

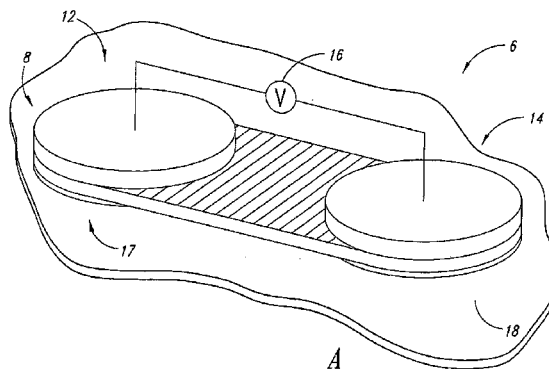


(22) Data de Depósito: 29/09/2006
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) Int.Cl.:
A61N 1/00 2006.01

(57) Resumo: INTERFACE DE PROGRAMAÇÃO DE APLICATIVO PARA PROTOCOLO DE RESOLUÇÃO DE NOME DE PONTO SIMPLES. É descrita uma Interface de Programação de Aplicativo (API) para transmitir e receber dados de registro de extremidade e dados de nuvem de rede ponto a ponto com uma chamada de registro para adicionar dados de extremidade em uma rede ponto a ponto. A API pode receber dados explícitos considerando informação de endereço ou pode ser instruída para selecionar e manter informação de endereço adequada como a topologia das mudanças da rede ponto a ponto. Chamadas bloqueantes e não bloqueantes são expostas para recuperar dados de informação de extremidade da rede ponto a ponto.



"APARATO E MÉTODO DE IONTOFORESE PARA LIBERAÇÃO
SISTÊMICA DE AGENTES ATIVOS"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §
5 119(e) do Pedido de Patente Provisório U.S. No. 60/722.136,
depositado em 30 de setembro de 2005; e Pedido de Patente
Provisório U.S. No. 60/839.747, depositado em 24 de agosto
de 2006, onde estes dois pedidos provisórios estão aqui in-
corporados através de referência em suas totalidades.

10 ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

Campo de da Invenção

Esta descrição geralmente se refere ao campo de
iontoforese, e mais particularmente à liberação sistêmica de
agentes ativos por uma interface biológica sob a influência
15 de força eletromotiva e/ou corrente a um local de dor em um
indivíduo.

Descrição da Arte Relacionada

Iontoforese emprega uma força eletromotiva e/ou
corrente para transferir um agente ativo (por exemplo, uma
20 substância carregada, um composto ionizado, um fármaco iôni-
co, um terapêutico, um agente bioativo, e similares), em uma
interface biológica (por exemplo, pele, membrana mucosa, e
similares), utilizando-se um potencial elétrico pequeno a um
eletrodo próximo a uma câmara iontoforética que contém um
25 agente ativo semelhantemente carregado e/ou seu veículo.

Dispositivos de iontoforese incluem tipicamente
uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra-
eletrodo, cada qual acoplado à polos opostos ou terminais de

uma fonte de energia, por exemplo, uma bateria química ou uma fonte de força externa. Cada montagem de eletrodo inclui tipicamente um elemento de eletrodo respectivo para aplicar uma força eletromotiva e/ou corrente. Tais elementos de eletrodo compreendem freqüentemente um composto ou elemento sacrificatório, por exemplo, prata ou cloreto de prata. O agente ativo pode ser 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.

10 Iontoforese pode ser empregada 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. Veja, por exemplo, Patente U.S. No. 5.395.310. Alternativamente, o agente ativo pode ser armazenado em um reservatório tal como uma estrutura porosa ou um gel. Uma membrana de troca iônica pode ser posicionada para servir como uma barreira seletiva de polaridade entre o reservatório do agente ativo e a interface biológica. A membrana, tipicamente apenas permeável com respeito a um tipo particular de

15 ion (por exemplo, um agente ativo carregado), impede o fluxo posterior dos íons opostamente carregados da pele ou membrana mucosa.

A aceitação comercial de dispositivos de iontoforese é dependente de uma variedade de fatores, tal como custo para fabricação, vida de prateleira ou estabilidade durante o armazenamento, eficiência e/ou oportunidade de liberação de agente ativo, capacidade biológica e/ou questões de disposição. Um dispositivo de iontoforese que controla um ou

25

mais destes fatores é desejável. Além disso, um dispositivo que pode liberar um agente ativo e/ou fornece efeitos vantajosos em locais em um indivíduo diferente do local localizado de aplicação é desejável. A descrição presente é direcionada à superar um ou mais das deficiências mencionadas acima e fornecer também vantagens relacionadas.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um método é fornecido para liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos a um local de dor em um indivíduo por uso de um dispositivo de liberação iontoforético. Em certas modalidades, o método pode compreender identificar um local de dor em um indivíduo; obter um dispositivo de liberação iontoforético que compreende um ou mais agentes ativos; ativar o dispositivo de liberação para transdermicamente transportar o um ou mais agentes ativos através de uma interface biológica do indivíduo no sistema circulatório de um indivíduo; e permitir o sistema circulatório do indivíduo liberar o um ou mais agentes ativos ao local de dor no indivíduo. Em certos aspectos, um agente ativo pode ser selecionado a partir da classe da -caína de compostos. Em aspectos adicionais, um método para liberação sistêmica pode incluir a seleção de uma localização em uma interface biológica de um indivíduo através da qual um ou mais agentes ativos podem ser transportados para um sistema circulatório que fornece um local de dor em um indivíduo. Em certos tais aspectos, o método para liberação sistêmica pode incluir contatar a localização selecionada na interface biológica do indivíduo com o dispositivo de liberação.

Um método é fornecido para aliviar a dor em um local de dor em um indivíduo por uso de um dispositivo iontoforético para liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos ao local de dor no indivíduo. Em tais aspectos, um ou
5 mais agentes ativos são liberados durante um período de tempo suficiente para aliviar a dor.

Um dispositivo iontoforético é fornecido para uso em um método para liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos a um local de dor em um indivíduo. Em certos tais aspectos, o dispositivo é fornecido para uso em um método para
10 aliviar dor no local da dor no indivíduo. Em certas modalidades, um método no qual um dispositivo iontoforético é empregado pode compreender a identificação de um local de dor em um indivíduo; obter um dispositivo iontoforético que compreende um ou mais agentes ativos; contatar um local em uma
15 interface biológica do indivíduo com o dispositivo; ativar o dispositivo para transdermicamente transportar o um ou mais agentes ativos através de uma interface biológica do indivíduo no sistema circulatório de um indivíduo; e permitir o
20 sistema circulatório do indivíduo liberar o um ou mais agentes ativos ao local de dor no indivíduo. Em certos aspectos, um agente ativo pode ser selecionado a partir da classe de -caína de compostos.

Em certos aspectos, um local de dor em um indivíduo pode ser um local de dor neuropática. Em certas outras modalidades, um local de dor pode ser um local de dor noci-
25 ceptiva.

Em certas modalidades, um dispositivo iontoforéti-

co para liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos a um local de dor em um indivíduo é um dispositivo que compreende pelo menos uma montagem de eletrodo ativo e uma montagem de contra-eletrodo. Em certas tais modalidades, a montagem de eletrodo ativo compreende pelo menos um elemento de eletrodo ativo operável para fornecer um potencial elétrico de uma primeira polaridade e um reservatório de agente ativo interno, e a montagem de contra-eletrodo compreende pelo menos um elemento de contra-eletrodo operável para aplicar um potencial elétrico de uma segunda polaridade. Em pelo menos uma modalidade, a liberação de um ou mais agentes ativos a um local de dor em um indivíduo inclui o fornecimento de um potencial elétrico de uma primeira polaridade a um elemento de eletrodo ativo e o fornecimento de um potencial elétrico de uma segunda polaridade a um elemento de contra-eletrodo.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para prática de métodos descritos aqui pode incluir uma unidade de controle. Em certas tais modalidades, a ativação de um dispositivo de liberação pode incluir a operação da unidade de controle. Em pelo menos uma modalidade, uma unidade de controle pode incluir pelo menos um interruptor. Em certas tais modalidades, um método de liberação de um agente ativo a um local em um indivíduo pode incluir a ativação do interruptor. Em pelo menos uma outra modalidade, uma unidade de controle pode ser programável. Em certas tais modalidades, um método para liberação de um agente ativo a um local em um indivíduo pode incluir a programação da unidade de controle.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para prática de métodos descritos aqui pode compreender uma fonte de energia. Em certos aspectos, a ativação de um dispositivo de liberação iontoforético pode incluir acoplar eletricamente uma fonte de energia para fechar um circuito que inclui um indivíduo.

Em certas modalidades, um método para liberação sistêmica de um agente ativo como descrito aqui pode incluir a união de um dispositivo de liberação a uma interface biológica, ou uma porção de uma interface biológica, utilizando-se um adesivo. Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para prática de métodos descritos aqui pode ser na forma de um emplastro.

Em certas modalidades, uma interface biológica pode ser uma pele, uma porção de pele, uma membrana mucosa, ou uma porção de membrana mucosa.

BREVE DESCRIÇÃO DAS VÁRIAS VISÕES DOS DESENHOS

Nos desenhos, números de referência idênticos identificam elementos similares ou atos. Os tamanhos e posições relativas de elementos nos desenhos não são necessariamente tirados para graduar. Por exemplo, as formas de vários elementos e ângulos não são tiradas para graduar, e alguns destes elementos são aumentados arbitrariamente e posicionados para melhorar legibilidade de desenho. Além disso, as formas particulares dos elementos, como representado, não estão destinadas a transmitir qualquer informação relativa à forma atual dos elementos particulares e foram selecionadas apenas para facilidade de reconhecimento nos desenhos.

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

Figura 1B é uma vista do plano, de topo de um sistema de liberação de fármaco transdérmica de acordo com uma modalidade ilustrada.

Figura 2A é um diagrama esquemático do dispositivo de iontoforese de Figura 1A e 1B compreendendo reuniões de contra-eletrodo e eletrodo ativo de acordo com uma modalidade ilustrada.

Figura 2B é um diagrama esquemático do dispositivo de iontoforese de Figura 2A posicionado em uma interface biológica, com uma linha de liberação exterior opcional removida para expor o agente ativo, de acordo com outra modalidade ilustrada.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Na descrição seguinte, certos detalhes específicos são incluídos para fornecer uma compreensão completa de várias modalidades descritas. Alguém versado na arte pertinente, porém, reconhecerá que as 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 de iontoforese, incluindo mas não limitados à voltagem e/ou reguladores de corrente, não foram mostradas ou descritas em detalhes para evitar as descrições desnecessariamente ocultas das modalidades.

A menos que o contexto requeira de outra maneira,

ao longo da especificação e reivindicações que seguem, a palavra "compreender" e variações desta, tais como, "compreende" e "compreendendo" deve ser interpretada em um sentido aberto, inclusivo, que é como "incluindo, mas não limitado."

5 Referência através desta especificação a "uma modalidade" ou "uma modalidade" ou "outra modalidade" significa que uma característica referente particular, estrutura, ou característica descrita com relação à modalidade está incluída em pelo menos uma modalidade. Desse modo, os aparências das frases "em uma modalidade," ou "em uma modalidade,"
10 ou "em outra modalidade" em vários lugares através desta especificação não são necessariamente todas referindo-se à mesma modalidade. Além disso, as características particulares, estruturas, ou características podem ser combinadas de
15 qualquer maneira adequada em uma ou mais modalidades.

 Deve ser notado que, quando utilizadas nesta especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um," "uma," e "o" inclui referentes plurais a menos que o teor claramente dite de outra maneira. Desse modo, por exemplo, referência a um dispositivo de iontoforese incluindo
20 "um elemento de elétron" inclui um único elemento de eletrodo, ou dois ou mais elementos de eletrodo. Deve da mesma forma ser notado que o termo "ou" é geralmente utilizado em seu sentido incluindo "e/ou" a menos que o teor dite claramente
25 mente de outra maneira.

 Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana" significa um limite, uma camada, uma barreira ou material, que pode ou não pode ser permeável. O termo

"membrana" pode também se referir a uma interface. A menos que de outra maneira especificado, membranas podem tomar a forma de um sólido, líquido, ou gel, e podem ou não podem ter uma treliça distinta, estrutura não reticulada, ou estrutura reticulada.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana de íon seletiva" significa uma membrana que é substancialmente seletiva a íons, passando certos íons enquanto bloqueando passagem de outros íons. Uma membrana de íon seletiva pode tomar a forma de uma membrana seletiva de carga, ou pode tomar a forma de uma membrana semi-permeável.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana seletiva de carga" significa uma membrana que substancialmente passa e/ou substancialmente bloqueia íons com base principalmente na polaridade ou carga levada pelo íon. Membranas seletivas de carga são tipicamente referidas membranas de troca iônica, e estes termos são empregados intercambialmente aqui e nas reivindicações. Membranas de troca iônica ou seletivas de carga podem tomar a forma de uma membrana de troca catiônica, uma membrana de troca aniônica, e/ou uma membrana bipolar. Uma membrana de troca catiônica substancialmente permite a passagem de cátions e substancialmente bloqueia ânions. Exemplos de membranas de troca catônica 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 aniônica substancialmente permite a passagem de ânions e substancialmente bloqueia cátions. Exemplos de

membranas de troca aniônica comercialmente disponíveis incluem aqueles disponíveis sob os designadores NEOSEPTA, SER-1, SER-3, AMX, AHA, ACH e ACS da mesma forma de Tokuyama Co, Ltd.

