



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: PT 97198 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)

A61N001/30 A H03K017/96 B
H03K017/30 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1991.03.28

(30) Prioridade: 1990.03.30 US 502298
1991.03.21 US 671305

(43) Data de publicação do pedido:
1993.06.30

(45) Data e BPI da concessão:
04-Jan 2001.04.17

(73) Titular(es):

ALZA CORPORATION
950 PAGE MILL ROAD PALO ALTO, CALIFORNIA 94 304 US

(72) Inventor(es):

LARRY A. MCNICHOLS US
JOHN D. BADZINSKI US

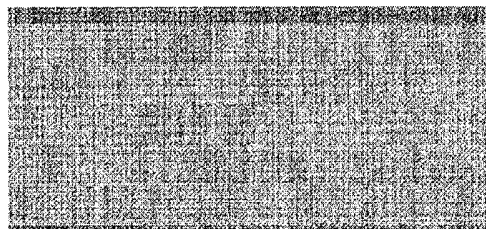
(74) Mandatário(s):

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DISPOSITIVO DE LIBERTAÇÃO IONTOFORÉTICO

(57) Resumo:

DISPOSITIVO; LIBERTAÇÃO; IONTOFORÉTICO



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 21 881 81 00
Linha azul: 808 200 689
Fax: 21 887 53 08 - 21 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 97198 (11)		N.º Objectos ()		N.º Desenhos ()	
DATA DO PEDIDO 91,03,28 (22)					
REQUERENTE (71) ALZA CORPORATION, norte-americana, com sede em 950 Page Mill Road (NOME E MORADA) P.O. Box 10950 Palo Alto Califórnia 94303-0802, Estados Unidos da América do Norte CÓDIGO POSTAL () () () () () ()					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) LARRY A. MCNICHOLS e JOHN D. BADZINSKI, residentes nos Estados Unidos da América do Norte					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)					FIGURA (para interpretação do resumo)
DATA DO PEDIDO		PAÍS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO	
30.03.90		E.U.A.		07/502,298	
21.03.91		E.U.A.		07/671,305	
EPIGRAFE (54) "DISPOSITIVO DE LIBERTAÇÃO IONTOFORÉTICO"					
RESUMO (max. 150 palavras) O presente invento diz respeito a um dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica. O dispositivo inclui um par de sistemas de eléctrodos (41,43) e uma fonte de energia eléctrica (30) que se acha ligada ao referido par de sistemas de eléctrodos. Existe um sistema de circuitos (60) que inclui um circuito de activação (62) e um circuito gerador de corrente (70). Antes de se utilizar o dispositivo, nem o circuito gerador de corrente proveniente da fonte de activação (62) consomem qualquer corrente proveniente da fonte de energia eléctrica (30). Quando o dispositivo é colocado sobre o corpo (50) vai-se estabelecer um contacto eléctrico entre os dois sistemas de eléctrodos (41,43) e o circuito de activação (62) fecha-se, fazendo com que o circuito gerador de corrente (70) vá ser activado. O sistema de circuitos (60) faz aumentar o tempo útil de armazenagem do dispositivo por meio da minimização das perdas de corrente sofridas pela bateria 830) antes de se utilizar o dispositivo.					

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

ALZA CORPORATION
"DISPOSITIVO DE LIBERTAÇÃO IONTOFORÉTICO"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica. O dispositivo inclui um par de sistemas de eléctrodos (41,43) e uma fonte de energia eléctrica (30) que se acha ligada ao referido par de sistemas de eléctrodos. Existe um sistema de circuitos (60) que inclui um circuito de activação (62) e um circuito gerador de corrente (70). Antes de se utilizar o dispositivo, nem o circuito gerador de corrente proveniente da fonte de activação (62) consomem qualquer corrente proveniente da fonte de energia eléctrica (30). Quando o dispositivo é colocado sobre o corpo (50) vai-se estabelecer um contacto eléctrico entre os dois sistemas de eléctrodos (41,43) e o circuito de activação (62) fecha-se, fazendo com que o circuito gerador de corrente (70) vá ser activado. O sistema de circuitos (60) faz aumentar o tempo útil de armazenagem do dispositivo por meio da minimização das perdas de corrente sofridas pela bateria 830) antes de se utilizar o dispositivo.

O presente invento refere-se de uma maneira geral a um dispositivo para administrar transdérmicamente ou transmucosalmente um agente por iontoforese. Mais especialmente, o invento refere-se a um dispositivo de administração iontoforético activado electricamente que possui um circuito que evita as perdas de corrente eléctrica na fonte de energia, antes da utilização do dispositivo.

ANTECEDENTES DO INVENTO

A iontoforese, como é definida no Dicionário Médico Ilustrado de Dorland, é definida como "a introdução, por meio de uma corrente eléctrica, de iões de sais solúveis nos tecidos do corpo para fins terapêuticos". Os dispositivos iontoforéticos são conhecidos desde os princípios de 1900. A memória descritiva da patente Britânica 410.007 (1934) descreve um dispositivo iontoforético que resolve uma das desvantagens daqueles dispositivos primitivos conhecidos na arte naquela época, nomeadamente a necessidade de uma fonte de corrente de tensão especialmente baixa (baixa voltagem), o que significava que o doente tinha que ficar imobilizado perto da referida fonte. O dispositivo da memória descritiva dessa patente Britânica consistia numa célula galvânica com eléctrodos e com a substância que continha o medicamento ou a droga a administrar transdermicamente. A célula galvânica produzia a corrente necessária à administração iontoforética do medicamento. Este dispositivo ambulatório permitia deste modo a administração iontoforética do medicamento com uma interferência muito menor com as actividades diárias do doente.

