 36 e escondido na membrana seletiva de íon externo 38 como o agente ativo adicional 40, ao mesmo tempo em que um

segundo tipo de agente ativo pode ser depositado na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o agente ativo adicional 42. Tipicamente, em modalidades onde um ou mais agentes ativos diferentes são empregados, os agentes ativos 36, 40, 42 todos serão de polaridade comum para prevenir os agentes ativos 36, 40, 42 de competir
5 um com outro. Outras combinações são possíveis.

Em quaisquer das modalidades acima, reservatórios ou membranas podem opcionalmente compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montados destes, como também descrito em outro lugar aqui.

O revestimento de liberação externa 46 geralmente pode estar posicionado
10 sobrejacente ou cobrindo outro agente ativo 42 carregado pela superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38. O revestimento de liberação externa 46 pode proteger o agente ativo adicional 42 e/ou a membrana seletiva de íon externa 38 durante armazenamento, antes de aplicação de uma força ou corrente eletromotiva. O revestimento de liberação externa 46 pode ser um revestimento seletivamente liberável feito de material
15 impermeável, tal como revestimentos de liberação geralmente associados com adesivos sensíveis à pressão. Note que o revestimento de liberação interno 46 é mostrado no lugar na Figura 2A e removido na Figura 2B.

Um meio de acoplamento de interface (não mostrado) pode ser empregado entre a montagem de eletrodo e a interface biológica 18. O meio de acoplamento de interface pode
20 tomar, por exemplo, a forma de um gel e/ou adesivo. O gel pode tomar a forma de, por exemplo, um gel hidratante. A seleção de um gel bioadesivo adequado está dentro do conhecimento de alguém versado na técnica relevante.

Na modalidade ilustrada nas Figuras 2A e 2B, a montagem de contra eletrodo 14 compreende, de um interior 64 para um exterior 66 da montagem de contra eletrodo 14: um
25 elemento de contra eletrodo 68, um reservatório de eletrólito 70 (que pode compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montados destes, como também descrito em outro lugar aqui) armazenando um eletrólito 72, uma membrana seletiva de íon interna 74, um reservatório de tampão opcional 76 (que pode compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montados destes, como também descrito em outro lugar
30 aqui) armazenando material de tampão 78, uma membrana seletiva de íon externa opcional 80, e um revestimento de liberação externo opcional 82. As membranas de troca de íon ou seletivas de íon podem opcionalmente compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montados destes, como também descrito em outro lugar aqui.

O elemento de contra eletrodo 68 é eletricamente acoplável por um segundo pólo
35 16b da fonte de energia 16, o segundo pólo 16b tendo uma polaridade oposta ao primeiro pólo 16a. Em uma modalidade, o elemento de contra eletrodo 68 é um eletrodo inerte. Por exemplo, o elemento de contra eletrodo 68 pode tomar a forma do elemento de eletrodo

com base em carbono descrito acima.

O reservatório de eletrólito 70 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de reter eletrólito 72, e, em algumas modalidades, pode ser até mesmo o próprio eletrólito 72, por exemplo, onde o eletrólito 72 está em uma forma de gel, forma semi-sólida ou sólida. Por exemplo, o reservatório de eletrólito 70 pode tomar a forma de uma bolsa ou outro receptáculo, ou uma membrana com poros, cavidades, ou interstícios, particularmente onde o eletrólito 72 seja um líquido.

O eletrólito 72 geralmente está posicionado entre o elemento de contra eletrodo 68 e a membrana seletiva de íon externa 80, próximo do elemento de contra eletrodo 68. Como descrito acima, o eletrólito 72 pode fornecer íons ou pode doar cargas para prevenir ou inibir a formação de bolhas de gás (por exemplo, hidrogênio ou oxigênio, dependendo da polaridade do eletrodo) no elemento de contra eletrodo 68 e pode prevenir ou pode inibir a formação de ácidos ou bases ou pode neutralizar os mesmos, o que pode realçar a eficiência e/ou reduzir o potencial para irritação da interface biológica 18.

A membrana seletiva de íon interna 74 pode estar posicionada entre o eletrólito 72 e o material de tampão 78. A membrana seletiva de íon interna 74 pode tomar a forma de uma membrana seletiva de carga, tal como a membrana de troca de íons ilustrada que substancialmente permite passagem de íons de uma primeira polaridade ou carga ao mesmo tempo em que substancialmente bloqueando a passagem de íons ou carga de uma segunda, polaridade oposta. A membrana seletiva de íon interna 74 tipicamente passará íons de polaridade ou carga oposta àqueles passados pela membrana seletiva de íon externa 80 ao mesmo tempo em que substancialmente bloqueando íons de polaridade ou carga iguais. Alternativamente, a membrana seletiva de íon interna 74 pode tomar a forma de uma membrana semi-permeável ou microporosa que é seletiva com base no tamanho.

A membrana seletiva de íon interna 74 pode prevenir transferência de elementos ou compostos indesejáveis no material de tampão 78. Por exemplo, a membrana seletiva de íon interna 74 pode prevenir ou pode inibir a transferência de íons de hidroxila (OH^-) ou cloreto (Cl^-) do eletrólito 72 no material de tampão 78.