5 Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana bipolar" significa uma membrana que é seletiva em duas polaridades ou cargas diferentes. A menos que de outra maneira especificado, uma membrana bipolar pode tomar a forma de uma estrutura de membrana unitária, uma estrutura
10 de membrana múltipla, ou um laminado. A estrutura de membrana unitária pode incluir uma primeira porção incluindo grupos e materiais de troca iônica de cátion e uma segunda porção, oposta à primeira porção, incluindo grupos ou materiais de troca iônica de ânion. A estrutura de membrana
15 múltipla (por exemplo, duas estruturas de película) pode incluir uma membrana de troca catiônica laminada ou de outra maneira acoplada a uma membrana de troca aniônica. As membranas de troca catiônica e aniônica inicialmente começam como estruturas distintas, e podem ou não podem manter sua
20 clareza na estrutura da membrana bipolar resultante.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana semi-permeável" significa uma membrana que é substancialmente seletiva com base em um tamanho ou peso molecular do íon. Desse modo, uma membrana semi-permeável
25 substancialmente passa íons de um primeiro tamanho ou peso molecular, enquanto substancialmente bloqueando a passagem de íons de um segundo tamanho ou peso molecular, maior do que o primeiro tamanho ou peso molecular. Em algumas moda-

lidades, uma membrana semi-permeável pode permitir a passagem de algumas moléculas em uma primeira taxa, e algumas outras moléculas em uma segunda taxa diferente do que a primeira. Em ainda outras modalidades, a "membrana semi-permeável" pode tomar a forma de uma membrana seletivamente permeável que permite apenas certas moléculas seletivas passar através dela.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "membrana porosa" significa uma membrana que não é substancialmente seletiva com respeito a íons em questão. Por exemplo, uma membrana porosa é aquela que não é substancialmente seletiva com base na polaridade, e não substancialmente seletiva com base no peso molecular ou tamanho de um composto ou elemento objeto.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, 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 gel sólido, um semi-sólido, um gel reticulado, um gel não reticulado, um estado semelhante a geléia, e similares. Em algumas modalidades, a matriz de gel pode resultar em uma rede tridimensional de macromoléculas emaranhadas (por exemplo, micelas cilíndricas). Em algumas modalidades, uma matriz de gel pode incluir hidrogéis, organogéis, e similares. Hidrogéis se referem às redes tridimensionais de, por exemplo, polímeros hidrofílicos reticulados na forma de um gel e substancialmente compostos de água. Hidrogéis podem ter uma carga positiva ou negativa líquida, ou podem ser neutros.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "reservatório" significa qualquer forma ou mecanismo para manter um elemento, composto, composição farmacêutica, composição diagnóstica, agente ativo, e similares, em um estado líquido, estado sólido, estado gasoso, estado misturado e/ou estado transitivo. Por exemplo, a menos que de outra maneira especificado, um reservatório pode incluir uma ou mais cavidades formadas por uma estrutura, e pode incluir uma ou mais membranas de troca iônica, membranas semi-permeáveis, membranas porosas e/ou géis se tais são capazes de pelo menos temporariamente manter um elemento ou composto. Tipicamente, um reservatório serve para manter um agente biologicamente ativo antes da descarga de tal agente por força eletromotiva e ou atual na interface biológica. Um reservatório pode da mesma forma manter uma solução de eletrólito.

Dor em um indivíduo é normalmente um resultado natural de lesão em um tecido do indivíduo. Tal dor é tipicamente aguda e é causada por estímulo de extremidades nervosas especiais denominadas nociceptores. Quando aqui empregado e nas reivindicações anexas, tal dor é denominada "dor nociceptiva". Nociceptores respondem a uma variedade de estímulos, incluindo queimaduras, cortes, infecção, mudanças químicas, pressão, e muitas outras sensações cada das quais é interpretada pelo indivíduo como dor. Para tal dor nociceptiva, uma vez que a causa é eliminada e o processo curativo está a caminho, a suavidade e dor associada com a lesão ou outro estímulo tipicamente começará a desaparecer.

Alternativamente, indivíduos podem experimentar

dor sem lesão óbvia ou outro estímulo ou dor que é crônica, visto que pode persistir por meses, anos, ou ainda décadas. Tal dor predominantemente resulta no dano dentro do sistema nervoso central ou periférico. Embora a dor neuropática seja certamente real, a causa pode ser difícil de determinar. Dor neuropática é freqüentemente descrita como pontada, punhalada, ardência ou queimadura. Quando aqui empregado e nas reivindicações anexas, tal dor é denominada "dor neuropática". Condições com que a dor neuropática pode estar geralmente associada incluem, porém não são limitadas a, herpes-zoster (infecção por vírus do herpes-zoster; dor pós-herpética); câncer; quimioterapia; alcoolismo; amputação (por exemplo, síndrome do membro fantasma); problemas de coluna, perna e quadril (ciático); diabetes; problemas do nervo facial (neuralgia trigeminal); infecção por HIV ou AIDS; esclerose múltipla; e cirurgia espinhal. Dor crônica pode da mesma forma ocorrer sem qualquer lesão ou doença conhecida.

Quando aqui empregado e nas reivindicações anexas, "circulação sistêmica" tipicamente se refere ao movimento do sangue através da porção de um sistema cardiovascular que leva sangue oxigenado do coração ao corpo e sangue esgotado de oxigênio do corpo outra vez ao coração. Dentro desta porção do sistema cardiovascular, o sangue pode fluir através de vasos que incluem, porém, não são necessariamente limitados a, artérias, arteríolas, capilares, vênulas, e veias. O sistema cardiovascular é da mesma forma referido como sistema circulatório. Circulação sistêmica, quando aqui em-

pregada e nas reivindicações, pode da mesma forma se referir ao movimento de fluidos através de um sistema linfático, que coleta a linfa de tecidos e retorna ao sistema circulatório cardiovascular. Linfa tipicamente origina-se do plasma sanguíneo que vaza a partir do sistema cardiovascular nos espaços dentro do tecido. "Liberação sistêmica", quando aqui empregada e nas reivindicações, se refere ao movimento de compostos, tais como agentes ativos, de uma localização para outra por meio de circulação sistêmica.

10 Quando aqui empregado e nas reivindicações, "o agente ativo" se refere a um composto, molécula, ou tratamento que obtém uma resposta biológica de qualquer hospedeiro, animal, vertebrado ou invertebrado, incluindo por exemplo peixes, mamíferos, anfíbios, répteis, pássaros, e humanos.

15 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), agentes diagnósticos, uma vacina, um agente imunológico, um anestésico ou anestesia local ou geral, um antígeno ou uma proteína ou um peptídeo, tal como insulina, agente de quimioterapia, ou um agente anti-tumor.

25 Em algumas modalidades, o termo "agente ativo" se refere ao próprio agente ativo, bem como seus sais farmacologicamente ativos, sais farmacologicamente ou diagnosticamente aceitáveis, pró-fármacos, metabólitos, análogos e similares. Em algumas outras modalidades, o agente ativo inclui pelo menos um iônico, catiônico, ionizável, e/ou fármaco

co terapêutico neutro e/ou sais farmacologicamente 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 meios aquosos. Por exemplo, muitos agentes biologicamente ativos têm grupos funcionais que são facilmente conversíveis a um íon positivo ou podem dissociar-se em um íon positivamente carregado e um contra-íon em um meio aquoso. Por exemplo, um agente ativo tendo um grupo amino pode tipicamente tomar a forma de um sal de amônio em estado sólido e dissociar-se 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 a um íon negativo ou podem dissociar-se 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 porção relativa a outra porção.

O termo "agente ativo" pode da mesma forma se referir a agentes eletricamente neutros, moléculas, ou compostos capazes de ser liberados por meio de um fluxo eletrosmótico. Os agentes eletricamente neutros são tipicamente levados pelo fluxo de, por exemplo, um solvente durante eletroforese. Seleção dos agentes ativos adequados está, portanto, dentro do conhecimento de alguém versado na técnica relevante.

Em algumas modalidades, um ou mais agentes ativos podem ser selecionados a partir de analgésicos, anestésicos,

vacinas, antibióticos, adjuvantes, adjuvantes imunológicos, imunógenos, tolerógenos, alergênicos, agonistas de receptor semelhante a *receptor antagonista de dobre de sino* semelhante a *dobre de sino*, imuno-adjuvantes, imuno-moduladores, agentes de imuno-resposta, imuno-estimuladores, imuno-estimuladores específicos, imuno-estimuladores não específicos, e imuno-supressores, ou combinações destes.

Outros exemplos não limitantes de agentes ativos incluem lidocaína, articaína, e outros das classes de caína; morfina, hidromorfona, fentanila, oxicodona, hidrocodona, buprenorfina, metadona, e agonistas de opióide similares; succinato de sumatriptano, zolmitriptano, HCl de naratriptano, benzoato de rizatriptano, malato de almotriptano, succinato de frovatriptano, e outros agonistas de subtipo de receptor de 5-hidroxitriptamina; *resiquimod*, *imiquimod*, e agonista e antagonistas de TLR 7 e TLR 8; domperidona, cloridrato de granisetrona, ondansetrona, e outros tais fármacos anti-eméticos; tartarato de zolpidem e agentes indutores de sono similares; L-DOPA e os outros medicamentos anti-Parkinson; aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina, e ziprasidona, bem como outros neurolépticos; fármacos para diabetes, tal como exenatida; bem como peptídeos e proteínas para tratamento de obesidade e outras enfermidades. Exemplos não limitantes adicionais de agentes ativos anestésicos ou exterminadores de dor incluem ambucaína, ametocaína, p-aminobenzoato de isobutila, amolanona, amoxecaína, amilocaína, aptocaína, azacaína, bencaína, benoxinato, benzocaína, N,N-dimetilalanilbenzocaína, N,N-

dimetilglicilbenzocaína, glicilbenzocaína, antagonistas be-
 ta-adrenoceptores betoxicaína, bumecaína, bupivicaína, levo-
 bupivicaína, butacaína, butambeno, butanilicaína, butetami-
 na, butoxicaína, metabutoxicaína, carbizocaína, carticaína,
 5 centbucridina, cepacaína, cetacaína, cloroprocaína, cocaeti-
 leno, cocaína, pseudococaína, ciclometicaína, dibucaína, di-
 metisoquina, dimetocaína, diperodon, diclonina, ecognina,
 ecogonidina, aminobenzoato de etila, etidocaína, euprocina,
 fenalcomina, fomocaína, heptacaína, hexacaína, hexocaína,
 10 hexilcaína, cetocaína, leucinocaína, levoadrol, lignocaína,
 lotucaína, marcaína, mepivacaína, metacaína, cloreto de me-
 tila, mirtecaína, naepaina, octacaína, ortocaína, oxetazai-
 na, parentoxicaína, pentacaína, fenacina, fenol, piperocai-
 na, piridocaína, polidocanol, policaína, prilocaína, pramo-
 15 xina, procaína (Novocaine®), hidroxiprocaína, propanocaína,
 proparacaína, propipocaína, propoxicaína, pirrocaína, quata-
 caína, rinocaína, risocaína, rodocaína, ropivacaína, álcool
 salicílico, tetracaína, hidroxitetracaina, tolicaína, tra-
 pencaína, tricaína, trimecaína, tropacocaína, zolamina, um
 20 sal farmacêuticamente aceitável destes, e misturas destes.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, "antí-
 geno" ou "antigênico" ou "antigenicidade" se refere a uma
 proteína, polipeptídeo ou carboidrato, e similares, que é
 reconhecida pelo corpo como estranha e que estimula o siste-
 25 ma imune para produzir um anticorpo; quando aqui empregado e
 nas reivindicações, "determinante antigênico", da mesma for-
 ma geralmente referido como "epítopo," se refere a uma área
 específica ou estrutura (isto é, um "sítio antigênico") na

superfície de um antígeno que pode causar uma resposta imune, desse modo estimulando a produção de um anticorpo que pode reconhecer e ligar-se ao local antigênico ou aos locais antigênicos estruturalmente relacionados. Quando aqui empregado e nas reivindicações, uma "porção antigênica" de um antígeno é uma porção que é capaz de reagir com soro obtida a partir de um indivíduo infectado com um organismo do qual o antígeno é derivado ou com o próprio antígeno.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, um polipeptídeo que compreende um antigênico determinante que é "similar a" um antigênico determinante situado em um antígeno de *M. tuberculosis* se refere a um polipeptídeo que obtém uma resposta imune comparável aquela obtida pelo antígeno de *M. tuberculosis*.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "imunógeno" ou "imunogenicidade" se refere a qualquer agente que obtém uma resposta imune. Exemplos de um imunógeno incluem, porém não são limitados a peptídeos naturais ou sintéticos (incluindo modificados), proteínas, carboidratos, lipídios, oligonucleotídeos (RNA, DNA, etc.), químicas, ou outros agentes.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "polipeptídeo" abrange cadeias de aminoácido de qualquer comprimento, incluindo proteínas de tamanho natural, em que os resíduos de aminoácido são ligados através de ligações de peptídeo covalentes.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, uma "variante" é um polipeptídeo que difere-se de um antígeno