Mais recentemente, uma série de patentes Norte Americanas foram publicadas no campo da iontoforese, o que indicia um interesse renovado deste modo de administração de medicamentos. Por exemplo, a Patente Norte Americana Nº 3.991.755 atribuída a

Vernon et al.; a Patente Norte Americana Nº 4.141.359 atribuída a Jacobsen et al.; a Patente Norte Americana Nº 4.398.545 atribuída a Wilson; e a Patente Norte Americana Nº 4.250.878 atribuída a Jacobsen divulgam exemplos de dispositivos iontoforéticos, bem como algumas aplicações dos mesmos. O processo iontoforético mostrou-se útil na administração transdérmica de medicamentos ou drogas, incluindo o cloridrato de lidocaína, hidro cortisona, fluoreto, penicilina, fosfato de sódio de dexametasona, insulina e muitos outros medicamentos. A utilização mais comum da iontoforese é talvez no diagnóstico da fibrose cística por administração iontoforética de sais de pilocarpina. A pilocarpina estimula a produção de suor; este é recolhido e analisado relativamente ao seu conteúdo em cloretos para se detectar a presença da doença.

Nos dispositivos iontoforéticos presentemente conhecidos, empregam-se pelo menos dois eléctrodos. Ambos são dispostos de maneira a ficarem em contacto eléctrico íntimo com determinadas partes da pele do corpo. Um eléctrodo, designado por eléctrodo activo ou doador, é o eléctrodo a partir do qual a substância iónica, medicamento, precursor da droga ou droga é administrada ao corpo por iontoforese. O outro eléctrodo, designado por contra-eléctrodo ou eléctrodo de retorno, serve para fechar o circuito eléctrico através do corpo. Em conjunto com a pele do doente que está em contacto com os eléctrodos, o circuito é fechado por ligação dos eléctrodos a uma fonte de energia eléctrica, por exemplo uma pilha. Por exemplo, se a substância iónica a ser administrada ao corpo for carregada positivamente (i.e., um catião), então o ânodo será o eléctrodo activo e o cátodo servirá para fechar o circuito. Se a substância iónica a ser administrada for carregada negativamente (i.e., um anião), então o cátodo será o eléctrodo activo e o ânodo será o contra-eléctrodo.

Alternativamente, tanto o ânodo como o cátodo podem ser utilizados para administrar ao corpo drogas de cargas opostas. Neste caso, ambos os electrodos são considerados electrodos activos ou doadores. Por exemplo, o ânodo pode administrar ao corpo uma substância iónica carregada positivamente, enquanto que o cátodo pode administrar uma substância iónica carregada negativamente.

É também sabido que os dispositivos de administração iontoforéticos podem ser utilizados para administrar ao corpo uma droga ou um agente não carregado. Esta administração é levada a cabo por um processo designado por electroosmose. A electroosmose é um fluxo transdérmico de um solvente líquido (por exemplo o solvente líquido que contém o medicamento ou o agente não carregado) que é induzido pela presença de um campo eléctrico induzido através da pele do electrodo doador. Como utilizado aqui, os termos "iontoforese" e "iontoforético" aplicam-se igualmente a dispositivos activados electricamente, os quais administram por iontoforese agentes carregados/iónicos, bem como a dispositivos activados electricamente que administram por electroosmose agentes não carregados/não iónicos.

Além do mais, os dispositivos de iontoforese existentes requerem normalmente um reservatório ou uma fonte do agente benéfico (o qual é de preferência um agente ionizado ou ionizável ou um precursor de um tal agente) a ser administrado ao corpo iontoforéticamente. Exemplos destes reservatórios ou fontes de agentes ionizados ou ionizáveis podem ser uma bolsa, conforme é descrito na Patente Norte Americana Nº 4.250.878 atrás mencionada de Jacobsen, ou um corpo de gel pré-formado, conforme é descrito na Patente Norte Americana Nº 4.382.527 de Webster e na Patente Norte Americana Nº 4.474.570 de Ariura et al. Estes reservatórios de droga são ligados electricamente ao ânodo ou ao cátodo do

dispositivo de iontoforese para se obter uma fonte fixa e renovável de um ou mais dos agentes desejados.

Mais recentemente, desenvolveram-se dispositivos de administração iontoforéticos que utilizam circuitos eléctricos complexos com o objectivo de realizarem um determinado número de funções. Estes circuitos complexos compreendem circuitos pulsatórios destinados à administração de corrente pulsada, circuitos temporizados para administração de drogas durante um período de tempo pré-determinado e segundo determinados regimens de doseamento, circuitos de regulação em "feedback" para administração de drogas em reacção a um parâmetro físico captado e circuitos de controlo da polaridade para inversão periódica da polaridade dos eléctrodos. Veja-se por exemplo, Tapper et al., Patente Norte Americana Nº 4.340.047; Patente Norte Americana Nº 4.456.012 de Lattin; Patente Norte Americana Nº 4.141.359 de Jacobsen e Patente Norte Americana Nº 4.406.658 de Lattin et al.

Os circuitos de administração iontoforéticos muito simples (p.e., um circuito que consiste apenas numa fonte de energia DC, ligada electricamente em série com os dois eléctrodos) não necessitam de um interruptor para desligarem a fonte de energia do circuito, a fim de evitar a perda de corrente da fonte de energia. Isto acontece porque os eléctrodos, antes de serem colocados sobre a superfície do corpo, formam um circuito aberto e deste modo não perderão corrente a partir da fonte de energia DC (por exemplo da pilha) durante a sua armazenagem.

Por outro lado, os circuitos complexos utilizados nos dispositivos de administração iontoforéticos mais recentes requerem a utilização de interruptores internos com o objectivo de desligarem a fonte de energia dos circuitos, a fim de evitar a perda de corrente durante o tempo de vida de armazenagem.