O reservatório de tampão opcional 76 está geralmente disposto entre o reservatório de eletrólito e a membrana seletiva de íon externa 80. O reservatório de tampão 76 pode tomar uma variedade de formas capazes de reter o material de tampão 78 temporariamente. Por exemplo, o reservatório de tampão 76 pode tomar a forma de uma cavidade, uma membrana porosa, ou um gel. O material de tampão 78 pode fornecer íons para transferência pela membrana seletiva de íon externa 42 para a interface biológica 18. Por conseguinte, o material de tampão 78 pode compreender, por exemplo, um sal (por exemplo, NaCl).

A membrana seletiva de íon externa 80 da montagem de contra eletrodo 14 pode

tomar uma variedade de formas. Por exemplo, a membrana seletiva de íon externa 80 pode tomar a forma de uma carga membrana de troca de íons seletiva. Tipicamente, a membrana seletiva de íon externa 80 da montagem de contra eletrodo 14 é seletiva para íons com uma carga ou polaridade oposta àquela da membrana seletiva de íon externa 38 da montagem de eletrodo ativo 12. A membrana seletiva de íon externa 80 é então uma membrana de troca de ânion, que substancialmente passa ânions e bloqueia cátions, desse modo prevenindo o contra fluxo dos cátions da interface biológica. Os exemplos de membranas de troca de íons adequadas incluem as membranas previamente descritas.

Alternativamente, a membrana seletiva de íon externa 80 pode tomar a forma de uma membrana semi-permeável que substancialmente passa e/ou bloqueia íons com base em tamanho ou peso molecular do íon.

Em quaisquer das modalidades sobre, os reservatórios ou membranas podem opcionalmente compreender um polímero dendrítico ou arborol ou géis ou matrizes montados destes, como também descrito em outro lugar aqui.

O revestimento de liberação externa 82 geralmente pode estar posicionado sobrejacente ou cobrindo uma superfície externa 84 da membrana seletiva de íon externa 80. Nota que o revestimento de liberação externa 82 é mostrado no lugar na Figura 2A e removido na Figura 2B. O revestimento de liberação externa 82 pode proteger a membrana seletiva de íon externa 80 durante armazenamento, antes de aplicação de uma força ou corrente eletromotiva. O revestimento de liberação externa 82 pode ser um revestimento seletivamente liberável feito de material impermeável, tal como os revestimentos de liberação geralmente associados com adesivos sensíveis à pressão. Em algumas modalidades, o revestimento de liberação externa 82 pode ser co-extensivo com o revestimento de liberação externa 46 da montagem de eletrodo ativo 12.

O sistema liberação transdérmica 10 pode também compreender um material de moldagem inerte 86 adjacente aos lados expostos das várias outras estruturas que formam as montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14. O material de moldagem 86 pode vantajosamente fornecer proteção do ambiente às várias estruturas das montagens de eletrodos ativo e contra eletrodos 12, 14. Envolvendo as montagens de eletrodos ativo e contra eletrodo 12, 14 está um material de alojamento 90.

Como melhor visto na Figura 2B, as montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14 estão posicionadas na interface biológica 18. O posicionamento na interface biológica pode fechar o circuito, permitindo que a força eletromotiva seja aplicada e/ou corrente flua das fontes de energia 16 para a montagem de eletrodo ativo, para a interface biológica 18, e para a montagem de contra eletrodo 14.

Em uso, a membrana seletiva de íon de eletrodo ativo externo 38 pode ser colocada diretamente em contato com a interface biológica 18. Alternativamente, um meio

de acoplamento de interface (não mostrado) pode ser empregado entre a membrana seletiva de íon de eletrodo ativo externo 22 e a interface biológica 18. O meio de acoplamento de interface pode tomar, por exemplo, a forma de um gel e/ou adesivo. Por exemplo, o gel pode tomar a forma de um gel hidratante ou um hidrogel. Se usado, o meio

5 de acoplamento de interface deveria ser permeável pelo agente ativo 36, 40, 42.

A fonte de energia 16 pode tomar, por exemplo, a forma de um ou mais elementos de bateria química, super- ou ultra-capacitores, pilhas termelétrica, células secundários, células secundárias de película fina, células de botão, células de íon de lítio, células de ar de zinco, células de hidreto de níquel de metal, e similares. Em algumas modalidades, a fonte

10 de energia 16 é selecionada para fornecer voltagem, corrente, e/ou duração suficiente para garantir a liberação do um mais ou agentes ativos 36, 40, 42 do reservatório 34 e por uma interface biológica (por exemplo, uma pele ou membrana mucosa) para transmitir um efeito fisiológico desejado. Por exemplo, a fonte de energia 16 pode fornecer uma voltagem de

15 12,8V DC, com tolerância de 0,8V DC, e uma corrente de 0,3mA. A fonte de energia 16 pode ser eletricamente seletivamente acoplada às montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14 por um circuito de controle, por exemplo, por tiras de fibra de carbono. O sistema de liberação transdérmica 10 pode incluir elementos de circuito integrado e/ou discreto para controlar a voltagem, corrente e/ou força liberada às montagens de eletrodo

20 12, 14. Por exemplo, o sistema de liberação transdérmica 10 pode incluir um diodo para fornecer uma corrente constante aos elementos de eletrodo 24, 68.

Como sugerido acima, o um ou mais agentes ativos 36, 40, 42 podem tomar a forma de um ou mais fármacos iônico, ionizáveis, e/ou neutros ou outros agentes terapêuticos ou diagnósticos. Por conseguinte, os pólos ou terminais da fonte de energia 16 e a seletividade das membranas seletivas de íon externo 38, 80 e membranas seletivas de

25 íon interno 30, 74 são selecionadas conseqüentemente.