nativo apenas em substituições e/ou modificações conservadoras, tal que propriedades antigênicas do antígeno nativo são retiradas. Tais variantes podem geralmente ser identificadas modificando-se uma seqüência de polipeptídeo e avaliando as propriedades antigênicas do polipeptídeo modificado. Uma "substituição conservadora" é aquela em que um aminoácido é substituído por outro aminoácido que tem propriedades similares. Em geral, os seguintes grupos de aminoácidos representam mudanças conservadoras: (1) ala, pro, gli, glu, asp, gin, asn, ser, tr; (2) cis, ser, tir, tr; (3) val, ile, leu, met, ala, fe; (4) lis, arg, his; e (5) fe, tir, trp, his. Variantes podem da mesma forma, ou alternativamente, ser modificadas, por exemplo, pela deleção ou adição de aminoácidos que têm influência mínima nas propriedades antigênicas ou características estruturais do polipeptídeo.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, uma "proteína de fusão" ou "polipeptídeo de fusão" compreende duas ou mais seqüências de proteína/polipeptídeo unidas por meio de uma ligação de peptídeo em uma única cadeia de aminoácido. As seqüências podem ser unidas diretamente, sem aminoácidos intermediários, ou por meio de uma seqüência de aminoácido ligador.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "alergênio" se refere a qualquer agente que obtém uma resposta alérgica. Alguns exemplos de alergênios incluem, porém, não são limitados a químicas e plantas, fármacos (tais como antibióticos, soros), alimentos (tais como leite, trigo, ovos, etc), bactérias, vírus, outros parasitas, ina-

lantes (pó, pólen, perfume, fumaça), e/ou agentes físicos (calor, luz, fricção, radiação). Quando aqui empregado, um alérgico pode ser um imunógeno.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "adjuvante" e quaisquer derivações destes, se refere a um agente que modifica o efeito de outro agente enquanto tendo poucos, se houver, efeitos diretos quando produzido por si próprio. Por exemplo, um adjuvante pode aumentar a potência ou eficácia de um farmacêutico, ou um adjuvante pode alterar ou afetar uma resposta imune.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "agonista" se refere a um composto que pode combinar-se com um receptor (por exemplo, um receptor semelhante a *Dobre de sino*, e similares) para produzir uma resposta celular. Um agonista pode ser um ligando que diretamente liga-se ao receptor. Alternativamente, um agonista pode combinar-se com um receptor indiretamente formando-se um complexo com outra molécula que diretamente liga-se ao receptor, ou de outra maneira resultando na modificação de um composto de forma que diretamente ligue-se ao receptor.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "antagonista" se refere a um composto que pode combinar-se com um receptor (por exemplo, um receptor semelhante a *Dobre de sino*, e similares) para inibir uma resposta celular. Um antagonista pode ser um ligando que diretamente liga-se ao receptor. Alternativamente, um antagonista pode combinar-se com um receptor indiretamente formando-se um complexo com outra molécula que diretamente liga-se ao re-

ceptor, ou de outra maneira resulta na modificação de um composto de forma que liga- diretamente se ao receptor.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "analgésico" se refere a um agente que diminui, alivia,
5 reduz, abranda, ou extingue uma sensação neural em uma área do corpo de um indivíduo. Em algumas modalidades, a sensação neural refere-se a dor, em outros aspectos à sensação neural refere-se para desconforto, coceira, queimação, irritação, tinido, "formigamento," tensão, flutuações de temperatura (tal como febre), inflamação, dor, ou outras sensações neurais.
10

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "anestésico" se refere a um agente que produz uma perda reversível de sensação em uma área do corpo de um indivíduo.
15 Em algumas modalidades, o anestésico é considerado ser um "anestésico local" visto que produz uma perda de sensação apenas em uma área particular do corpo de um indivíduo.

Visto que alguém versado na arte relevante reconheceria, alguns agentes podem agir igualmente como um analgésico e um anestésico, dependendo das circunstâncias e outras variáveis incluindo, porém, não limitadas à dosagem, método de liberação, condição médica ou tratamento, e uma composição genética de um indivíduo individual. Adicionalmente, agentes que são tipicamente empregados para outros
20 propósitos podem possuir propriedades de sensibilização de membrana ou anestésico local sob certas circunstâncias ou sob condições particulares.
25

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o ter-

mo "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" inclui uma quantidade eficaz em dosagens e durante períodos de tempo necessários, para obter o resultado desejado. A quantidade eficaz de uma composição contendo um agente farmacêutico pode variar de acordo com fatores tais como o estado de doença, idade, gênero, e peso do indivíduo.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, os termos "veículo," "portador," "veículo farmacêutico," "portador farmacêutico," "veículo farmaceuticamente aceitável," "portador farmaceuticamente aceitável," "veículo diagnóstico," "portador diagnóstico," "veículo diagnosticamente aceitável," ou "portador diagnosticamente aceitável" pode ser empregado intercambialmente, dependendo se o uso é farmacêutico ou diagnóstico, e se refere a líquidos ou sólidos farmaceuticamente ou diagnosticamente aceitáveis, agentes de diluição ou encapsulação, de transporte ou carga, que são normalmente empregados na indústria farmacêutica ou diagnóstica para preparar composições farmacêuticas ou diagnósticas. Exemplos de veículos incluem qualquer líquido, gel, pomada, creme, solvente, diluente, base de unguento de fluido, vesícula, lipossomas, niossomas, etassomas, transfersomas, virossomas, oligosacarídeos cíclicos, vesículas de tensoativos não iônicas, vesículas de tensoativo de fosfolípídeo, micelas, e similares, que é adequado para uso contatando-se um indivíduo.

Em algumas modalidades, um veículo farmacêutico pode se referir a uma composição que inclui e/ou libera um agente farmacologicamente ativo, porém, é geralmente consi-

derado ser de outra maneira farmacologicamente inativo. Em algumas outras modalidades, o veículo farmacêutico pode ter algum efeito terapêutico quando aplicado a um local tal como uma membrana mucosa ou pele, fornecendo-se, por exemplo, 5 proteção ao local de aplicação de condições tais como lesões, outras lesões, ou exposição aos elementos. Desta maneira, em algumas modalidades, o veículo farmacêutico pode ser empregado para proteção sem um agente farmacologicamente ativo na formulação.

10 Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "ciclodextrina" se refere a qualquer de uma família de oligossacarídeos cíclicos. Ciclodextrinas, da mesma forma algumas vezes chamadas cicloamiloses, são compostas de, porém não necessariamente limitadas a, cinco ou mais unidades 15 de D-glicopiranosídeo, conectadas por ligações glicosídicas α -(1,4), como em amilase. Ciclodextrinas tendo tantas quanto 32 unidades de 1,4-glicopiranosídeo foram bem caracterizadas. Tipicamente, ciclodextrinas contêm, porém não são necessariamente limitadas a, seis a oito unidades de glicopiranosídeo em um anel, geralmente denominadas α -ciclodextrina (seis unidades), β -ciclodextrina (sete unidades), e γ -ciclodextrina (oito unidades). Estas podem ser de 20 ocorrência natural ou sinteticamente produzidas.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, "junto 25 com" e quaisquer derivações deste se refere à administração de um agente ativo, veículo, portador, e similares, simultaneamente com, antes de, ou subsequente a administração de um outro agente ativo, veículo, portador, e similares.

Quando aqui empregado e nas reivindicações, o termo "indivíduo" geralmente se refere a qualquer hospedeiro, animal, vertebrado, ou invertebrado, e inclui peixe, mamíferos, anfíbios, répteis, aves, e particularmente humanos.

5 Quando aqui empregado e nas reivindicações anexas, um "controlador" pode ser identificado como uma "unidade de controle."

Os títulos fornecidos aqui são apenas para conveniência e não interpretam o escopo ou significando das modalidades.

10

Figura 1A e 1B mostram um sistema de liberação de fármaco transdérmico exemplar 6 por liberação de um ou mais agentes ativos a um indivíduo. O sistema 6 inclui um dispositivo de iontoforese 8 incluindo montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14, respectivamente, e uma fonte de energia 16. As montagens de eletrodo ativo e contra eletrodo 12, 14, são eletricamente acopladas à fonte de energia 16 para fornecer o agente ativo contido na montagem de eletrodo ativo 12, por meio de iontoforese, a uma interface biológica 18 (por exemplo, uma porção de pele ou membrana mucosa). Em algumas modalidades, o dispositivo de iontoforese 8 pode opcionalmente incluir uma superfície adesiva externa 19 para fisicamente acoplar o dispositivo de iontoforese 8 à interface biológica 18 do indivíduo.

15

20

25 Como mostrado nas Figuras 2A e 2B, a montagem de eletrodo ativo 12 compreende, de um interior 20 a uma exterior 22 da montagem de eletrodo ativo 12: um elemento de eletrodo ativo 24, um reservatório de eletrólito 26 que armaze-

na um eletrólito 28, uma membrana seletiva de íon interno 30, um reservatório de agente ativo interno 34 que armazena o agente ativo 36, uma membrana seletiva de íon externo opcional 38 que opcionalmente esconde o agente ativo adicional 40, um outro agente ativo opcional 42 levado por uma superfície exterior 44 da membrana seletiva de íon externo 38, e um revestimento de liberação exterior opcional 46.

A montagem de eletrodo ativo 12 pode também 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 interno 30 e o reservatório de agente ativo interno 34. O revestimento interno, se presente, seria removido antes da aplicação do dispositivo iontoforético à interface biológica 18. Cada um dos elementos ou estruturas anteriores é discutido em detalhes abaixo.

O elemento de eletrodo ativo 24 é eletricamente acoplado a um primeiro pólo 16a da fonte de energia 16 e posicionado na montagem de eletrodo ativo 12 para aplicar uma força eletromotiva para transportar o agente ativo 36, 40, 42 por meio de vários outros componentes da montagem de eletrodo ativo 12. Sob condições de uso ordinárias, a magnitude da força eletromotiva aplicada é geralmente àquela requerida para liberar o um ou mais agentes ativos de acordo com um protocolo de dosagem eficaz terapêutico ou diagnóstico. Em algumas modalidades, a magnitude é selecionada tal que encontra ou pode exceder o uso ordinário que opera o potencial eletroquímico do dispositivo de liberação de iontoforese 8.

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, por exemplo, compreender camadas múltiplas, por exemplo, uma matriz de polímero compreendendo carbono e uma folha condutiva que compreendem fibra de carbono ou papel de fibra de carbono, tais como aquelas descritas no pedido de patente 2004/317317 japonês pendente geralmente designado, depositado em 29 de outubro de 2004. Os eletrodos com base em carbono são eletrodos inertes em que eles mesmos não sofrem ou participam em reações eletroquímicas. Desse modo, um eletrodo inerte distribui a corrente através da oxidação ou redução de espécies químicas capazes de aceitar ou doar um elétron ao potencial aplicado ao sistema (por exemplo, geração de íons por redução ou oxidação de água). Exemplos adicionais de eletrodos inertes incluem aço inoxidável, ouro, platina, carbono capacitivo, ou grafite.

Alternativamente, um eletrodo ativo de material condutivo sacrificatório, tal como um composto químico ou amálgama, pode da mesma forma ser empregado. Um eletrodo sacrificatório não causa eletrólise de água, porém deve por si próprio ser oxidado ou reduzido. Tipicamente, para um ânodo um metal/sal de metal pode ser empregado. Em tal caso, o metal oxidaria em íons de metal, que seriam em seguida precipitados como um sal insolúvel. Um exemplo de um tal ânodo inclui um eletrodo de Ag/AgCl. A reação reversa ocorre no cátodo em que o íon de metal é reduzido e o ânion cor-

respondente é liberado da superfície do eletrodo.

O reservatório de eletrólito 26 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de manter o eletrólito 28, e em algumas modalidades pode ainda ser
5 o próprio eletrólito 28, por exemplo, onde o eletrólito 28 está em uma forma de gel, semi-sólida ou sólida. Por exemplo, o reservatório de eletrólito 26 pode tomar a forma de uma bolsa ou outro receptáculo, uma membrana com poros, cavidades, ou interstícios, particularmente onde o eletrólito
10 28 for um líquido.

Em uma modalidade, o eletrólito 28 compreende componentes iônicos ou ionizáveis em um meio aquoso, que pode agir para conduzir a corrente para ou qualquer do elemento de eletrodo ativo. Eletrólitos adequados incluem, por exemplo,
15 plo, soluções aquosas de sais. Preferivelmente, o eletrólito 28 inclui sais de íons fisiológicos, tais como cloreto e fosfato de sódio, potássio.

Logo que um potencial elétrico é aplicado, quando um elemento de eletrodo inerte estiver em uso, água é eletrolisada em ambas as reuniões de contra eletrodo e eletrodo
20 ativo. Em certas modalidades, tal como quando a montagem de eletrodo ativo for um ânodo, água é oxidada. Como resultado, oxigênio é removido de água enquanto prótons (H^+) são produzidos. Em uma modalidade, o eletrólito 28 pode também
25 compreender um anti-oxidante. Em algumas modalidades, o anti-oxidante é selecionado a partir 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 da hidrólise de água ocorrer. Em algumas outras modalidades, uma forma oxidada do anti-oxidante é utilizada no cátodo, e uma forma reduzida do anti-oxidante é utilizada no ânodo. Exemplos de antioxidantes biologicamente compatíveis
5 incluem, porém não são limitados a, ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), ou citrato de sódio.