Veja-se, por exemplo, Sibalis, Patente Norte Americana 4.808.152 (interruptor (80) da Figura 2). Infelizmente, estes dispositivos necessitam de ser ligados na altura em que são colocados no corpo para puderem funcionar. Isto representa uma oportunidade potencial para que aconteça um erro na administração da droga, uma vez que o médico, a enfermeira e/ou o doente podem não se lembrar de ligar o interruptor. Além disso, no caso de um interruptor defeituoso ou de um interruptor com um contacto eléctrico fraco, poderá haver uma certa incerteza quanto ao facto de o dispositivo estar ou não a administrar realmente o agente benéfico.

Deste modo, é um objectivo do presente proporcionar-se um circuito eléctrico que não tenha perdas de corrente na fonte de energia até à altura em que o dispositivo seja colocado em funcionamento no corpo.

É ainda um outro objectivo proporcionar-se um circuito que não necessite de utilizar interruptores manobráveis manualmente que têm que ser operados correctamente quer pelo doente, quer pelo médico e/ou por outros técnicos.

SUMARIO DO INVENTO

O presente invento proporciona um dispositivo de administração iontoforético activado electricamente destinado à administração de um agente benéfico por iontoforese. O dispositivo compreende uma fonte de energia eléctrica adaptada para ser ligada electricamente a um par de sistemas de eléctrodo através de um conjunto de circuitos. O conjunto de circuitos compreende um circuito de activação e um circuito gerador de corrente. O circuito de activação é ligado electricamente à fonte de energia e reage ao fecho de um circuito que existe entre os sistemas de eléctrodo. Após o fecho do circuito entre os sistemas de

eléctrodo (por exemplo, após a aplicação dos sistemas de eléctrodo ao corpo), o circuito de activação activa automaticamente o circuito gerador de corrente. O circuito de activação não consome praticamente nenhuma energia eléctrica da fonte de energia, quando o circuito entre os sistemas de eléctrodo está aberto. O circuito gerador de corrente produz uma corrente eléctrica adequada para administração do agente benéfico. O circuito produtor de corrente é activável selectivamente por meio da activação do circuito de activação e também não absorve praticamente nenhuma corrente da fonte de energia antes da activação. O dispositivo pode ser programado para funcionar durante um intervalo de tempo pré-determinado, ou até a pilha se ter gasto completamente. Durante este período de tempo, a corrente geradora administra o agente ao corpo.

De preferência, o circuito de activação compreende um transistor. Com maior preferência, o circuito de activação compreende duas vias de corrente paralelas. A primeira via paralela conduz a energia desde a respectiva fonte, através do transistor, até aos eléctrodos. A segunda via paralela conduz a corrente desde a respectiva fonte, através de pelo menos uma resistência, até aos sistemas de eléctrodo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma vista transversal longitudinal, tomada ao longo da linha 1-1 da Figura 3, de um dispositivo de administração de drogas iontoforético, de acordo com o presente invento.

A Figura 2 é uma vista em planta inferior do dispositivo de administração iontoforético mostrado na Figura 1;

A Figura 3 é uma vista em planta superior do dispositivo de administração iontoforético mostrado nas Figuras 1 e 2, donde lhe foram retiradas algumas partes; e

A Figura 4 é uma vista esquemática de um circuito electrónico para um dispositivo de administração iontoforético de acordo com o presente invento.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DO INVENTO

Fazendo-se agora referência às Figuras 1, 2 e 3, nelas encontra-se representado um dispositivo de administração iontoforético de acordo com o presente invento. O dispositivo compreende um invólucro (10), geralmente feito de um material à base de espuma que é flexível e condutor. Montado dentro do invólucro (10) encontra-se um cartão com um circuito impresso (20) e uma ou mais baterias (30). Por exemplo, a pilha (30) pode ser uma pilha de lítio plana de 6 volt, com uma capacidade de cerca de 60 a 120 miliamps hora. Alternativamente, a pilha (30) pode compreender uma ou mais células com a forma de "botão", do tipo utilizado nos relógios eléctricos. O cartão de circuitos (20) suporta os circuitos electrónicos do invento que serão descritos na Figura 4. A pilha (30) compreende um par de terminais (31) e (32), os quais constituem patilhas salientes num dos bordos da pilha. Na superfície do cartão com o circuito impresso (20) encontram-se montados os terminais correspondentes (21) e (22), os quais estão ligados electricamente aos terminais (31) e (32), de modo a fornecerem energia eléctrica ao cartão impresso (20). O cartão impresso (20) compreende ainda os terminais (24) e (26) que se encontram ligados a "leads" dos eléctrodos (40) e (42). O dispositivo emprega dois sistemas de electrodo (41) e (43). O sistema de electrodo doador (41) é o sistema de electrodo a partir do qual o agente benéfico (por exemplo uma droga) é

administrado ao corpo. O sistema de contra-eléctrodo (43) serve para fechar o circuito eléctrico através do corpo. Os sistemas de eléctrodo (41) e (43) são montados em cavidades dentro do invólucro (10).

O sistema de eléctrodo doador (41) compreende um eléctrodo (40) e um reservatório (44). O reservatório (44) contém o agente benéfico a ser administrado iontoforéticamente pelo dispositivo. Uma membrana de controlo da velocidade (não representada) pode ser posicionada facultativamente entre o reservatório (44) e a superfície do corpo para controlo da velocidade à qual o agente é passivamente (i.e., sem auxílio eléctrico) administrado à superfície do corpo. O sistema de contra-eléctrodo (43) é posto em contacto com a superfície do corpo num local afastado do sistema do eléctrodo (41). O sistema do contra-eléctrodo (43) é constituído por um eléctrodo (42) e por um reservatório (46). O dispositivo pode ser colado à superfície do corpo por meio de camadas de uma substância aderente condutora de iões (não representada) que é aplicada ao lado virado para a pele dos reservatórios (44) e (46). Alternativamente, as matrizes dos reservatórios (44) e (46) podem ser suficientemente aderentes, de modo a possibilitarem a colagem do dispositivo à pele. Como alternativa, o dispositivo pode ser colado à superfície do corpo por utilização de uma camada adesiva. Pode-se empregar qualquer uma das camadas de adesivo convencionais utilizadas para fixar à pele os dispositivos de administração transdérmicos passivos.