Durante iontoforese, a força eletromotiva pelas montagens de eletrodo, como descrito, leva a uma migração de moléculas de agente ativos carregadas, como também íons e outros componentes carregados, pela interface biológica no tecido biológico. Esta migração pode conduzir a uma acumulação de agentes ativos, íons, e/ou outros

30 componentes carregados dentro do tecido biológico além da interface. Durante iontoforese, além da migração de moléculas carregadas em resposta às forças repulsivas, há também um fluxo eletrosmótico de solvente (por exemplo, água) pelos eletrodos e pela interface biológica no tecido. Em certas modalidades, o fluxo de solvente eletrosmótico realça a migração tanto de moléculas carregadas quanto não carregadas. A migração realçada por

35 solvente de fluxo eletrosmótico pode ocorrer particularmente com o tamanho crescente da molécula.

Em certas modalidades, o agente ativo pode ser uma molécula de peso molecular

mais elevado. Em certos aspectos, a molécula pode ser um polieletrólito polar. Em certos outros aspectos, a molécula pode ser lipofílica. Em certas modalidades, tais moléculas podem ser carregadas, podem ter uma baixa carga líquida, ou podem ser não carregadas sob as condições no eletrodo ativo. Em certos aspectos, os agentes ativos podem migrar 5 pobremente sob as forças repulsivas iontoforéticas, em contraste com a migração de agentes ativos mais altamente carregados pequenos sob a influência destas forças. Estes agentes ativos de peso molecular mais elevado podem desse modo ser carregados pela interface biológica nos tecidos subjacentes principalmente por fluxo de solvente eletrosmótico. Em certas modalidades, os agentes ativos polieletrólíticos de peso molecular 10 elevado podem ser proteínas, polipeptídeos, ou ácidos nucléicos. Em outras modalidades, o agente ativo pode ser misturado com outro agente para formar um complexo capaz de ser transportado por uma interface biológica por um dos métodos motivos descritos acima.

A descrição anterior de modalidades ilustradas, incluindo o que é descrito no Resumo, não é pretendida ser exaustiva ou limitar as reivindicações às formas precisas 15 descritas. Embora modalidades e exemplos específicos sejam descritos aqui para propósitos ilustrativos, várias modificações equivalentes podem ser feitas sem afastar-se do espírito e escopo da invenção, como será reconhecido por aqueles versados na técnica relevante. Os ensinamentos fornecidos aqui podem ser aplicados a outros sistemas e dispositivos de liberação de agente, não necessariamente a sistemas e dispositivos de agente ativo de 20 iontoforese exemplares geralmente descritos acima. Por exemplo, algumas modalidades podem omitir um ou mais reservatórios, membranas ou outra estrutura. Em outros exemplos, algumas modalidades podem incluir estrutura adicional. Por exemplo, alguma modalidade pode incluir um circuito de controle ou subsistema para controlar uma voltagem, corrente ou força, aplicados aos elementos de eletrodo ativo e contra eletrodo 24, 68. 25 Também por exemplo, algumas modalidades podem incluir uma camada de interface interposta entre a membrana seletiva de íon de eletrodo ativo externo 38 e a interface biológica 18. Algumas modalidades podem compreender membranas seletivas íon adicionais, membranas de troca de íons, membranas semi-permeável e/ou membranas porosas, como também reservatórios adicionais para eletrólitos e/ou tampões.

Vários hidrogéis eletricamente condutivos, além daqueles compreendendo 30 polímeros dendríticos ou arborols, incluindo aqueles auto-montados de tais materiais, como descrito em outro lugar aqui, foram conhecidos e usados no campo médico para fornecer uma interface elétrica para a pele de um paciente ou dentro de um dispositivo para acoplar estímulo elétrico no paciente. Os hidrogéis hidratam a pele, desse modo protegendo contra 35 queima devido à estimulação elétrica pelo hidrogel, ao mesmo tempo em que inchando a pele e permitindo transferência mais eficiente de um componente ativo. Os exemplos de tais hidrogéis são descritos nas Patentes U.S. 6.803.420; 6.576.712; 6.908.681; 6.596.401;

6.329.488; 6.197.324; 5.290.585; 6.797.276; 5.800.685; 5.660.178; 5.573.668; 5.536.768; 5.489.624; 5.362.420; 5.338.490; e 5.240.995, aqui incorporadas em sua totalidade por referência. Outros exemplos de tais hidrogéis são descritos nos Pedidos de Patente U.S. 2004/166147; 2004/105834; e 2004/247655, aqui incorporados em sua totalidade através de
5 referência. As marcas de produto de vários hidrogéis e folhas de hidrogel incluem Corplex™ por Corium, Tegagel™ por 3M, PuraMatrix™ por BD; Vigilon™ por Bardo; ClearSite™ por Conmed Corporation; FlexiGel™ por Smith & Nephew; Derme-Gel™ por Medline; Nu-Gel™ por Johnson & Johnson; e Curagel™ por Kendall, ou películas de acrilidrogel disponibilizadas por Sun Contact Lens Co., Ltd.