Como notado acima, o eletrólito 28 pode estar na forma de uma solução aquosa alojada dentro de um reservatório 26, ou na forma de uma dispersão em um polímero de hidrogel ou hidrofílico capaz de manter quantidade substancial
10 de água. Por exemplo, um eletrólito adequado pode tomar a forma de uma solução de 0,5 M de fumarato dissódico:0,5 M de ácido poliacrílico:0,15 M de anti-oxidante. Componentes adicionais ou alternativos podem incluir ascorbato, lactato,
15 e similares.

A membrana seletiva de íon interno 30 está geralmente posicionada para separar o eletrólito 28 e o reservatório interno de agente ativo 34, se uma tal membrana estiver incluída no dispositivo. A membrana seletiva de íon interno 30 pode tomar a forma de uma membrana seletiva de carga.
20 Por exemplo, quando o agente ativo 36, 40, 42 compreende um agente ativo catiônico, a membrana seletiva de íon interno 30 pode tomar a forma de uma membrana de troca aniônica, seletiva para substancialmente passar ânions e substancialmente bloquear cátions.
25 A membrana seletiva de íon interno 30 pode vantajosamente prevenir a 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 interno 30 pode prevenir ou inibir a transferência de íons de sódio (Na^+) do eletrólito 28, desse modo aumentando a taxa de transferência e/ou compatibilidade biológica do dispositivo de iontoforese 8.

5 O reservatório de agente ativo interno 34 está geralmente posicionado entre a membrana seletiva de íon interno 30 e a membrana seletiva de íon externo 38. O reservatório de agente ativo interno 34 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de temporariamente
10 manter o agente ativo 36. Por exemplo, o reservatório de agente ativo interno 34 pode tomar a forma de uma bolsa ou outro receptáculo, uma membrana com poros, cavidades, ou interstícios, particularmente onde o agente ativo 36 for um líquido. O reservatório de agente ativo interno 34 pode
15 também compreender uma matriz em gel.

 Opcionalmente, uma membrana seletiva de íon externa 38 está posicionada geralmente oposta pela montagem de eletrodo ativo 12 do elemento de eletrodo ativo 24. A membrana externa 38 pode, como na modalidade ilustrada nas Fi-
20 guras 2A e 2B, tomam a forma de uma membrana de troca iônica tendo poros 48 (apenas aquela denominada nas Figuras 2A e 2B em consideração à clareza de ilustração) da membrana seletiva de íon 38 incluindo material de troca iônica ou grupos 50
(apenas três denominadas nas Figuras 2A e 2B em consideração
25 à clareza de ilustração). Sob a influência de uma força eletromotiva ou corrente, o material de troca iônica ou grupos 50 seletivamente substancialmente passa íons da mesma polaridade como agente ativo 36, 40, enquanto substancial-

mente bloqueando íons da polaridade oposta. Desse modo, a membrana de troca iônica externa 38 é carga seletiva. Onde o agente ativo 36, 40, 42 for um cátion (por exemplo, lidocaína), a membrana seletiva de íon exterior 38 pode tomar a
5 forma de uma membrana de troca catiônica, desse modo permitindo a passagem do agente ativo catiônico enquanto bloqueando o fluxo posterior dos ânions presentes na interface biológica, tal como pele. Alternativamente, onde o agente ativo 36, 40, 42 for um ânion, a membrana seletiva de íon ex-
10 terna 38 pode tomar a forma de uma membrana de troca aniônica, desse modo, permitindo a passagem do agente ativo aniônico.

A membrana seletiva de íon externa 38 pode opcionalmente esconder o agente ativo 40. Sem estar limitada a-
15 través da teoria, grupos de troca iônica ou material 50 temporariamente mantém íons da mesma polaridade como a polaridade do agente ativo na ausência da força eletromotivo ou corrente e substancialmente libera aqueles íons quando substitu-
20 tuidos com íons substitutivos de polaridade ou carga semelhante sob da influência de uma corrente ou força eletromotiva.

Alternativamente, a membrana seletiva de íon externo 38 toma a forma de uma membrana semi-permeável ou microporosa que é seletivo através do tamanho. Em algumas mo-
25 dalidades, uma tal membrana semi-permeável pode vantajosamente esconcer o agente ativo 40, por exemplo, empregando-se o revestimento de liberação externa removivelmente liberável 46 para manter o agente ativo 40 até que o revestimento de

liberação externa 46 seja removido antes do uso.

A membrana seletiva de íon externa 38 pode ser opcionalmente pré-carregada com o agente ativo adicional, tal como fármacos ionizáveis ou ionizados ou agentes terapêuticos ou diagnósticos e/ou fármacos polarizados ou polarizáveis ou agentes terapêuticos ou diagnósticos. Onde a membrana seletiva de íon externa 38 é uma membrana de troca iônica, uma quantidade significativa de agente ativo 40 pode ligar-se aos grupos de troca iônica 50 nos poros, cavidades ou interstícios 48 da membrana seletiva de íon externa 38.

O agente ativo 42 que falha ao ligar-se aos grupos de troca iônica do material 50 pode aderir-se à superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o outro agente ativo 42. Alternativamente, ou adicionalmente, o outro agente ativo 42 pode ser depositado positivamente sobre e/ou aderido pelo menos a uma porção da superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38, por exemplo, através de pulverização, inundação, revestimento, eletrostaticamente, deposição de vapor, e/ou de outra maneira. Em algumas modalidades, o outro agente ativo 42 pode revestir suficientemente a superfície externa 44 e/ou ser de espessura suficiente para formar uma camada distinta 52. Em outras modalidades, o outro agente ativo 42 pode não ser suficiente no volume, espessura, ou cobertura 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 em forma sólida, uma fonte de hidratação pode ser fornecida, integrada na montagem de eletrodo ativo 12, ou aplicada do exterior desta apenas antes do uso.

Em algumas modalidades, o agente ativo 36, agente
5 ativo adicional 40, e/ou outro agente ativo 42 pode ser composições ou elementos idênticas ou similares. Em outras modalidades, o agente ativo 36, o agente ativo adicional 40, e/ou outro agente ativo 42 pode ser composições ou elementos diferentes um do outro. Desse modo, um primeiro tipo de agente
10 ativo pode ser armazenado no reservatório de agente ativo interno 34, enquanto um segundo tipo de agente ativo pode ser escondido no membrana seletiva de íon externa 38. Em tais umas modalidades, o primeiro tipo ou o segundo tipo de agente ativo pode ser depositado na superfície externa 44
15 da membrana seletiva de íon externa 38 como o outro agente ativo 42. Alternativamente, uma mistura do primeiro e do segundo tipos de agente ativo pode ser depositada na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o outro agente ativo 42. Como uma outra alternativa, um ter-
20 ceiro tipo de composição de agente ativo ou elemento pode ser depositado na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38 como o outro agente ativo 42. Em outra modalidade, um primeiro tipo de agente ativo pode ser armazenado no reservatório de agente ativo interno 34 como o agente
25 ativo 36 e escondido no íon externo em outra modalidade, membrana 38 seletiva como o agente 40 ativo adicional, enquanto um segundo tipo de agente ativo pode ser depositado na superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa

38 como o outro agente ativo 42. Tipicamente, em modalidades onde um ou mais agentes ativos diferentes são empregados, os agentes ativos, 36, 40, 42 serão todos de polaridade comum para prevenir os agentes ativos 36, 40, 42 a partir da competição um com o outro. Outras combinações são possíveis.

O revestimento de liberação externo 46 pode geralmente estar posicionado sobrejacente ou revestindo o outro agente ativo 42 transportado pela superfície externa 44 da membrana seletiva de íon externa 38. O revestimento de liberação externo 46 pode proteger o outro agente ativo 42 e/ou a membrana seletiva de íon externa 38 durante o armazenamento, antes de aplicação de uma corrente ou força eletromotiva. O revestimento de liberação externo 46 pode ser um revestimento seletivamente liberável feito de material impermeável, tais como revestimentos de liberação geralmente associados com adesivos sensíveis à pressão.

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, por exemplo, tomar a forma de um adesivo e/ou gel. O gel pode, por exemplo, tomar a forma de um gel hidratante. Seleção de géis bioadesivos adequados está dentro do conhecimento de alguém versado na técnica pertinente.

Na modalidade ilustrada nas Figuras 2A e 2B, a montagem de contra-eletrodo 14 compreende, a partir de um interior 64 a um exterior 66 da montagem de contra-eletrodo 14: um elemento de contra-eletrodo 68, um reservatório de eletrólito 70 que armazena um eletrólito 72, uma membrana se-

letiva de íon interno 74, um tampão de reservatório opcional 76 que armazena o material de tampão 78, uma membrana seletiva de íon externo opcional 80, e um revestimento de liberação externo opcional 82.

5 O elemento de contra-eletrodo 68 é eletricamente acoplado a um segundo polo 16b da fonte de energia 16, o segundo polo 16b tendo uma polaridade oposta ao primeiro polo 16a. Em uma modalidade, o elemento de contra-eletrodo 68 é um eletrodo inerte. Por exemplo, o elemento de contra-
10 eletrodo 68 pode tomar a forma do elemento de eletrodo com base em carbono discutida acima.

 O reservatório de eletrólito 70 pode tomar uma variedade de formas incluindo qualquer estrutura capaz de manter o eletrólito 72, e em algumas modalidades pode ainda ser
15 o próprio eletrólito 72, por exemplo, onde o eletrólito 72 está em uma forma de gel, 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
20 72 é um líquido.

 O eletrólito 72 está geralmente posicionado entre o elemento de contra-eletrodo 68 e a membrana seletiva de íon externa 80, próximo ao elemento de contra-eletrodo 68. Como descrito acima, o eletrólito 72 pode fornecer fornecer
25 íons ou 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 inibir a formação de ácidos

ou bases ou neutralizar o mesmo, que pode realçar a eficiência e/ou reduzir o potencial para irritação da interface biológica 18.

A membrana seletiva de íon interna 74 está posicionada entre e/ou para separar, o eletrólito 72 do 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 iônica ilustrada que substancialmente permite a passagem de íons de uma primeira polaridade ou carga enquanto substancialmente bloqueando a passagem de íons ou carga de uma segunda, polaridade oposta. A membrana seletiva de íon interna 74 tipicamente passará íons de carga ou polaridade oposta para aqueles passados pela membrana seletiva de íon externo 80 enquanto bloqueando substancialmente íons de carga ou polaridade semelhante. Alternativamente, a membrana seletiva de íon interna 74 pode tomar a forma de uma membrana microporosa ou semi-permeável que é seletiva com base no tamanho.

A membrana seletiva de íon interna 74 pode prevenir a transferência de compostos ou elementos indesejáveis no material de tampão 78. Por exemplo, a membrana seletiva de íon interna 74 pode prevenir ou inibir a transferência de íons de hidroxila (OH^-) ou cloreto (Cl^-) a partir 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 externo 80. O reservatório de tampão 76 pode tomar uma variedade de formas capazes de manter tem-

porariamente o material de tampão 78. Por exemplo, o reservatório de tampão 76 pode tomar a forma de uma cavidade, de uma membrana porosa ou um gel.

5 O material de tampão 78 pode fornecer íons para transferência através da membrana seletiva de íon externo 42 para a interface biológica 18. Conseqüentemente, o material de tampão 78 pode, por exemplo, compreender um sal (por exemplo, NaCl).

10 A membrana seletiva de íon externo 80 da montagem de contra-eletrodo 14 pode tomar uma variedade de formas. Por exemplo, a membrana seletiva de íon externo 80 pode tomar a forma de uma membrana de troca iônica seletiva de carga. Tipicamente, a membrana seletiva de íon externo 80 da montagem de contra-eletrodo 14 é seletiva aos íons com uma
15 carga ou polaridade oposta àquela da membrana seletiva de íon externa 38 da montagem de eletrodo ativo 12. A membrana seletiva de íon externo 80 é, portanto, uma membrana de troca aniônica, que substancialmente passa os ânions e bloqueia os cátions, desse modo impede o fluxo posterior dos cátions
20 a partir da interface biológica. Exemplos de membranas de troca iônica adequadas são discutidos acima.

Alternativamente, a membrana seletiva de íon externa 80 pode tomar a forma de uma membrana semi-permeável que substancialmente passa e/ou bloqueia os íons com base no
25 tamanho ou peso molecular do íon.

O revestimento de liberação externo 82 pode geralmente estar posicionado sobrejacente ou revestindo uma superfície externa 84 da membrana seletiva de íon externo 80.

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

O dispositivo de iontoforese 8 pode também compreender um material de moldagem inerte 186 adjacente aos lados expostos das várias outras estruturas que formam as montagens de contra-eletrodo e ativo 12, 14. O material de moldagem 86 pode vantajosamente fornecer proteção ambiental às várias estruturas das montagens de contra-eletrodo e ativo 12, 14. O envelopamento das reuniões de contra-eletrodo e ativo 12, 14 é um material de alojamento 90.