O dispositivo de administração iontoforético do presente invento deve ser de preferência suficientemente flexível para se conformar aos contornos do corpo. Embora não esteja limitado a nenhuma dimensão ou forma em especial, o dispositivo ilustrado nas Figuras 1 a 3 tem normalmente uma largura de cerca de 38 mm

(1 1/2 polegadas) e uma espessura de cerca de 6,3 mm (1/4 de polegada). As áreas combinadas de contacto com a pele dos sistemas de eléctrodo (41) e (43) podem variar desde 1 cm² até mais do que 200 cm². O dispositivo médio terá, contudo, sistemas de eléctrodo com uma área combinada de contacto com a pele que varia entre 5 e 50 cm². Depois de construídos, os sistemas de eléctrodo (41) e (43) são isolados electricamente um do outro até ao momento de sua aplicação ao corpo humano, de modo a estabelecer-se um circuito eléctrico através do tecido humano entre os sistemas de eléctrodo.

Fazendo-se agora referência à Figura 4, nela está representado um exemplo de um circuito eléctrico que pode ser utilizado no dispositivo de administração iontoforético do presente invento. Normalmente, o circuito (60) compreende um circuito de activação (62) e um circuito gerador de corrente (70). O circuito de activação (62) detecta o fecho do circuito entre os sistemas de eléctrodo (41) e (43) (i.e., o circuito entre os sistemas de eléctrodo (41) e (43) é fechado por colocação dos mesmos sobre o tecido do corpo humano (50)). Durante a armazenagem do dispositivo, o circuito entre os sistemas de eléctrodo (41) e (43) que é aplicado ao tecido de corpo (50), ou seja o circuito que é iniciado na pilha (30), que passa através das resistências R1 e R2, diodo D1, sistema de eléctrodo (41), tecido de corpo (50) e sistema de eléctrodo (43), é aberto. A corrente que passa neste circuito activa automaticamente o transistor Q1, o qual por sua vez activa o transistor Q2.

A activação do transistor Q2 obriga a corrente a passar, a partir da pilha (30), através do circuito gerador de corrente (70), de maneira que o agente ou medicamento benéfico seja administrado ao corpo a partir do reservatório (44). Os especialistas na técnica constatarão que o circuito de activação



(62) pode ser utilizado para activar qualquer número de circuitos geradores de corrente (70) configurados de diversas formas. Evidentemente que o circuito de activação (62) tem maior utilidade quando o circuito gerador de corrente (70) tem um ou mais circuitos fechados internamente (como mostrado pelas ligações à terra). A título ilustrativo, escolheu-se para fins de representação nos desenhos um circuito gerador de corrente específico (70). No exemplo representado, o circuito (70) compreende um oscilador que produz uma forma de onda pulsada, por exemplo na gama de 1 a 10 kilohertz. O circuito (70) compreende um circuito de corrente constante constituído pelos transistores Q3 e Q4 e pelas resistências R5 e R6, e por um circuito oscilador constituído por uma porta NAND U1 com disparador Schmitt, uma resistência R4 e uma capacitância C2. Alternativamente, o circuito (70) pode ser configurado para administrar uma corrente iontoforética DC constante (i.e., não pulsada), se desejado.

De acordo com a sua configuração, o circuito não apresenta praticamente nenhuma perda de corrente na pilha (30), antes dos sistemas de eléctrodo (41) e (43) serem postos em contacto eléctrico com o corpo (50). Logo que os sistemas de eléctrodo (41) e (43) são postos em contacto eléctrico com o corpo (50), a corrente começa a fluir a partir da pilha (30), depois passa em paralelo através da resistência R1 e do transistor Q1, através da resistência R2 e do diodo D1 e finalmente através do sistema de eléctrodo (41), corpo (50) e sistema de eléctrodo (43), para fechar o circuito na pilha (30). O fluxo de corrente desde o emissor até à base do transistor Q1 faz com que este transistor seja activado e, em consequência, a corrente pode fluir entre o emissor e o colector do transistor Q1. Isto por sua vez faz com que a corrente flua até ao transistor Q2 para provocar a activação do mesmo. Quando o transistor Q2 é activado, a corrente pode passar directamente a partir da pilha (30)

através do colector e emissor de Q2, directamente para o circuito gerador de corrente (70). Neste ponto, o circuito gerador de corrente (70) encontra-se em funcionamento e começa a gerar a corrente, a fim de administrar o agente ou medicamento benéfico por iontoforese.

Os especialistas na técnica constatarão que pelo menos uma parte da corrente proveniente da pilha (30) continuará a fluir através das resistências R1 e R2 e do diodo D1, até chegar ao doente. Esta via de corrente alternativa representa o valor de referência da corrente quando a pulsação produzida pelo circuito (70) está em modo "desligado". Embora a corrente de referência que passa através das resistências R1 e R2 e do diodo D1 possa ser regulada para qualquer valor apropriado, é normalmente preferido que o valor da corrente de referência possa ser tão próximo de zero quanto possível. Por exemplo, quando se utiliza uma pilha (30) com uma tensão de 6 volts, as resistências R1 e R2 podem ser escolhidas de modo a possuírem uma resistência em série de aproximadamente 560 kilohms, de maneira que apenas onze microamps de corrente DC fluam através das resistências e do tecido do corpo humano (50), na altura em que o dispositivo iontoforético activo é ligado ao corpo. Geralmente, a resistência do tecido (50) é de aproximadamente 5 a 10 kilohms, depois do dispositivo ter sido colocado no corpo durante vários minutos. Em funcionamento, a corrente de accionamento iontoforética tem um valor de pico que varia entre cerca de 20 microamps a 2 miliamps, e é de preferência cerca de 100 microamps.