10 Em certas modalidades, as preparações de dendrímeros ou arborols, ou formas de auto-associação destas, ou vários hidrogéis descritos acima podem ser feitos para incorporar proteínas ou polipeptídeos, ou proteínas de fusão ou polipeptídeos de fusão, para uso com dispositivos e métodos descritos aqui. Em certas modalidades, tais preparações podem servir como reservatórios para os vários agentes ativos. Por exemplo, tais
15 preparações podem constituir reservatório de agente ativo interno 34 ou camada 52 da montagem de eletrodo ativo nas Figuras 2A e 2B.

Várias modalidades descritas aqui podem vantajosamente empregar microestruturas, por exemplo, microagulhas. As microagulhas e disposições de microagulha, sua fabricação, e uso foram descritos. As microagulhas, ou individualmente ou em
20 disposições, podem ser ocas; sólidas e permeáveis; sólidas e semi-permeáveis; ou sólidas e não permeáveis. As microagulhas sólidas, não permeáveis podem também compreender ranhuras ao longo das suas superfícies externas. As microagulhas e disposições de microagulha podem ser fabricadas de uma variedade de materiais, incluindo silício; dióxido de silício; materiais de plástico moldados, incluindo polímeros biodegradáveis ou não
25 biodegradáveis; cerâmica; e metais. As microagulhas, ou individualmente ou em disposições, podem ser usados para aplicar ou amostrar fluidos pelas aberturas ocas, pelos materiais sólidos permeáveis ou semi-permeáveis, ou pelas ranhuras externas. Os dispositivos de microagulha podem ser usados, por exemplo, para liberar qualquer de uma variedade de composições e/ou de compostos ao corpo vivo por uma interface biológica, tal
30 como pele ou membrana mucosa. Em certas modalidades, os compostos e composições de agente ativo podem ser liberados em ou pela interface biológica. Por exemplo, em compostos ou composições de liberação pela pele, o comprimento da microagulha(s), ou individualmente ou em disposições, e/ou a profundidade de inserção podem ser usados para controlar se a administração de um composto ou composição é somente na epiderme, pela
35 epiderme para a derme, ou subcutânea. Em certas modalidades, os dispositivos de microagulha podem ser úteis para liberação de agentes ativos de peso molecular elevado, tal como aqueles compreendendo proteínas, ácidos nucleicos e/ou peptídeos, e

composições correspondentes destes. Em certas modalidades, por exemplo, em que o fluido é uma solução iônica, a microagulha(s) ou disposição(s) de microagulha pode fornecer continuidade elétrica entre uma fonte de energia e a ponta da microagulha(s). A microagulha(s) ou disposição(s) de microagulha pode ser usada para vantajosamente liberar ou amostrar compostos ou composições por métodos iontoforéticos, como descrito aqui. Em certas modalidades, por exemplo, uma pluralidade de microagulhas em uma disposição pode vantajosamente ser formada em uma superfície contatando interface biológica externa de um dispositivo de iontoforese.

Certos detalhes de dispositivos de microagulha, seu uso e fabricação, são descritos nas Patentes U.S. Nos. 6.256.533; 6.312.612; 6.334.856; 6.379.324; 6.451.240; 6.471.903; 6.503.231; 6.511.463; 6.533.949; 6.565.532; 6.603.987; 6.611.707; 6.663.820; 6.767.341; 6.790.372; 6.815.360; 6.881.203; 6.908.453; e 6.939.311; todas das quais estão aqui incorporadas por referência em sua totalidade. Alguns ou todos os ensinamentos podem ser aplicados aos dispositivos de microagulha, sua fabricação, e seu uso em aplicações iontoforéticas.

Em certas modalidades, os compostos ou composições podem ser liberados por um dispositivo de iontoforese que compreende uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra eletrodo, eletricamente acoplado a uma fonte de energia para liberar um agente ativo para, em, ou por uma interface biológica. A montagem de eletrodo ativo inclui o seguinte: um primeiro membro de eletrodo conectado a um eletrodo positivo da fonte de energia; um reservatório de agente ativo que tem uma solução de um agente ativo, tal como um fármaco ou agente terapêutico ou diagnóstico que está em contato com o primeiro membro de eletrodo e ao qual é aplicada uma voltagem pelo primeiro membro de eletrodo; um membro de contato de interface biológico que pode ser uma disposição de microagulha e é colocado contra a superfície dianteira do reservatório de agente ativo; e uma primeira cobertura ou recipiente que acomodam estes membros. A montagem de contra eletrodo inclui o seguinte: um segundo membro de eletrodo conectado a um eletrodo negativo da fonte de voltagem; um segundo reservatório de eletrólito que segura um eletrólito que entra em contato com o segundo membro de eletrodo e ao qual a voltagem é aplicada pelo segundo membro de eletrodo; e uma segunda cobertura ou recipiente que acomoda estes membros.