Como visto do melhor modo na Figura 2B, as montagens de contra-eletrodo e ativo 12, 14 são posicionadas na interface biológica 18. O posicionamento na interface biológica podem fechar o circuito, permitindo a força eletromotiva ser aplicada e/ou a corrente fluir de um polo 16a da fonte de energia 16 ao outro polo 16b, pela montagem de eletrodo ativo, interface biológica 18 e montagem de contra-eletrodo 14.

Em uso, a membrana seletiva de íon de eletrodo a-

tivo 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 externa 22 e a interface biológica 18. O meio de acoplamento de interface pode, por exemplo, tomar a forma de um adesivo e/ou gel. O gel pode, por exemplo, tomar a forma de um gel hidratante ou um hidrogel. Se empregado, o meio de acoplamento de interface deve ser permeável pelo agente ativo 36, 40, 42.

Em algumas modalidades, a fonte de energia 16 é selecionada para fornecer a voltagem, corrente, e/ou duração suficiente para garantir a liberação do um ou mais agentes ativos 36, 40, 42 a partir do reservatório 34 e por uma interface biológica (por exemplo, uma membrana) para conceder o efeito fisiológico desejado. A fonte de energia 16 pode tomar a forma de uma ou mais células de bateria químicas, super ou ultra-capacitores, pilhas termelétricas, células secundárias, células secundárias de película fina, células em botão, células de íon de lítio, células de ar de zinco, células de hidreto de metal de níquel, e similares. A fonte de energia 16 pode, por exemplo, fornecer uma voltagem de 12,8 V DC, com tolerância de 0,8 V DC, e uma corrente de 0.3 mA. A fonte de energia 16 pode ser seletivamente eletricamente acoplada às reuniões de contra-eletrodo e ativo 12, 14 por um circuito de controle, por exemplo, por tiras de fibra de carbono. O dispositivo de iontoforese 8 pode incluir elementos de circuito integrado e/ou discreto para controlar a

voltagem, corrente e/ou força liberado às reuniões de eletrodo 12, 14. Por exemplo, o dispositivo de iontoforese 8 pode incluir um diodo para fornecer uma corrente constante aos elementos de eletrodo 24, 68.

5 Como sugerido acima, o um ou mais agentes ativos 36, 40, 42 pode tomar a forma de um ou mais fármacos catiônicos ou um aniônico ou outros agentes terapêuticos ou diagnósticos. Conseqüentemente, os pólos ou terminais da fonte de energia 16 e a seletividade das membranas seletivas de
10 ion externo 38, 80 e membranas seletivas de ion interno 30, 74 são selecionadas adequadamente.

 Durante a iontoforese, a força eletromotiva pelas assembléias de eletrodo, como descrito, leva a uma migração de moléculas de agente ativo carregadas, bem como íons e outros componentes carregados, através da interface biológica
15 no tecido biológico. Esta migração pode levar a um acúmulo de agentes ativos, íons, e/ou outros componentes carregados dentro do tecido biológico além da interface. Durante a iontoforese, além da migração de moléculas carregadas com res-
20 peito a forças repulsivas, há da mesma forma um fluxo eletrosmótico de solvente (por exemplo, água) através dos eletrodos e da interface biológica no tecido. Em certas modalidades, o fluxo de solvente eletrosmótico realça a migração de ambas moléculas carregada e não carregadas. Migração
25 realçada por fluxo de solvente eletrosmótico pode ocorrer particularmente com tamanho crescente da molécula.

 Em certas modalidades, o agente ativo pode ser uma molécula de peso molecular mais alto. 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 carga líquida baixa, ou podem ser não carregadas sob as condições dentro do eletrodo ativo. Em certos aspectos, tais agentes ativos podem migrar-se pobremente sob as forças repulsivas iontoforéticas, ao contrário da migração de agentes ativos altamente carregados pequenos sob da influência destas forças. Estes agentes ativos de peso molecular mais alto podem, desse modo, ser transportados através da interface biológica nos tecidos subjacentes principalmente por fluxo de solvente eletroosmótico. Em certas modalidades, os agentes ativos polieletrólíticos de peso molecular alto 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 pela interface biológica por um dos métodos motrizes descritos aqui.

Em algumas modalidades, o sistema de liberação transdérmica 6 inclui um dispositivo de liberação iontoforético 8 para fornecer a liberação transdérmica de um ou mais agentes ativos terapêuticos ou diagnósticos 36, 40, 42 a uma interface biológica 18. O dispositivo de liberação 8 inclui a montagem de eletrodo ativo 12 que inclui pelo menos um reservatório de agente ativo e pelo menos um elemento de eletrodo ativo operável para fornecer uma força eletromotiva para direcionar um agente ativo a partir do pelo menos um reservatório de agente ativo. O dispositivo de liberação 8

pode incluir uma montagem de contra-eletrodo 14 que inclui pelo menos um elemento de contra-eletrodo 68, e uma fonte de energia 16 acoplada eletricamente ao pelo menos um ativo e o pelo menos um elemento de contra-eletrodo 24, 68. Em algumas 5 modalidades, o dispositivo de liberação iontoforético 8 pode também incluir um ou mais agentes ativos 36, 40, 42 carregados no pelo menos um reservatório de agente ativo 34.

Dispositivos iontoforético e métodos são fornecidos para liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos a 10 um local em um indivíduo. Em certos aspectos, um local para o qual um agente ativo é liberado pode ser aquele ao qual a dor foi identificada ou diagnosticada. Em certos tais aspectos, o método pode incluir primeiro identificar um local de dor. Em certas modalidades, a liberação de um ou mais agentes 15 tes ativos a um tal local pode ser para alívio de dor nesse local.

Como descrito em outro lugar aqui, dor pode ser neuropática ou nociceptiva. Dor neuropática pode ser crônica, que exige o tratamento crônico. Como a causa da dor neuropática pode ser desconhecida ou pode não ser possível controlar, em uma modalidade o tratamento pode incluir administração contínua crônica de fármacos que melhoram a dor, tais como agentes ativos anestésicos ou analgésicos identificados aqui. Tais agentes podem ser administrados passivamente por 20 aplicação de um ou mais dispositivos a uma interface biológica (por exemplo, pele ou membrana mucosa) em ou áreas próximas onde um indivíduo está experienciando a dor neuropática. Logo que o dispositivo entra em contato com a interface,

um agente pode, em seguida, difundir-se a partir do dispositivo sobre ou na interface para mostrar seu efeito no alívio da dor. Alternativamente, um agente pode vantajosamente ser ativamente administrado através de um dispositivo através de
5 uma interface biológica e tecido na circulação sistêmica, por meio do qual o agente pode mostrar seu efeito terapêutico localmente e mais amplamente. Em uma modalidade, por exemplo, um agente ativo pode ser administrado através da porção da área de uma interface biológica a partir da qual
10 pode entrar no fluxo de sangue e ser transportada sistemicamente em um leito capilar ou outro vasculatura em uma área que experimenta dor neuropática. Em certas modalidades, o dispositivo para administração ativa de um anestésico ou analgésico é um dispositivo iontoforético, como descrito em
15 maiores detalhes aqui.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para uso de acordo com quaisquer dos métodos para liberação sistêmica de agentes ativos, como descrito aqui, pode ser selecionado a partir de quaisquer dos dispositivos iontoforéticos descritos e divulgados em outro lugar aqui. Em certos aspectos, um dispositivo de liberação pode ser selecionado para uso. Em certos tais aspectos, o dispositivo de liberação selecionado pode ser removido a partir do empacotamento e preparado para uso. Em tais outros aspectos, o dispositivo de liberação pode ser preparado para uso através da
20 remoção de um revestimento de liberação.

Em certas modalidades, um método como descrito aqui pode compreender acoplar fisicamente um dispositivo de

liberação iontoforético a uma interface biológica de um indivíduo com um dispositivo de liberação iontoforético e ativar o dispositivo para transportar um agente ativo através da interface biológica e em ou através de um tecido no sistema circulatório de um indivíduo. Em certos aspectos, um dispositivo pode ser ativado antes de contatar uma interface biológica. Em certas modalidades, um agente ativo pode ser selecionado a partir da classe da -caína de compostos anestésicos ou analgésicos.

10 Em certos aspectos, um agente ativo pode ser liberado por uma duração específica de tempo. Em certas tais modalidades, a duração da liberação pode ser selecionada a ser suficiente para o alívio da dor. Em certos aspectos, a duração da liberação pode ser estabelecida empiricamente. Por exemplo, a duração pode ser determinada com base no alívio da dor como identificado pelo indivíduo. Em outros aspectos, a duração da liberação pode ser estabelecida com base em uma dose liberada, como determinado, por exemplo, pela taxa de liberação de um agente ativo por um dispositivo iontoforético. A duração da liberação por um dispositivo pode depender de vários fatores, incluindo, por exemplo, concentração de agente ativo dentro de uma estrutura de eletrodo ativo, magnitude de um potencial elétrico aplicado, e fluxo de um agente ativo através de uma interface biológica e um tecido.

25 Protocolo de método para duração de liberação e dosagens eficazes de um agente ativo pode ser facilmente estabelecido, por exemplo, com base nos resultados de estudos clínicos.

Em certos aspectos, a duração da liberação pode

ser controlada manualmente por um indivíduo. Por exemplo, um indivíduo pode iniciar a liberação de um agente ativo através da ativação manual de um interruptor. O indivíduo pode em seguida terminar a liberação através da desativação manual do interruptor. Em certas tais modalidades, o indivíduo pode terminar a liberação depois de uma duração pré-determinada de tempo. Em outras tais modalidades, o indivíduo pode terminar a liberação ao notar um efeito fisiológico, por exemplo, uma diminuição na dor a um nível aceitável ao indivíduo. Em ainda outras tais modalidades, a desativação do dispositivo para terminar a liberação pode depender da medida e monitoramento de níveis de agente ativo ou algum outro composto relacionado dentro do fluxo de sangue do indivíduo. Ta monitoramento podem ser realizado automaticamente com instrumentos de monitoramento apropriados ou através de teste de amostras de sangue retiradas periodicamente e analisadas para tais agentes ativos ou compostos relacionados.

Em certas modalidades, a duração da liberação pode ser controlada automaticamente. Por exemplo, um dispositivo de liberação iontoforético que tem uma unidade de controle programável pode ser programado antes de contatar uma interface biológica com o dispositivo. A algum tempo depois de contatar a interface biológica, o dispositivo pode ativar-se automaticamente para iniciar a liberação de um agente ativo e, depois de uma duração pré-determinada de tempo, quando programado, desativar para terminar a liberação do agente ativo. Alternativamente, o dispositivo pode ser ativado ma-

nualmente para iniciar a liberação e automaticamente desativado para cessar a liberação. Em certos aspectos, a duração programada de liberação pode ser determinada através de condições previamente estabelecidas para liberação de um agente ativo particular. Por exemplo, níveis de dosagem podem ser determinados para fornecer um efeito fisiológico desejado em um indivíduo. Em certas modalidades, um dispositivo de liberação pode ser produzido tendo um programa fixo que não pode ser alterado quando o dispositivo for empregado. Em certas tais modalidades, a ativação do programa e o dispositivo podem ocorrer automaticamente como um resultado do contato do dispositivo com uma interface biológica. Alternativamente, o programa fixo pode ser iniciado e o dispositivo ativado manualmente.

Em certas modalidades, um método e dispositivo como descrito aqui podem operar de uma maneira pulsada em que os intervalos entre pulsos de liberação podem ser programados para variar amplamente, dependendo de um uso específico do dispositivo e/ou exigências para tratamento. Em tais modalidades, por exemplo, liberação pulsada programada de agente ativo pode fornecer um nível circulante contínuo de agente ativo. Um nível circulante pode ser selecionado, por exemplo, para tratar condições crônicas sem exibir toxicidade, sob condições nas quais a toxicidade em certos níveis pode ser um possível efeito colateral adverso.

Em certos aspectos, um ou mais agentes ativos podem ser administrados iontoforeticamente a um indivíduo para liberação sistêmica a um local de dor neuropática no indiví-

duo. Em certos tais aspectos, pode haver alívio da dor neuropática. Métodos e dispositivos descritos aqui podem ser aplicados vantajosamente ao tratamento de tais condições, particularmente em que tais condições são crônicas e podem
5 desse modo beneficiar-se da liberação e administração contínua, à longo prazo. Em certas modalidades, por exemplo, os agentes ativos, tal como anestésicos tipo cáina e analgésicos, pode ser iontoforeticamente administrados e sistematicamente liberados em níveis terapêuticos adequados para manter
10 o alívio da dor crônica. Em certas outras modalidades, os agentes ativos podem ser administrados de uma maneira pulsada para manter o alívio. Em certas modalidades, a dor neuropática pode estar associada com, por exemplo, condições tal como câncer; quimioterapia; alcoolismo; amputação (por
15 exemplo, síndrome do membro fantasma); problemas de coluna, perna, ou quadril (ciático); diabetes; problemas de nervo facial (neuralgia trigeminal); infecção por HIV ou AIDS; esclerose múltipla; ou cirurgia espinhal. Em certas outras modalidades, dor neuropática pode estar associada com herpes
20 (infecção por vírus do herpes zoster; dor pós-herpética).