O circuito (70) também não apresenta praticamente nenhuma perda de corrente na pilha (30), quando o dispositivo de administração iontoforético se encontra armazenado. Deste modo, o dispositivo pode ser armazenado durante períodos

consideráveis de tempo, dependendo essencialmente do período de vida da pilha (30).

Quando utilizado em ligação com o reservatório (44) ou com o sistema de eléctrodo doador (41), o termo "agente" refere-se a agentes benéficos, tais como medicamentos pertencentes às classes que podem ser administradas através das superfícies do corpo. A expressão "medicamento" pretende ter um significado amplo como qualquer substância terapeuticamente activa que é administrada a um organismo vivo para produzir um efeito, normalmente benéfico, desejado. Normalmente, aquela expressão abrange agentes terapêuticos de todas as áreas terapêuticas importantes, incluindo, mas sem lhes estar limitados, anti-infecciosos tais como antibióticos e agentes anti-virais, analgésicos e combinações analgésicas, anestésicos, anoréxicos, anti-arrítmicos, agentes anti-asmáticos, anticonvulsantes, antidepressivos, agentes anti-diabéticos, anti-diarreicos, anti-histaminas, agentes anti-inflamatórios, preparações anti-enxaqueca, preparações contra náuseas provocadas pelo movimento, anti-nauseantes, antineoplásicos, medicamentos anti-parkinsonismo, anti-pruríticos, anti-psicóticos, antipiréticos, antipasmódicos, incluindo gastrointestinais e urinários, anticolinérgicos, simpatomimétricos, derivados de xantina, preparações cardiovasculares incluindo bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores, anti-arrítmicos, anti-hipertensivos, diuréticos, vasodilatores, incluindo estimulantes genéricos, coronários, periféricos, cerebrais e estimulantes do sistema nervoso central, preparações contra a tosse e constipações, anti-congestivos, diagnósticos, hormonas, hipnóticos, imunossuppressores, relaxantes musculares, parassimpatolíticos, parassimpatomimétricos, proteínas, péptidos, psicoestimulantes, sedativos e tranquilizantes.

O invento é especialmente útil para administração controlada de péptidos, polipéptidos, proteínas e outras macromoléculas. Estas substâncias macromoleculares têm normalmente um peso molecular de pelo menos 300 daltons, e com maior frequência um peso molecular que varia entre 300 e 40.000 daltons. Exemplos específicos de péptidos e proteínas com esta gama de dimensões incluem, sem lhes estar limitados, LHRH, análogos de LHRH tais como buserelin, gonadorelin, nafrelin e leuprolido, GHRH, insulina, heparina, calcitonina, endorpin, TRH, NT-36 (nome químico: N=[[(s)-4-oxo-2-azetidinil]carbonil]-L-histidil-L-prolinamida), liprecin, hormonas da pituitária (por exemplo, HGH, HMG, HCG, acetato de desmopressin, etc.), luteóides de folículo, α ANF, factor de libertação do factor de crescimento (FLFC), BMSH, somatostatina, bradiquinina, somatotropina, factor de crescimento derivado das plateletes, asparaginase, sulfato de bleomicina, cimopapaina, colecistoquinina, gonadotropina coriónica, corticotropina (ACTH), eritropoietina, epoprostenol (inibidor da agregação das plateletas), glucagon, hialuronidase, interferon, interleucina-2, menotropinas (urofolitropina (FSH) e LH), oxitocina, estreptocinase, activador plasminogénio dos tecidos, urocinase, vasopressina, análogos de ACTH, ANP, inibidores da eliminação do ANP, antagonistas da angiotensina II, agonistas da hormona diurética, antagonistas da hormona antidiurética, CD4, ceredase, CSF's, encefalinas, fragmentos de FAB, supressores de péptidos IgE, IGF-1, factores neurotróficos, hormona paratiróide e antagonistas, antagonistas da hormona paratiróide, antagonistas da prostaglandina, pentigetido, proteína C, proteína S, inibidores da renina, alfa-1 timosina, trombolíticos, TNF, vacinas, antagonistas da vasopressina, análogos, VIP, anti-tripsina alfa-1 (recombinante).

Quando utilizado em combinação com o reservatório (46) e/ou com o sistema de contra-eléctrodo (43), o termo "agente"

refere-se a qualquer sal de electrólito adequado farmacologicamente aceitável. Os sais de electrólito adequados incluem água solúvel e sais biocompatíveis tais como cloreto de sódio, sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos tais como cloretos, sulfatos, nitratos, carbonatos, fosfatos e sais orgânicos tais como ascorbatos, citratos, acetatos e suas misturas.

Os eléctrodos (40) e (42) são electricamente condutores e podem ser feitos de metal ou de outro material electricamente condutor. Por exemplo, os eléctrodos (40) e (42) podem ser feitos de uma folha metálica ou então podem consistir em metal depositado ou pintado sobre um suporte adequado. Exemplos de metais adequados podem ser a prata, o zinco, uma liga de prata/cloreto de prata, alumínio, platina, aço inoxidável, ouro e titânio. Alternativamente, os eléctrodos (11) e (12) podem ser feitos de uma matriz que contém um agente de enchimento condutor, tal como um metal em pó, grafite em pó, fibras de carbono ou outro material de enchimento conhecido electricamente condutor.

Os eléctrodos (40) e (42) são ligados electricamente à pilha (30) empregando-se métodos conhecidos, por exemplo, circuitos impressos flexíveis, folhas metálicas, fios ou por contacto directo.