Em certas outras modalidades, os compostos ou composições podem ser liberados por um dispositivo de iontoforese que compreende uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra eletrodo, eletricamente acoplados a uma fonte de energia para liberar um agente ativo para, em, ou por uma interface biológica. A montagem de eletrodo ativo inclui o seguinte: um primeiro membro de eletrodo conectado a um eletrodo positivo da fonte de voltagem; um primeiro reservatório de eletrólito tendo um eletrólito que entra em contato

com o primeiro membro de eletrodo e aos qual é aplicada uma voltagem pelo primeiro membro de eletrodo; uma primeira membrana de troca de ânion que é colocada na superfície dianteira do primeiro reservatório de eletrólito; um reservatório de agente ativo que é colocado contra a superfície dianteira da primeira membrana de troca de ânion; uma interface biológica que contata membro, que pode ser uma disposição de micro-agulha e pode colocar contra a superfície dianteira do reservatório de agente ativo; e uma primeira cobertura ou recipiente que acomodam estes membros. A montagem de contra eletrodo inclui o seguinte: um segundo membro de eletrodo conectado a um eletrodo negativo da fonte de voltagem; um segundo reservatório de eletrólito tendo um eletrólito que entra em contato com o segundo membro de eletrodo e ao qual é aplicada uma voltagem pelo segundo membro de eletrodo; uma membrana de troca de cátion que é colocada na superfície dianteira do segundo reservatório de eletrólito; um terceiro reservatório de eletrólito que é colocado contra a superfície dianteira da membrana de troca de cátion e segura um eletrólito ao qual uma voltagem é aplicada do segundo membro de eletrodo pelo segundo reservatório de eletrólito e a membrana de troca de cátion; uma segunda membrana de troca de ânion colocada contra a superfície dianteira do terceiro reservatório de eletrólito; e uma segunda cobertura ou recipiente que acomodam estes membros.

As várias modalidades descritas acima podem ser combinadas para fornecer modalidades adicionais. Todas as patentes U.S., publicações de pedido de patente U.S., pedidos de patente U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patente estrangeiros e publicações de não patente referidas nesta especificação e/ou listado na Folha de Dados de Pedido estão aqui incorporadas por referência, em sua totalidade, incluindo, porém não limitado ao: pedido de patente japonês No. de Série H03-86002, depositado em 27 de março de 1991, tendo a Publicação Japonesa No. H04 - 297277, emitida no dia 3 de março de 2000 como Patente Japonesa No. 3040517; pedido de patente japonês No. de Série 11-033076, depositado em 10 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-229128; pedido de patente japonês No. de Série 11-033765, depositado em 12 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-229129; pedido de patente japonês No. de Série 11-041415, depositado em 19 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-237326; pedido de patente japonês No. de Série 11-041416, depositado em 19 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-237327; pedido de patente japonês No. de Série 11-042752, depositada em 22 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-237328; pedido de patente japonês No. de Série 11-042753, depositado em 22 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-237329; pedido de patente japonês No. de Série 11-099008, depositado em 6 de abril de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-288098; pedido de patente japonês No. de Série 11 - 099009, depositado em 6 de abril de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-288097;

pedido de patente de PCT WO 2002JP4696, depositado em 15 de maio de 2002, tendo Publicação de PCT No. WO03037425; pedido de patente U.S. No. de Série 10/488970, depositado em 9 de março de 2004; pedido de patente japonês 2004/317317, depositado em 29 de outubro de 2004; pedido de patente provisório u.S. No. de Série 60/627.952, depositado em 16 de novembro de 2004; pedido de patente japonês No. de Série 2004-347814, depositado em 30 de novembro de 2004; pedido de patente japonês No. de Série 2004-357313, depositado em 9 de dezembro de 2004; pedido de patente japonês No. de Série 2005-027748, depositado em 3 de fevereiro de 2005; e pedido de patente japonês No. de Série 2005-081220, depositado em 22 de março de 2005.

10 Como alguém versado na técnica relevante apreciaria facilmente, a presente descrição compreende métodos para tratar um paciente por quaisquer dos métodos e/ou composições descritos aqui.

Os aspectos das várias modalidades podem ser modificados, se necessário, para empregar sistemas, circuitos e conceitos das várias patentes, pedidos e publicações para
15 ainda fornecer modalidades adicionais, incluindo aquelas patentes e pedidos identificados aqui. Ao mesmo tempo em que algumas modalidades podem incluir todas as membranas, reservatórios e outras estruturas descritas acima, outras modalidades podem omitir algumas das membranas, reservatórios ou outras estruturas. Ainda outras modalidades podem empregar aquelas adicionais das membranas, reservatórios e estruturas geralmente
20 descritos acima. Ainda outras modalidades podem omitir algumas das membranas, reservatórios e estruturas descritas acima ao mesmo tempo em que empregando adicionais das membranas, reservatórios e estruturas geralmente descritos acima.

Estas e outras mudanças podem ser feitas levando em conta a descrição detalhada anterior. Em geral, nas seguintes reivindicações, os termos usados não deveriam ser
25 interpretados serem limitantes das modalidades específicas descritas na especificação e nas reivindicações, porém deveria ser interpretado incluir todos os sistemas, métodos e/ou dispositivos que operam de acordo com as reivindicações. Conseqüentemente, a invenção não está limitada pela descrição, porém ao contrário seu escopo deve ser determinado completamente pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES:

1. Dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol; e
5 pelo menos um agente ativo.

2. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dispositivo é um dispositivo de liberação transdérmica.

3. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dispositivo é um dispositivo iontoforético que tem pelo menos duas estruturas de
10 eletrodo.

4. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol uni-direcional.

5. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol uni-direcional é um arborol [9]-6, um arborol [9]-8, ou um arborol [9]-10.

6. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol bi-direcional.

7. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [m]-n-[m], em que m é o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de
20 carbonos em uma cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica.

8. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [9]-n-[9] em que n é o número de carbonos em um cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica cada
25 compreendendo 9 grupos hidroxila.

9. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 10-13.

10. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [9]-10-[9].

11. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol tri-direcional.

12. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol tri-direcional é benzeno[9³].

13. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é dendrímero de poliamidoamina (PAMAM).

14. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é um dendrímero de imina de polipropileno (PPI).

15. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é um dendrímero de poliéter ou fenilacetileno.

16. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz é uma matriz de gel.

5 17. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol é um arborol ou polímero dendrítico de auto-montagem.

18. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 17, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol ou polímero dendrítico de auto-montagem é um arborol bi-direcional.

10 19. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [m]-n-[m] em que m é o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em um cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica.

15 20. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [9]-n-[9] em que n é o número de carbonos em um cadeia de alquila linear conectando duas regiões de terminação hidrofílica cada compreendendo 9 grupos hidroxila.

21. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 20, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que n é 10-13.

20 22. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 21, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [9]-10-[9].

23. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o agente ativo é agente terapêutico, agente diagnóstico, ou um fármaco farmacêutico.

25 24. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende:

pelo menos um reservatório.

25. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol forma um reservatório.

30 26. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol é um polímero dendrítico de auto-montagem ou arborol.

27. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende:

pelo menos uma membrana.

35 28. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol forma pelo menos uma membrana.

29. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol é um polímero dendrítico de auto-montagem ou arborol.

30. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico de auto-montagem ou arborol forma pelo menos uma membrana.

5 31. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol compreende um grupo carregado.

32. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo carregado tem uma carga positiva líquida.

10 33. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo carregado tem uma carga negativa líquida.

34. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende:

um meio de acoplamento de interface entre uma superfície do dispositivo e a interface biológica.

15 35. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o meio de acoplamento de interface é um adesivo.

36. Dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

20 uma matriz que compreende pelo menos um polímero dendrítico ou arborol; e uma estrutura de eletrodo.

37. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dispositivo é um dispositivo de liberação transdérmica.

25 38. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dispositivo é um dispositivo iontoforético que tem pelo menos duas estruturas de eletrodo.

39. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol uni-direcional.

40. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol bi-direcional.

30 41. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol é um arborol tri-direcional.

42. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é dendrímero de poliamidoamina (PAMAM).

35 43. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é um dendrímero de imina de polipropileno (PPI).

44. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico é um dendrímero de poliéter ou fenilacetileno.

45. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz é uma matriz de gel.

46. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol é um polímero dendrítico de auto-montagem ou arborol.

5 47. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico de auto-montagem ou arborol é um arborol bi-direcional.

48. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o arborol bi-direcional é um arborol [m]-n-[m] em que m é o número de grupos polares que compreendem cada de duas regiões de terminação hidrofílica e n é o número de carbonos em um cadeia de alquila linear conectando as duas regiões de terminação hidrofílica.

49. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente ativo é agente terapêutico, agente diagnóstico, ou um fármaco farmacêutico.

15 50. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende:

pelo menos um reservatório que compreende um polímero dendrítico ou arborol.

51. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreendendo:

pelo menos uma membrana que compreende um polímero dendrítico ou arborol.

20 52. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico ou arborol compreende um grupo carregado.

53. Método para fabricar um dispositivo de liberação de agente ativo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

25 colocar em uma porção do dispositivo uma solução ou suspensão de um polímero dendrítico de auto-associação; e

permitir o polímero dendrítico de auto-associação se auto associar.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção do dispositivo é um reservatório.

30 55. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a porção do dispositivo é uma membrana.

56. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero dendrítico de auto-associação é um arborol.

35 57. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende: carregar um agente ativo em poros ou cavidades criados por auto-associação do polímero dendrítico de auto-associação.

58. Dispositivo de liberação de agente ativo, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser feito de acordo com o método de qualquer uma das reivindicações 53 a 57.