Em certos aspectos, métodos e dispositivos descritos aqui podem ser aplicados ao alívio da dor nociceptiva. Enquanto a dor nociceptiva é tipicamente uma condição aguda em que a dor ocorre até que a causa seja tratada bem sucedi-
25 damente e a cicatrização tenha ocorrido, o alívio da dor pode não obstante ser necessária durante um período de dias, ou até mesmo semanas. Sob tais condições, o uso de métodos e dispositivos descritos aqui pode ser vantajoso. Em certas

modalidades, dor nociceptiva a ser aliviada pode, por exemplo, estar associada com e/ou ser o resultado de queimaduras, tecido danificado, infecção, mudanças químicas, ou pressão no local da dor.

5 Em certas modalidades dos métodos descritos aqui, um agente ativo pode ser liberado preferencialmente a uma região ou local particular. Por exemplo, dano ao nervo pode resultar em dor que pode estar localizada mesmo que a localização do dano possa ser desconhecida. Em certas tais modalidades, um agente ativo tal como um anestésico tipo cáina
10 ou analgésico podem estar direcionado preferencialmente ao local da dor através do contato de uma interface biológica através da qual o agente ativo pode ser administrado para entrar nos vasos sanguíneos que fornecem o local ao qual a
15 dor é experienciada pelo indivíduo. Em certas tais modalidades, por exemplo, um anestésico tipo cáina ou analgésico pode ser iontoforeticamente administrado para entrar nas artérias que fornecem uma leito capilar na região em que um indivíduo experimenta a dor crônica. Em alguns tais aspectos,
20 níveis de agente ativo podem ser liberados em níveis terapêuticos elevados dentro do sangue fornecedor de circulação, e desse modo o agente ativo, a uma região particular que requer alívio da dor. Em tais aspectos, os níveis elevados de agente ativo podem ser diluídos quando os agentes ativos
25 movem-se através do sistema circulatório longe da região de dor, desse modo limitando ou eliminando quaisquer efeitos tóxicos sistêmicos possíveis de tais níveis terapêuticos elevados do agente ativo.

Qualquer dispositivo iontoforético descrito aqui pode ser usado na prática dos métodos para liberação sistêmica de agentes ativos, em particular anestésicos tipo cáina ou analgésicos, descritos aqui. Em pelo menos uma modalidade, um dispositivo pode incluir pelo menos uma montagem de eletrodo ativo que tem um elemento de eletrodo ativo para fornecer um potencial elétrico de uma primeira polaridade e pelo menos uma montagem de contra-eletrodo que tem um elemento de contra-eletrodo para fornecer um potencial elétrico de uma segunda polaridade. Em pelo menos uma modalidade, uma montagem de eletrodo ativo pode incluir um reservatório de agente ativo interno que armazena um primeiro agente ativo. Em pelo menos uma tal modalidade, o primeiro agente ativo armazenado pode ser do tipo cáina de anestésicos ou analgésicos. Em pelo menos uma modalidade, uma montagem de eletrodo ativo pode também incluir um segundo agente ativo, em que o segundo agente ativo pode ou não pode ser do tipo cáina de anestésicos ou analgésicos. Em pelo menos uma tal modalidade, o segundo agente ativo pode ser armazenado com o primeiro agente ativo. Alternativamente, o segundo agente ativo pode ser armazenado separadamente a partir do primeiro agente ativo. Uma ou mais possíveis localizações para armazenamento de um primeiro e um segundo agente ativo dentro da montagem de eletrodo ativo é/são descrito(s) aqui.

Em certas modalidades, um único agente ativo pode ser sistemicamente liberado de acordo com os métodos e para usos descritos aqui. Em certas outras modalidades, mais de um agente ativo pode ser sistemicamente liberado de acordo

com métodos e para usos descritos aqui. Em certas modalidades, agentes ativos sistemicamente liberados de acordo com métodos e para usos descritos aqui são selecionados a partir do tipo cáina de anestésicos ou analgésicos. Em certas outras modalidades, agentes ativos sistemicamente liberados de acordo com métodos e para usos descritos aqui podem incluir os agentes ativos diferentes daqueles selecionados a partir do tipo cáina de anestésicos ou analgésicos.

Como é conhecido na técnica, lidocaína é combinada habitualmente com um vasoconstritor, tal como epinefrina, e similares, para administração iontoforética superficial de lidocaína como um anestésico local. Ao contrário, ausência de um vasoconstritor, ou ainda inclusão de um vasodilatador, em composições, dispositivos e métodos para liberação de sistema de agentes ativos pode ser particularmente vantajoso. Vasodilatadores que podem ser utilizados em dispositivos e métodos como descrito aqui são bem conhecidos na técnica.

Em certas modalidades, um método de liberação sistêmica de um agente ativo a um local em um indivíduo pode incluir o fornecimento de um potencial elétrico de uma primeira polaridade a um elemento de eletrodo ativo de um dispositivo de liberação e fornecimento de um potencial elétrico de uma segunda polaridade a um elemento de contra-eletrodo de um dispositivo. Em certos aspectos, um potencial elétrico fornecido a um elemento de eletrodo ativo e a um elemento de contra-eletrodo pode ser fornecido continuamente e em um nível fixo. Em certos outros aspectos, um potencial

elétrico pode ser fornecido continuamente e em um nível variável. Em ainda outros aspectos, um potencial elétrico pode ser fornecido de uma maneira pulsada não contínua com níveis de todos os pulsos idêntico. Em ainda outros aspectos, um
5 potencial elétrico pode ser fornecido de uma maneira pulsada não contínua com níveis de pulsos que diferem-se um do outro.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para prática de métodos descritos aqui pode incluir uma unidade de controle. Em certas tais modalidades, a ativação de
10 um dispositivo de liberação pode incluir operar a unidade de controle. Em certos aspectos, uma unidade de controle pode incluir pelo menos um interruptor. Em certos tais aspectos, um método de liberação de um agente ativo a um local em um indivíduo pode compreender a ativação do interruptor. Em
15 certos outros aspectos, uma unidade de controle pode ser programável. Em certos tais aspectos, um método para liberação sistêmica de um agente ativo como descrito aqui pode compreender a programação da unidade de controle. Em alguns
20 aspectos, uma unidade de controle programável pode ser programada antes de trazer um dispositivo de liberação em contato com uma interface biológica. Em outros aspectos, uma unidade de controle programável pode ser programada depois de trazer um dispositivo em contato com a interface biológica.
25 ca. Em algumas modalidades, uma unidade de controle pode ser uma parte integrante de um dispositivo. Em outras modalidades, uma unidade de controle pode ser externa a e eletricamente conectada a um dispositivo.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação para prática de métodos descritos aqui pode compreender uma fonte de energia. Em certos tais aspectos, a ativação de um dispositivo de liberação pode incluir eletricamente acoplar a fonte de energia para fechar um circuito que inclui um indivíduo.

Em certas modalidades, um dispositivo iontoforético para prática de métodos descritos aqui pode ser na forma de um emplastro. Em certos aspectos, um método para liberação sistêmica de um agente ativo como descrito aqui pode compreender anexar um dispositivo de liberação a uma interface biológica, ou uma porção de uma interface biológica, utilizando-se um adesivo, uma matriz de gel, ou outro material adequado para anexar um dispositivo a uma interface biológica e eletricamente condutivo quando necessário para operação do dispositivo.

Em certos aspectos, um dispositivo de liberação iontoforético, e métodos de uso deste, de acordo com a presente descrição, pode liberação os agentes ativos para circulação sistêmica em níveis terapêuticos de soro particulares. Em certas modalidades, por exemplo, lidocaína pode ser liberada para produzir uma concentração de plasma de 100-500 ng/ml. Em certas outras modalidades, lidocaína pode ser liberada para produzir uma concentração de plasma de 500-1000 ng/ml. Em ainda outras modalidades, lidocaína pode ser liberada para produzir uma concentração de plasma de 1000-1500 ng/ml.

Em algumas modalidades, um dispositivo iontoforé-

tico para uso na liberação sistêmica de agentes ativos como descrito aqui pode ter uma superfície que é enorme comparada à superfície de dispositivos iontoforéticos conhecidos na arte. Em tais modalidades, uma superfície de tamanho aumentado pode ser particularmente vantajosa para liberação de 5 níveis de agente ativo adequados para produzir níveis terapêuticos úteis dentro da circulação do indivíduo.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação iontoforético, como descrito aqui, é fornecido para uso em 10 um método para aliviar a dor em um local de dor em um indivíduo através de liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos ao local de dor no indivíduo, como descrito aqui.

Em certas modalidades, um dispositivo de liberação iontoforético, como descrito aqui, é fornecido para liberação 15 ção sistêmica de xilocaína (Lidocaine®) a um local de dor em um indivíduo.

Em pelo menos uma modalidade de um dispositivo iontoforético para uso em um método para liberação sistêmica, de acordo com a presente descrição, uma montagem de eletrodo 20 ativo compreende uma solução de fármaco de carga Lidocaine®, e uma montagem de contra-eletrodo compreende uma contra solução salina. Em outras modalidades, o dispositivo pode compreender um controlador e uma fonte de energia.

Em certas modalidades, uma interface biológica pode 25 de ser uma pele, uma porção de pele, uma membrana mucosa, ou uma porção de membrana mucosa.

Durante a iontoforese, a força eletromotiva pelas reuniões de eletrodo, como descrito, leva a uma migração de

moléculas de agente ativo carregadas, bem como íons e outros componentes carregados, através da interface biológica no tecido biológico. Esta migração pode levar a um acúmulo de agentes ativos, íons, e/ou outros componentes carregados dentro do tecido biológico além da interface. Durante a iontoforese, além da ou em vez da migração de agentes ativos carregados com respeito às forças repulsivas, agentes ativos podem da mesma forma ser transportados através de fluxo eletrosmótico do solvente (por exemplo, água) através de eletrodos e da interface biológica no tecido. Em certas modalidades, o fluxo de solvente eletrosmótico realça a migração de ambas moléculas carregada e não carregadas. A migração realçada por fluxo de solvente eletrosmótico pode ocorrer particularmente com tamanho crescente da molécula de agente ativo.

Em certas modalidades, um agente ativo pode ser uma molécula de peso molecular mais alto. Em certos aspectos, uma molécula pode ser um polieletrólito polar. Em certos outros aspectos, uma molécula pode ser lipofílica. Em certas modalidades, moléculas podem ser carregadas, podem ter uma carga líquida baixo, ou podem ser não carregadas sob as condições dentro do eletrodo ativo. Em certos aspectos, os agentes ativos podem migrar-se pobremente sob as forças repulsivas iontoforéticas, ao contrário da migração de agentes ativos altamente carregados pequenos sob da influência destas forças. Em tais aspectos, agentes ativos moleculares superiores podem desse modo ser levados através da interface biológica nos tecidos subjacentes principalmente por fluxo

de solvente eletroosmótico. Em certas modalidades, agentes ativos polieletrólíticos de peso molecular alto podem ser proteínas, polipeptídeos ou ácidos nucleicos.

A descrição anterior de modalidades ilustradas, incluindo o que é descrito no Resumo, não está destinada a ser exaustiva ou limitar as reivindicações às formas precisas descritas. Embora modalidades específicas e exemplos sejam descritos aqui para propósitos ilustrativos, várias modificações equivalentes podem ser feitas sem afastar-se do espírito e escopo da invenção, visto que serão reconhecidas por aqueles versados na arte pertinente. Os ensinamentos fornecidos aqui podem ser aplicados a outros dispositivos e sistemas de liberação de agente, não necessariamente os dispositivos e sistema de agente ativo de iontoforese exemplares descritos aqui. 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, algumas modalidades podem incluir um circuito de controle ou subsistema para controlar uma voltagem, corrente, ou força aplicada aos elementos de contra eletrodo e ativo 24, 68. Da mesma forma 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 de íon adicionais, membranas de troca iônica, membranas semi-permeáveis e/ou membranas porosas, como também reservatórios adicionais para eletrólitos e/ou tampões.

Vários hidrogéis eletricamente condutivos foram conhecidos e empregados no campo médico para fornecer uma interface elétrica à pele de um indivíduo ou dentro de um dispositivo para acoplar estímulo elétrico no indivíduo.

5 Hidrogéis hidratam a pele, desse modo protegendo contra queimadura devido ao estímulo elétrico através do hidrogel, enquanto dilatando a pele e permitindo transferência mais eficiente de um componente ativo. Exemplos de tais hidrogéis são descritos nas Patentes U.S. 6.803.420; 6.576.712;

10 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 através de referência. Outros exemplos de tais hidrogéis são descritos nos pedidos de Patente

15 U.S. 2004/166147; 2004/105834; e 2004/247655, aqui incorporados em sua totalidade através de referência. 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™

20 por Johnson & Johnson; e Curagel™ por Kendall, ou películas de acrilidrogel disponíveis de Sun Contact Lens Co., Ltd. Em certas modalidades, preparações destes vários hidrogéis podem ser feitas para incorporar proteínas ou polipeptídeos,

25 ou proteínas de fusão ou polipeptídeos de fusão, para uso com os dispositivos e métodos descritos aqui. Em certas modalidades, tais preparações de hidrogel podem servir como reservatórios para os vários agentes ativos. Tais prepara-

ções de hidrogel podem constituir, por exemplo, reservatório de agente ativo interno 34 ou camada 52 da montagem de eletrodo ativo nas Figuras 2A e 2B.