A matriz dos reservatórios (44) e (46) pode ser feita de qualquer material adaptado para absorver e suportar uma quantidade suficiente de líquido na mesma, a fim de permitir o transporte do agente através dos mesmos por iontoforese. Por exemplo, podem-se empregar gazes feitas de algodão ou de outros tecidos absorventes, bem como almofadas e esponjas naturais ou sintéticas. Com maior preferência, a matriz de reservatórios (44) e (46) é composta, pelo menos em parte, por um material polimérico hidrofílico. Podem-se empregar polímeros hidrofílicos

naturais ou sintéticos. Os polímeros hidrofílicos adequados incluem as polivinilpirrolidonas, o álcool polivinílico, os óxidos de polietileno tais como Polyox^R fabricado pela Union Carbide Corp.; Carbopol^R fabricado pela BF Goodrich de Akron, OH; misturas de polioxietileno ou polietileno glicóis com ácido poliacrílico, tal como Polyox^R misturado com Carbopol^R, poli-acrilamida, Klucel^R, dextrano de ligação cruzada tal como Sephadex (Pharmacia Fine Chemicals, AB, Uppsala, Suécia), Water Lock^R (Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa) que é um polímero amido-enxerto-poli(acrilato de sódio-co-acrilamida), derivados de celulose tais como hidroxietil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose substituída inferior e Na-carboximetilcelulose de ligação cruzada tal como Ac-Di-Sol (FMC Corp., Filadélfia, Pa.), hidrogéis tais como metacrilato de poliidroxi-etilo (National Patent Development Corp.), gomas naturais, chitosan, pectina, amido, goma de guar, goma de feijão de locusta, etc., conjuntamente com misturas dos mesmos. Destes, as polivinilpirrolidonas são as preferidas.

A fim de conduzir a corrente eléctrica, os reservatórios (44) e (46) devem ser suficientemente hidratados para permitir a passagem dos iões através dos mesmos. Na maioria dos casos, o líquido utilizado para hidratar as matrizes dos reservatórios (44) e (46) é a água, podendo-se no entanto empregar outros líquidos, incluindo líquidos não-aquosos, para "hidratar" (i.e., activar) aquelas matrizes. No caso típico em que o líquido de hidratação é a água, as matrizes dos reservatórios (44) e (46) serão pelo menos em parte compostas por um material hidrofílico, tal como um polímero hidrofílico, uma esponja ou almofada de celulose ou outro material que retenha água. Com maior preferência, as matrizes dos reservatórios (44) e (46) serão pelo menos em parte compostas por um polímero hidrofílico do tipo descrito anteriormente.

O agente ou medicamento benéfico, no caso do reservatório (44) do eléctrodo doador, e o sal de electrólito no caso do reservatório (46) do contra-eléctrodo, pode ser adicionado à matriz do reservatório na altura da sua manufactura, ou na altura da utilização do dispositivo na forma de soluções. Por exemplo, quando o medicamento ou o electrólito é adicionado à matriz de reservatório na altura do fabrico do dispositivo, a mistura do medicamento ou do electrólito com os componentes da matriz do reservatório pode ser levada a cabo mecanicamente quer por moagem, quer por extrusão, quer por mistura por fusão a quente. Os reservatórios no estado de secos resultantes podem ser preparados moldagem do solvente, extrusão ou fusão, por exemplo. Para além do medicamento e do electrólito, os reservatórios (44) e (46) podem também conter outros materiais convencionais tais como tintas, pigmentos, agentes de enchimento inertes e outros excipientes.

Por outro lado, os reservatórios (44) e (46) podem ser manufacturados sem medicamento ou electrólito. Neste caso, o medicamento e o electrólito podem ser adicionados aos reservatórios (44) e (46), respectivamente, por adição de uma solução do medicamento e do electrólito à matriz de reservatório apropriada na altura de utilização.

O dispositivo de administração iontoforético do presente invento é especialmente útil como uma alternativa à injeção subcutânea e intravenosa de medicamentos. Além disso, o dispositivo do presente invento possibilita uma alternativa viável relativamente à administração oral. Muitos medicamentos, tais como proteínas, polipeptidos e narcóticos, não podem ser administrados oralmente de modo eficaz devido à desactivação logo à partida pelo fígado. Mais em particular, os medicamentos administrados pela via oral entram na corrente sanguínea através do

sistema porta de circulação sanguíneo, donde se dirige para o fígado. Como resultado, uma quantidade substancial do medicamento é removido da corrente sanguínea pelo fígado, antes de atingir o local desejado no corpo. A introdução intravenosa e iontoforética, por outro lado, permite que uma muito maior percentagem do medicamento atinja directamente o local desejado, antes do medicamento ser filtrado da corrente sanguínea pelo fígado. Deste modo, podem-se utilizar doses muito menores, poupando-se despesas e evitando os efeitos secundários associados à administração de dosagens relativamente grandes necessárias à obtenção de um alívio eficaz por administração oral. O dispositivo iontoforético do presente invento proporciona deste modo uma alternativa viável às injeções para estes medicamentos, na medida em que eles podem ser conduzidos até ao corpo conjuntamente com a corrente iontoforética a uma taxa controlada de administração semelhante à obtida por utilização de métodos de gotejamentos intravenosos. Por outro lado, o dispositivo do presente invento é superior aos métodos de gotejamento intravenosos, uma vez que o doente não necessita de ficar incapacitado por ficar preso a uma máquina I-V.

Embora tenha sido descrito por referência específica à administração iontoforética de medicamentos, o presente invento é geralmente aplicável a qualquer sistema de "electrotransporte" para administração transdérmica de agentes terapêuticos, carregados ou não carregados, administrados por iontoforese, electro-osmose (também designada por electrohidrocinose, electro-convecção ou osmose induzida electricamente), ou por ambos os sistemas.