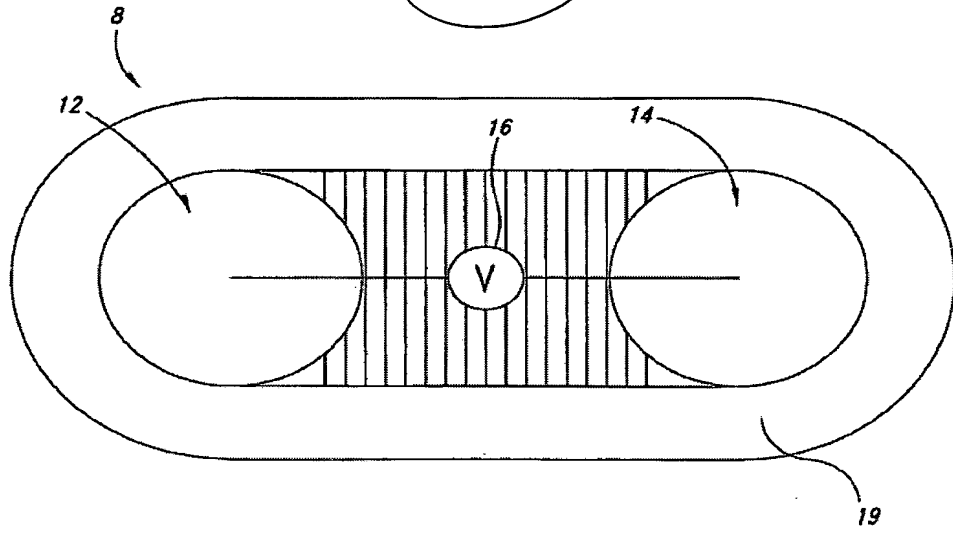
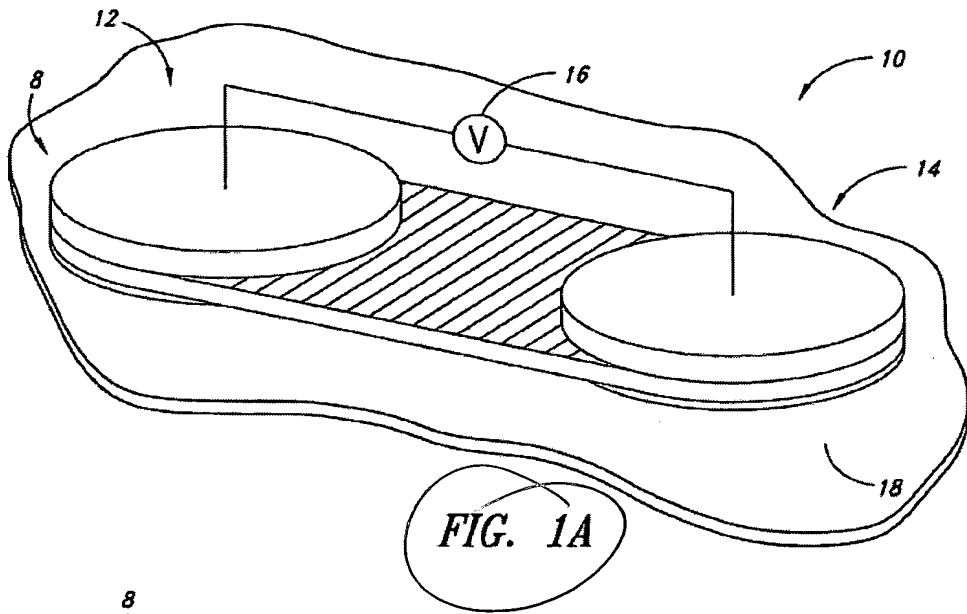