Várias modalidades discutidas aqui podem vantajosamente empregar microestruturas, por exemplo, micro-agulhas. Micro-agulhas e reuniões de micro-agulha, sua fabricação e uso foram descritos. Micro-agulhas, individualmente ou em reuniões, podem ser ocas; sólidas e permeáveis; sólidas e semi-permeáveis; ou sólidas e não permeáveis. Micro-agulhas sólidas, não permeáveis podem também compreender ranhuras ao longo de suas superfícies exteriores. Micro-agulhas e reuniões de micro-agulha podem ser fabricadas a partir de uma variedade de materiais, incluindo silício; dióxido de silício; materiais plásticos moldados, incluindo polímeros biodegradáveis ou não biodegradáveis; cerâmica; e metais. Micro-agulhas, individualmente ou em reuniões, podem ser utilizadas para distribuir ou experimentar os fluidos. Dispositivos de micro-agulha podem ser utilizados, por exemplo, para liberar qualquer dentre uma variedade de compostos e/ou composições ao corpo vivo por uma interface biológica, tal como pele ou membrana mucosa. Em certas modalidades, as composições ou compostos de agente ativo podem ser liberados na ou através da interface biológica. Por exemplo, na liberação de compostos ou composições pela pele, o comprimento da(s) micro-agulha(s), individualmente ou em reuniões, e/ou a profundidade da inserção pode ser utilizado para controlar se a administração de um composto ou composição está apenas na epiderme, através da epiderme para a derme, ou subcutâ-

neo. Em certas modalidades, dispositivos de micro-agulha podem ser úteis para liberação de agentes ativos de peso molecular alto, tais como aqueles compreendendo proteínas, peptídeos e/ou ácidos nucleicos, e composições correspondentes destes. Em certas modalidades, por exemplo, onde o fluido é uma solução iônica, micro-agulha(s) ou renião(ões) de micro-agulha pode(m) fornecer continuidade elétrica entre uma fonte de energia e a extremidade da(s) micro-agulha(s). Micro-agulha(s) ou montagem(ens) de micro-agulha pode(m) ser utilizada(s) vantajosamente para liberar ou experimentar o composto ou composições através de métodos iontoforéticos, como descrito aqui. Em certas modalidades, por exemplo, uma pluralidade de micro-agulhas em uma montagem pode ser formada vantajosamente em uma superfície de contato de interface biológica externa de um dispositivo de iontoforese.

Certos detalhes de dispositivos de micro-agulha, seu uso e fabricação, são descritos na Patente 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; 6.939.311; todas das quais estão aqui incorporadas através de referência em sua totalidade. Alguns ou todos os ensinamentos podem ser aplicados aos dispositivos de micro-agulha, sua fabricação e seu uso em aplicações iontoforéticas.

Em certas modalidades, 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 acopladas a uma fonte de energia para liberar um agente ativo a, em, ou através de 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 entra em contato com o primeiro membro de eletrodo e ao qual é aplicado uma voltagem pelo primeiro membro de eletrodo; um membro de contato de interface biológica, que pode ser uma montagem de micro-agulha e é colocado contra a superfície dianteira do reservatório de agente ativo; e uma primeira cobertura ou recipiente que acomoda 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 sustenta 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, compostos ou composições podem ser liberados através de 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 a, em, ou através de 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 pri-

meiro reservatório de eletrólito tendo um eletrólito que entra em contato com o primeiro membro de eletrodo e ao qual é aplicado uma voltagem pelo primeiro membro de eletrodo; uma primeira membrana de troca aniônica que é colocada na superfície dianteira do primeiro reservatório do eletrólito; um
5 reservatório de agente ativo que é colocado contra a superfície dianteira da primeira membrana de troca aniônica; uma interface biológica que contata o membro, que pode ser uma disposição de micro-agulha e é colocada contra a superfície
10 dianteira do reservatório do 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 e-
15 letrólito que entra em contato com o segundo membro de eletrodo e ao qual é aplicado uma voltagem pelo segundo membro de eletrodo; uma membrana de troca catiônica que é colocada na superfície dianteira do segundo reservatório de eletrólito; um terceiro reservatório de eletrólito que é colocado
20 contra a superfície dianteira da membrana de troca catiônica e sustenta um eletrólito ao qual uma voltagem é aplicada a partir do segundo membro de eletrodo pelo segundo reservatório de eletrólito e pela membrana de troca catiônica; uma segunda membrana de troca aniônica colocada contra a super-
25 fície dianteira do terceiro reservatório do eletrólito; e uma segunda cobertura ou recipiente que acomoda estes membros.

As várias modalidades descritas acima podem ser

combinadas para fornecer outras modalidades. Todas as Patentes U.S., publicações de pedido de patente U.S., pedidos de patente U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patente estrangeiras e publicações de não patente referidos nesta especificação e/ou listados na Application Data Sheet são incorporados aqui através de referência, em sua totalidade, incluindo mas não limitados: Pedido de Patente Japonesa No. Serial H03-86002, depositado em 27 de março de 1991, que tem Publicação Japonesa No. H04-297277, emitida no dia 3 de março de 2000 como Patente japonesa No. 3040517; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-033076, depositado em 10 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-229128; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-033765, depositado em 12 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-229129; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-041415, depositado em 19 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-237326; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-041416, depositado em 19 de fevereiro de 1999, tendo a Publicação Japonesa No. 2000-237327; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-042752, depositado em 22 de fevereiro de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000 - 237328; Publicação do Pedido de Patente Japonesa No. 11-042753, depositado em 22 de fevereiro de 1999, tendo a Publicação Japonesa No. 2000-237329; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-099008, depositado em 6 de abril de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-288098; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 11-099009, depositado em 6 de abril de 1999, tendo Publicação Japonesa No. 2000-288097; Pedido de

Patente PCT WO 2002JP4696, depositado em 15 de maio de 2002, tendo Publicação PCT No. WO03037425; Pedido de Patente U.S. No. Serial 10/488970, depositado em 9 de março de 2004; Pedido de Patente Japonesa 2004/317317, depositado em 29 de outubro de 2004; Pedido de Patente Provisório U.S. No. Serial 60/627.952, depositado em 16 de novembro de 2004; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 2004-347814, depositado em 30 de novembro de 2004; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 2004-357313, depositado em 9 de dezembro de 2004; Pedido de Patente Japonesa No. Serial 2005-027748, depositado em 3 de fevereiro de 2005; e Pedido de Patente Japonesa No. Serial 2005-081220, depositado em 22 de março de 2005.

Visto que alguém versado na arte pertinente apreciará facilmente, a presente descrição compreende métodos de tratar um indivíduo por quaisquer das composições e/ou métodos descritos aqui.

Aspectos das várias modalidades podem ser modificados, se necessário, para empregar sistemas, circuitos e conceitos das várias patentes, pedidos e publicações para ainda fornecer outras modalidades, incluindo aquelas patentes e pedidos identificados aqui. Enquanto algumas modalidades podem incluir todas as membranas, reservatórios e outras estruturas discutidas aqui, outras modalidades podem omitir algumas das membranas, reservatórios ou outras estruturas. Ainda outras modalidades podem empregar modalidades adicionais das membranas, reservatórios e estruturas geralmente descritas acima. Ainda outras modalidades podem omitir algumas das membranas, reservatórios e estruturas descritas

acima enquanto modalidades adicionais das membranas, reservatórios e estruturas geralmente descritas acima.

- Estas e outras mudanças podem ser feitas levando em conta a descrição detalhada anterior. Em geral, nas reivindicações seguintes, os termos empregados não devem ser interpretados para ser limitantes às modalidades específicas descritas na especificação e nas reivindicações, mas devem ser interpretados para incluir todos os sistemas, dispositivos e/ou métodos que operam de acordo com as reivindicações.
- 10 Adequadamente, a invenção não está limitada pela descrição, porém no lugar de seu escopo deve ser determinada completamente pelas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um ou mais agentes ativos, onde esses um ou mais agentes ativos, onde esses um ou mais agentes ativos são da classe cáina de compostos, **CARACTERIZADO** por ser na
5 preparação de um medicamento para aliviar dor em um local de dor em um indivíduo através de liberação sistêmica de um ou mais agentes ativos ao local de dor no indivíduo, que adicionalmente compreende:

identificar o local de dor no indivíduo;

10 obter um dispositivo de liberação iontoforético que compreende um ou mais agentes ativos;

posicionar o dispositivo de liberação em um local em uma interface biológica do indivíduo;

ativar o dispositivo de liberação para transdermicamente transportar o um ou mais agentes ativos através da
15 interface biológica do indivíduo em um sistema circulatório do indivíduo; e

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, também **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender: identificar um local
20 na interface biológica do indivíduo através do qual um ou mais agentes ativos podem ser transportados em um sistema circulatório que fornece o local de dor no indivíduo.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender: posicionar o dispositivo de liberação iontoforético no local na interface biológica através da qual o um ou mais agentes ativos podem ser
25 transportados.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1,

CARACTERIZADO pelo fato da dor ser uma dor neuropática.

5 5. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato da dor estar associada com um câncer; quimioterapia; alcoolismo; uma amputação (por exemplo, síndrome do membro fantasma); um problema de coluna, perna, ou quadril (ciático); diabetes; problemas do nervo facial (neuralgia trigeminal); infecção por HIV ou AIDS; esclerose múltipla; ou cirurgia espinhal.

10 6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato da dor estar associada com herpes zoster (infecção por vírus do herpes zoster; dor pós-herpética).

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor é uma dor nociceptiva.

15 8. Uso, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato da dor nociceptiva está associada com uma queimadura, um tecido danificado, uma infecção, uma mudança química, ou uma pressão no local da dor.

20 9. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do agente ativo ser selecionado a partir de ambucaína, ametocaína, amoxecaína, amilocaína, aptocaína, articaína, azacaína, bencaína, benzocaína, N,N-dimetilalanilbenzocaína, N,N-dimetilglicilbenzocaína, glicilbenzocaína, betoxicaína, bumecaína, bupivicaína, levobupivicaína, butacaína, butanilicaína, butoxicaína, metabutoxicaína, carbizocaína, carbocaína, carticaína, cepacaína, cetacaína, cloroprocaína, cocaína, pseudococaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetocaína, etidocaína, fomocaína, hepta-

caína, hexacaína, hexocaína, hexilcaína, cetocaína, leucino-
caína, lotucaína, marcaína, mepivacaína, metacaína, mirteca-
ína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetacaína, oxetazaína,
oxicaína, parentoxicaína, pentacaína, piperocaína, piridoca-
ína, policaína, pramocaína, prilocaína, procaína, hidroxiprocaína,
propanocaína, proparacaína, propipocaína, propoxicaína,
pirrocaína, quatacaína, rinocaína, risocaína, rodocaína,
ropivacaína, tetracaína, hidroxitetraína, tolicaína,
trapencaína, tricaína, trimecaína; ou tropacocaína.

10 10. Uso, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato do agente ativo ser isicaína, lido-
caína, lignocaína, ou xilocaína.

 11. Uso, de acordo com a reivindicação 10,
CARACTERIZADO pelo fato do agente ativo ser lidocaína.

15 12. Uso, de acordo com a reivindicação 11,
CARACTERIZADO pelo fato da lidocaína ser liberada para man-
ter uma concentração de plasma de 100-500 ng/ml.

 13. Uso, de acordo com a reivindicação 11,
CARACTERIZADO pelo fato da lidocaína ser liberada para pro-
20 duzir uma concentração de plasma de 500-1000 ng/ml.

 14. Uso, de acordo com a reivindicação 11,
CARACTERIZADO pelo fato da lidocaína ser liberada para pro-
duzir uma concentração de plasma de 1000-1500 ng/ml.

 15. Dispositivo de liberação iontoforético,
25 **CARACTERIZADO** pelo fato de ser operado de acordo com quais-
quer dentre as reivindicações 1-14

 16. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 15,
CARACTERIZADO pelo fato de compreender:

uma montagem de eletrodo ativo, a montagem de eletrodo ativo compreendendo pelo menos um elemento de eletrodo ativo operável para fornecer um potencial elétrico de uma primeira polaridade e um reservatório de agente ativo interno; e

uma montagem de contra eletrodo, a montagem de contra eletrodo compreendendo pelo menos um elemento de contra eletrodo operável para aplicar um potencial elétrico de uma segunda polaridade,

em que ativar o dispositivo de liberação é configurado para ser ativado fornecendo o potencial elétrico de primeira polaridade ao elemento de eletrodo ativo e fornecendo o potencial elétrico de segunda polaridade ao elemento do contra eletrodo.

17. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato do dispositivo também compreender uma unidade de controle e a ativação do dispositivo de liberação inclui operar a unidade de controle.

18. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato da unidade de controle incluir pelo menos um interruptor e a ativação do dispositivo de liberação incluir ativar um interruptor.