Apesar do invento ter sido descrito na sua forma preferida, os técnicos da arte compreenderão que poder-se-ão efectuar várias modificações sem se sair do espírito e âmbito do invento, conforme está definido nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica próprio para administrar um agente por meio de iontoforese incluindo:

um par de sistemas de eléctrodo, em que pelo menos um dos sistemas de eléctrodo contém ou pode conter o agente destinado a ser administrado de uma maneira iontoforética;

uma fonte de energia eléctrica;

um circuito gerador de corrente próprio para ser ligado à fonte de energia eléctrica e aos sistemas de eléctrodo e para promover a administração automática do agente, em que o circuito gerador de corrente não vai ter substancialmente qualquer consumo de energia quando não se acha activado; e

um circuito de activação eléctrico próprio para ser ligado electricamente à fonte de energia eléctrica, aos sistemas de eléctrodo e ao circuito gerador de corrente, em que o circuito de activação não vai ter substancialmente qualquer consumo de energia quando o circuito entre os sistemas de eléctrodo se encontra aberto, e em que o circuito eléctrico de activação tem uma resistência elevada, de maneira que uma corrente de referência que passe através deste circuito terá um valor próximo de zero quando o dispositivo iontoforético estiver a funcionar,

em que o circuito de activação eléctrico é fechado quando os eléctrodos entram em contacto com os tecidos do corpo de um paciente e por conseguinte vai activar o circuito gerador de corrente que então vai promover a administração iontoforética automática do agente ao paciente através do referido pelo menos um eléctrodo ao mesmo tempo que os eléctrodos se acham em contacto com os tecidos do corpo de um paciente, e em que a administração iontoforética do

agente é interrompida de uma maneira automática mediante a remoção de pelo menos um eléctrodo dos tecidos do corpo do paciente.

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que o circuito de corrente de referência é formado entre o circuito de activação e os sistemas de eléctrodo quando o circuito gerador de corrente se encontra no modo "ligado".

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que a fonte de energia compreende uma bateria ligada por fios que não pode ser substituída.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, em que o par de sistemas de eléctrodo inclui um sistema de eléctrodo doador e um sistema de contra-eléctrodo.

5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que o sistema de eléctrodo doador inclui um eléctrodo e um reservatório no interior do qual se acha contido o agente que se destina a ser administrado.

6. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que o sistema de contra-eléctrodo compreende um eléctrodo e um reservatório para o electrólito.

7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 2, em que o circuito de activação inclui um transistor.

8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7, em que o circuito de activação compreende dois trajectos paralelos para a passagem da corrente, indo o primeiro destes trajectos paralelos correr entre a fonte de energia e os sistemas de eléctrodo passando através do transistor, indo o segundo destes

trajectos paralelos correr entre a fonte de energia e os sistemas de eléctrodo passando através de pelo menos uma resistência, em que através do segundo trajecto paralelo é fornecida uma corrente com um valor de referência depois do circuito de activação ter sido activado, e a corrente com um valor de referência administra agente a um paciente.

9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a passagem da corrente eléctrica através do transistor ir fazer com que o referido circuito gerador de corrente vá ser activado.

10. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o circuito gerador de corrente produzir uma corrente pulsatória.

11. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente compreender uma droga ionizável.

12. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o agente ser escolhido de entre o grupo constituído por polipeptídeos, proteínas e outras macromoléculas.

13. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o circuito gerador de corrente produzir uma corrente não pulsatória.

14. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que os sistemas de eléctrodo são próprios para ser colocados no tecido do corpo de um paciente, e o circuito de activação inclui:

um caminho de circuitos incluindo a fonte de energia eléctrica, os sistemas de eléctrodo e o tecido do corpo do paciente, em que o caminho de circuitos é fechado quando os sistemas de eléctrodo são colocados no tecido do

corpo do paciente e fechado quando pelo menos um sistema de eléctrodo for removido do tecido do corpo do paciente;

um circuito de detecção electricamente ligado ao caminho de circuitos, incluindo o circuito de detecção um transistor que é activado quando os eléctrodos são colocados no tecido do corpo do paciente; e

um circuito de "ligar" electricamente ligado ao circuito de detecção, incluindo o circuito de "ligar" um segundo transistor que vai activar o circuito gerador de corrente ao provocar a passagem de corrente para o circuito gerador de corrente quando é activado o transistor do circuito de detecção.

15. Dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica próprio para administrar um agente por meio de iontoforese, de acordo com a reivindicação 5, em que o circuito gerador de corrente compreende:

um oscilador que produz uma forma de onda pulsada; e

um circuito de corrente constante ligado electricamente ao oscilador.

16. Dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica próprio para administrar um agente por meio de iontoforese, de acordo com a reivindicação 14, em que o circuito de corrente constante inclui pelo menos um transistor.

17. Dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica próprio para administrar um agente por meio de iontoforese, de acordo com a reivindicação 14, em que o circuito gerador de corrente fornece uma corrente iontoforética contínua constante.

18. Dispositivo de administração iontoforético activado por energia eléctrica próprio para administrar um agente por meio de iontoforese, de

acordo com a reivindicação 1, em que o circuito de activação reage apenas ao fecho de um circuito entre os sistemas de eléctrodo.