FIG. 1B

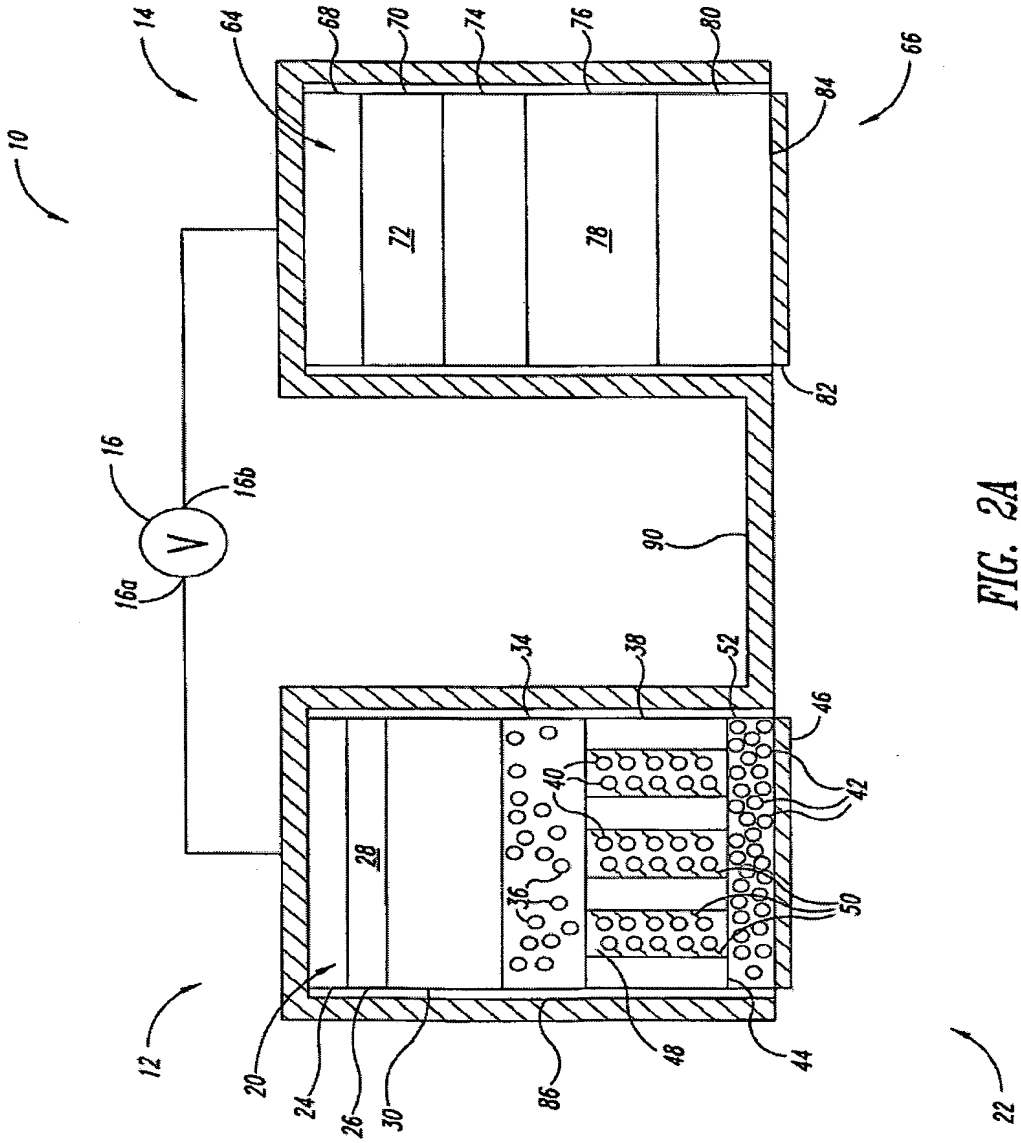


FIG. 2A

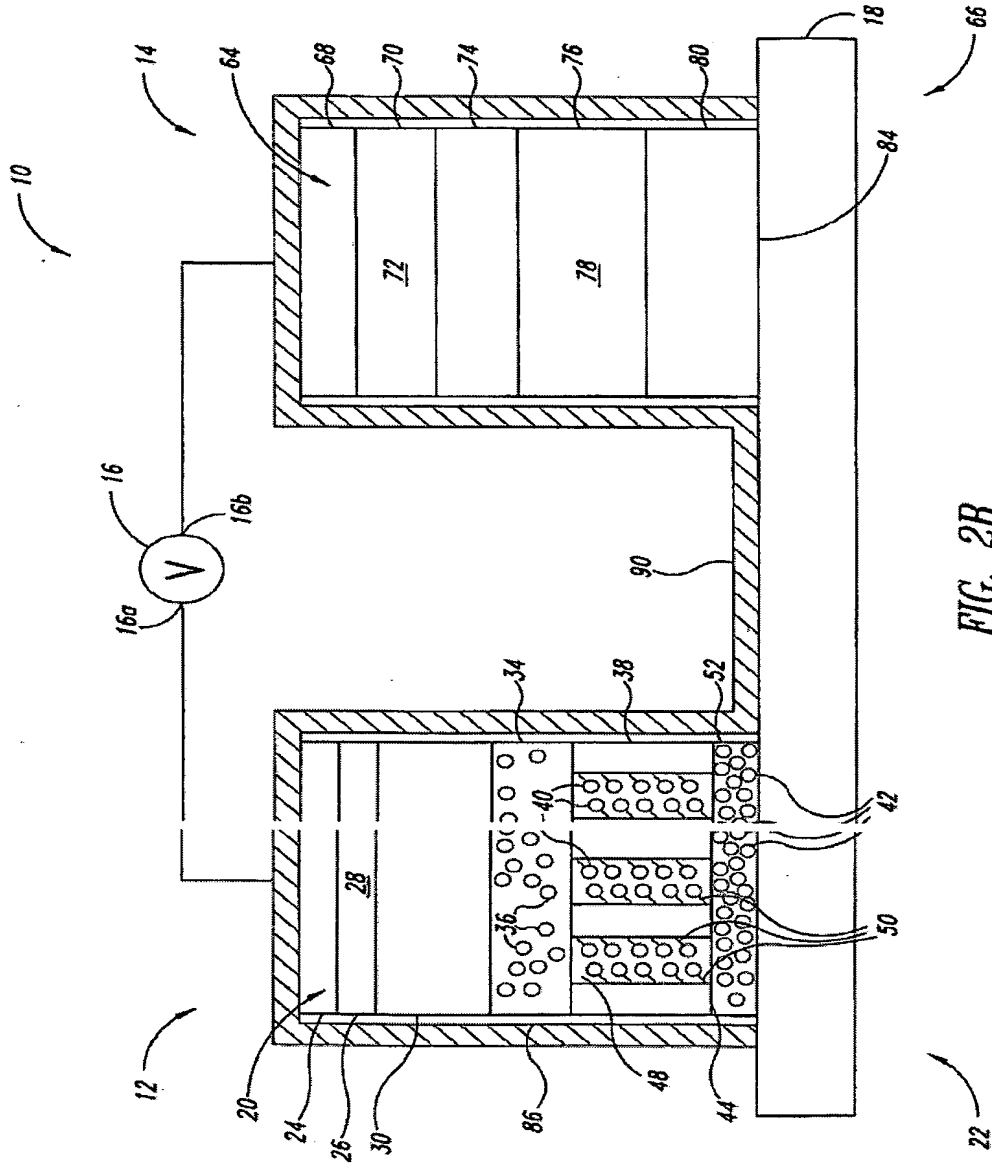


FIG. 2B

RESUMO:**"DISPOSITIVO DE LIBERAÇÃO TENDO POLÍMEROS DENDRÍTICOS DE AUTO-MONTAGEM E MÉTODO DE USO DESTES"**

Um dispositivo para liberação de um ou mais agentes ativos para uma interface biológica inclui uma matriz que tem pelo menos um polímero dendrítico ou arborol. Em certas modalidades, o polímero dendrítico ou arborol se auto-monta para formar uma matriz que tem poros ou cavidades aquosas para conter e permitir transporte de agentes ativos ou íons. Em aspectos particulares, o dispositivo é um dispositivo iontoforético. Em certos aspectos, o dispositivo iontoforético pode incluir uma montagem de eletrodo ativo que tem um agente ativo que segura porção ou reservatório; e uma montagem de eletrodo não ativo.