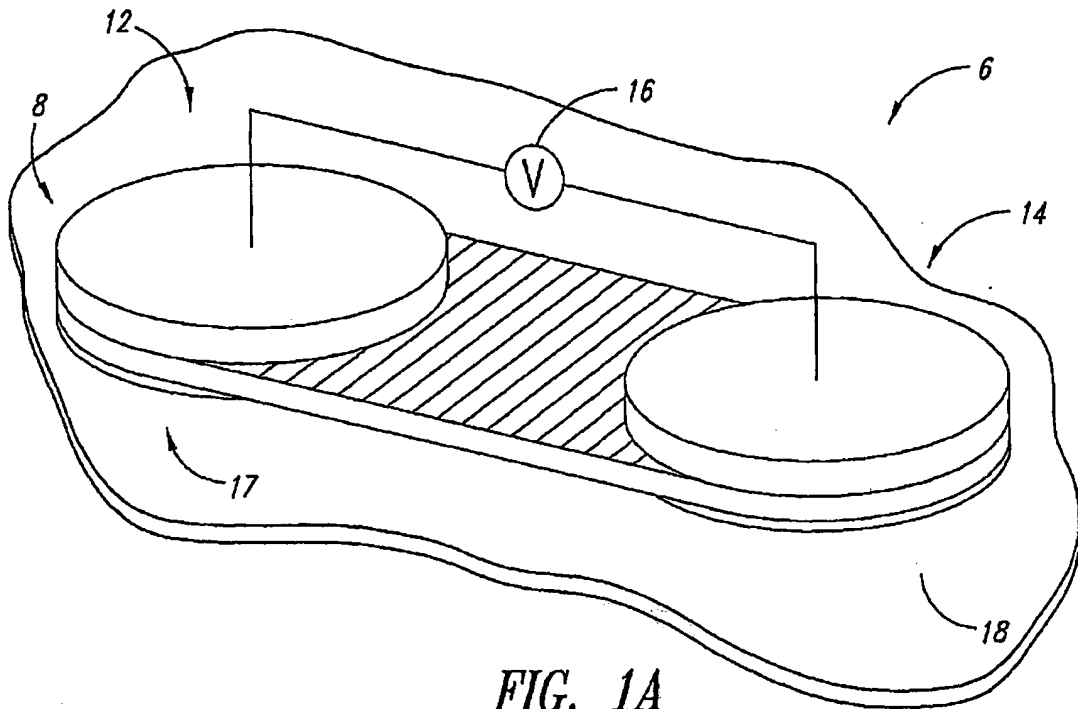
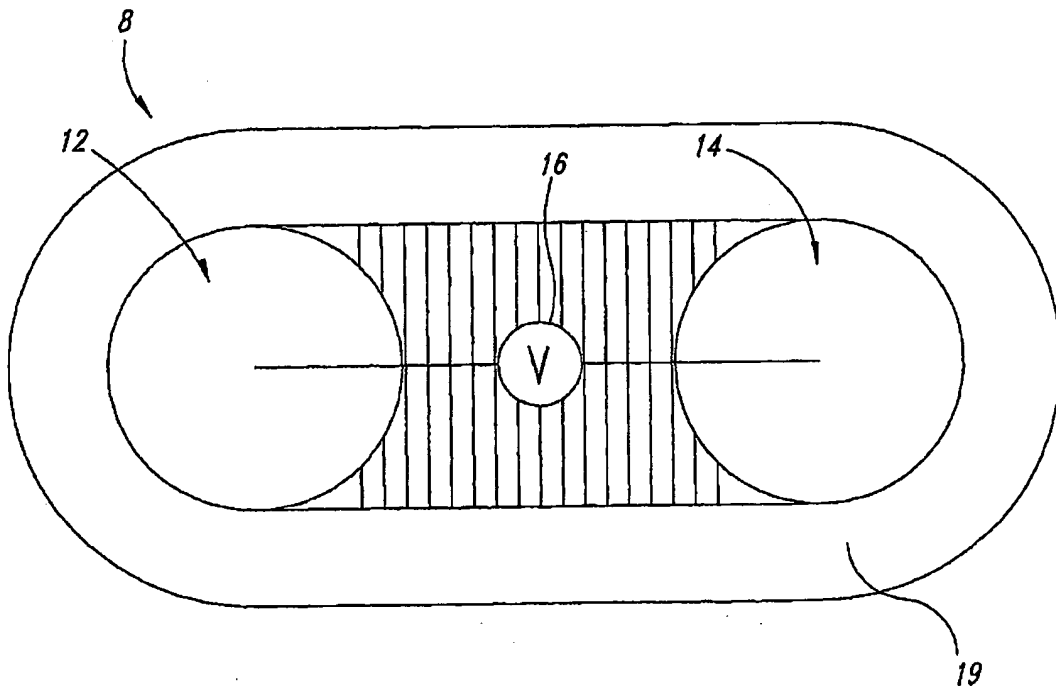
19. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato da unidade de controle ser programável.

20. Dispositivo, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato do dispositivo também compreender uma fonte de energia e em que a ativação do dispositivo para

transportar o agente ativo inclui eletricamente acoplar a fonte de energia para fechar um circuito.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato do dispositivo ser na forma de um
5 remendo.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato da interface biológica ser uma porção de uma pele ou uma porção de uma membrana mucosa.

*FIG. 1A**FIG. 1B*

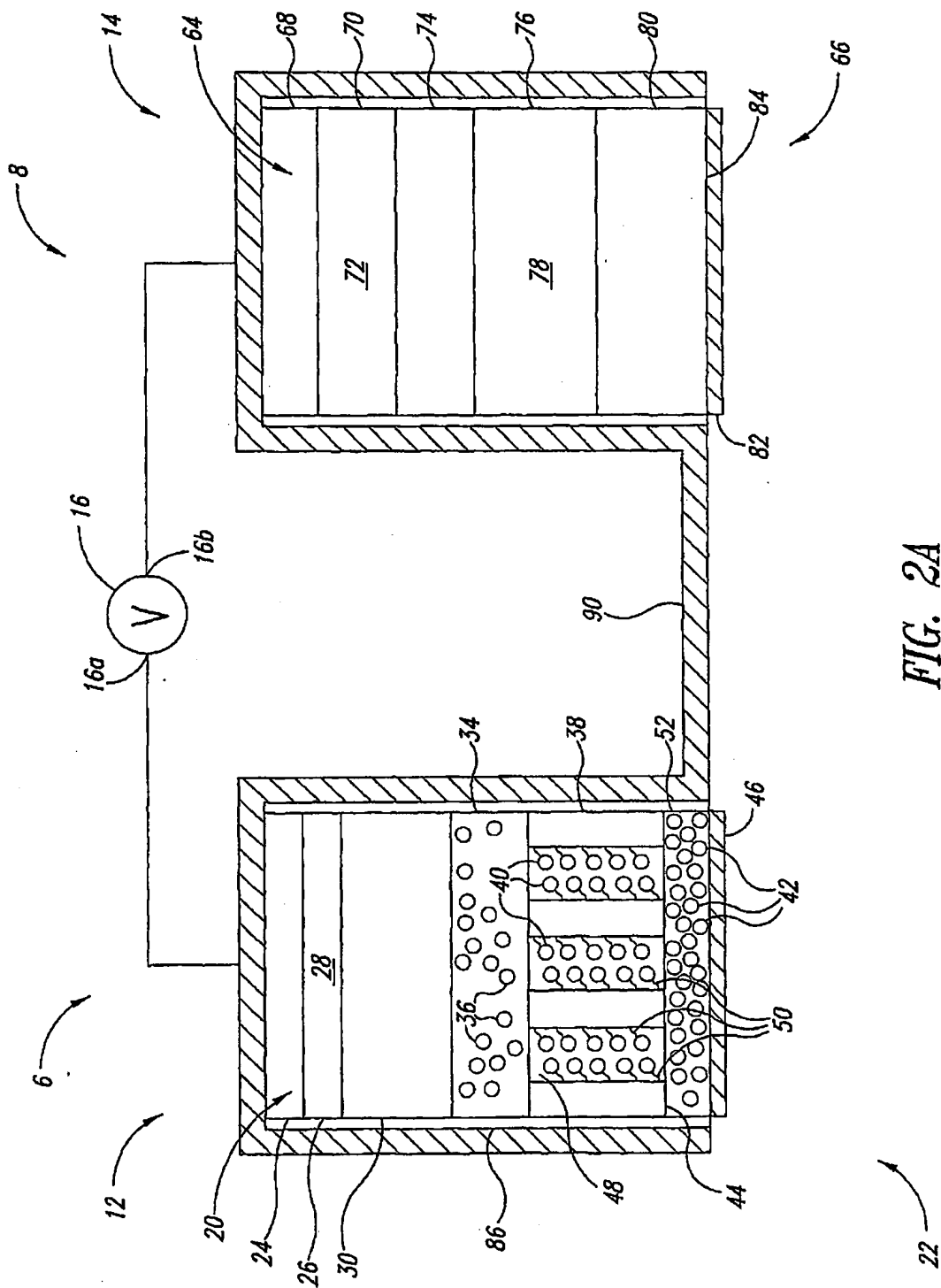


FIG. 2A

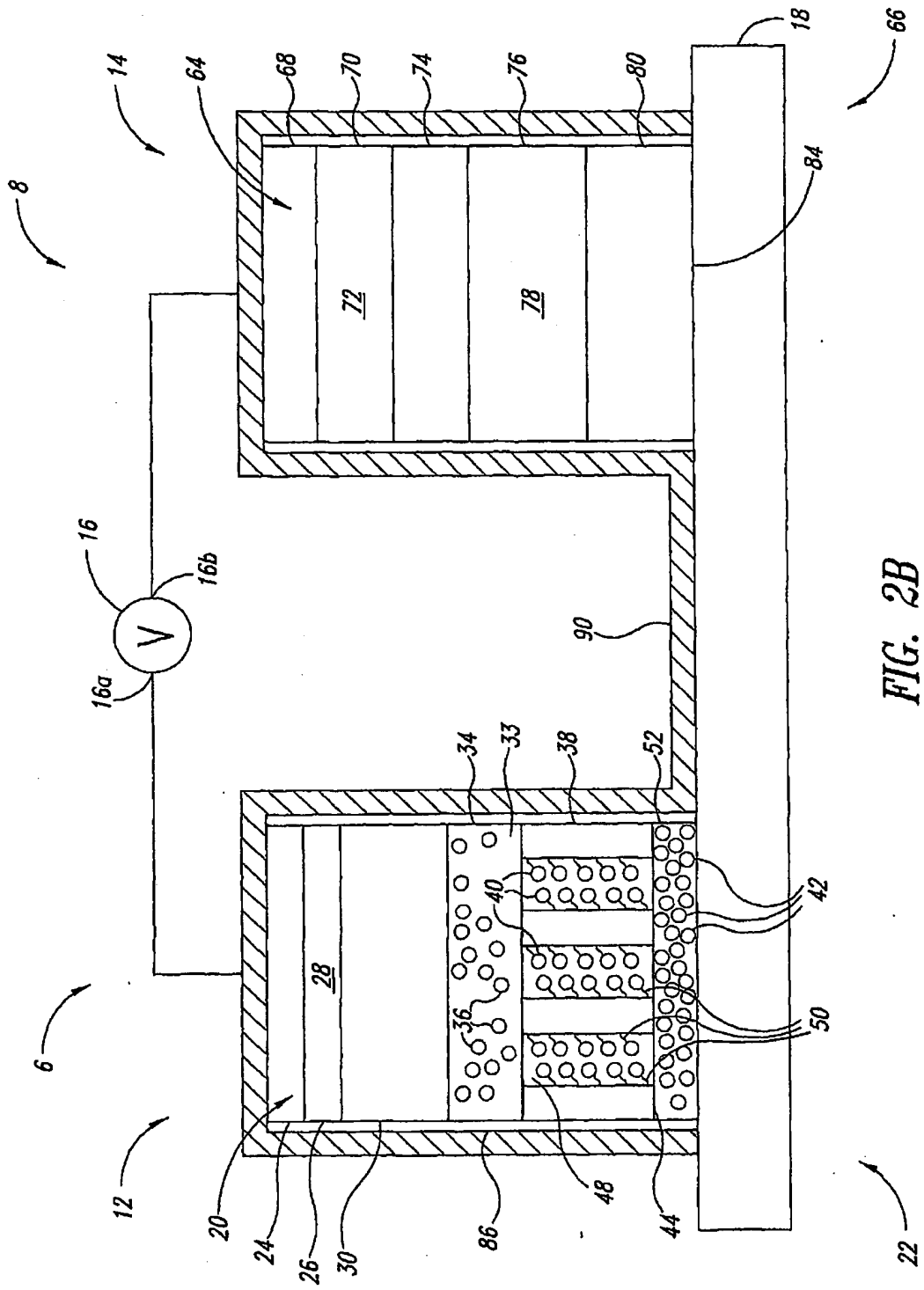


FIG. 2B

RESUMO

"APARATO E MÉTODO DE IONTOFORESE PARA LIBERAÇÃO
SISTÊMICA DE AGENTES ATIVOS"

Um método e um dispositivo iontoforético são fornecidos para liberação de um ou mais agentes ativos por meio do sistema circulatório de um indivíduo a um local de dor no indivíduo. Em certos aspectos, a liberação sistêmica de agentes ativos pode aliviar a dor em um local em um indivíduo. Agentes ativos podem ser selecionados a partir de anestésicos tipo cáina ou analgésicos. O dispositivo para liberação de um agente ativo pode incluir uma unidade de controle.