Lisboa, 28 de Março de 1991



LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

FIG. 1

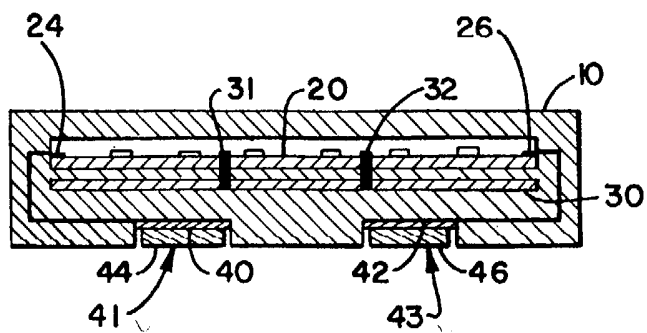


FIG. 2

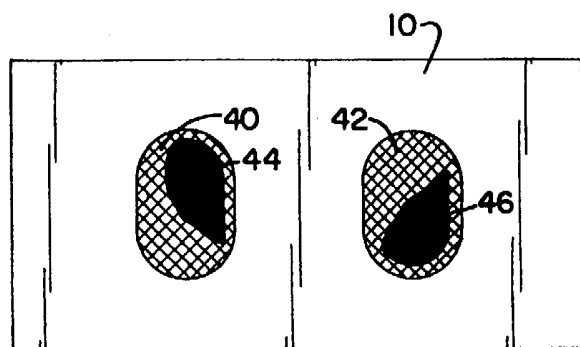
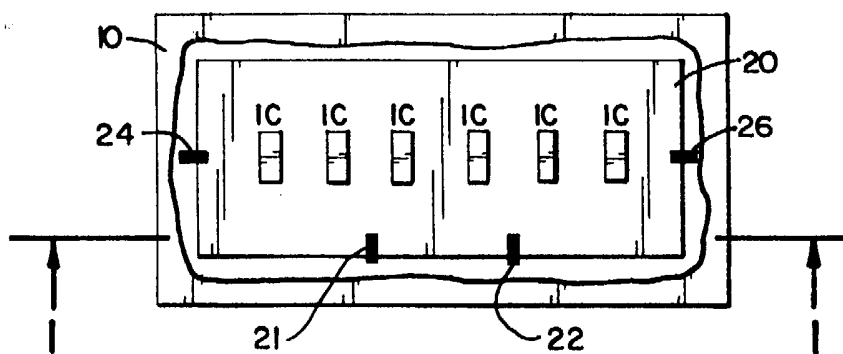


FIG. 3



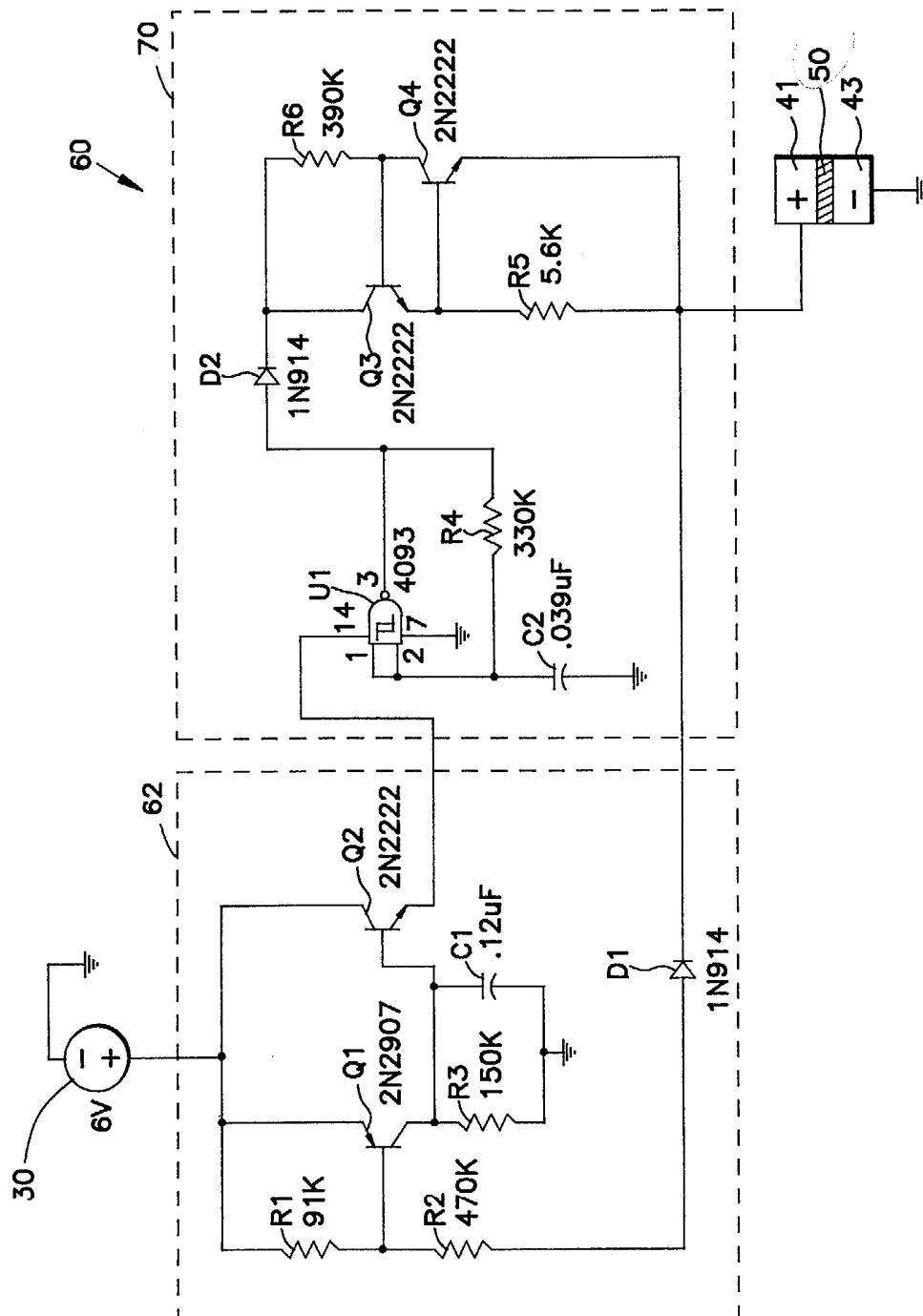


FIG. 4