



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1402913 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/72 (2006.01) **A61M 15/00** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2002.06.14	(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD 2-9, KANDA-TSUKASACHO CHIYODA-KU TOKYO 101-8535	JP
(30) Prioridade(s): 2001.06.15 JP 2001182 2001.12.28 JP 2001400 2002.04.12 JP 2002111	(72) Inventor(es): CHIKAMASA YAMASHITA SHIGERU IBARAGI YUICHIRO FUKUNAGA AKITSUNA AKAGI	JP JP JP JP
(43) Data de publicação do pedido: 2004.03.31	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT
(45) Data e BPI da concessão: 2006.08.25 012/2006		

(54) Epígrafe: **SISTEMA DE INALAÇÃO DE PÓ SECO PARA A ADMINISTRAÇÃO
TRANSPULMONAR, MÉTODO DE FABRICO DE UMA PREPARAÇÃO DE PÓ SECO E UTILIZAÇÃO
DE UMA COMPOSIÇÃO SECA POR CONGELAÇÃO**

(57) Resumo:

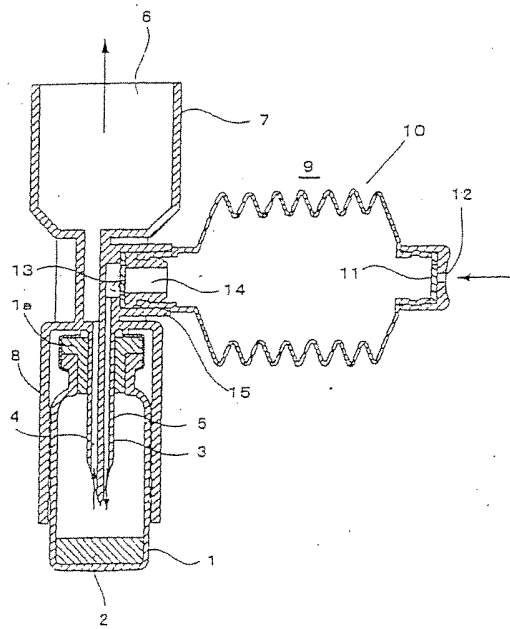
RESUMO

"SISTEMA DE INALAÇÃO DE PÓ SECO PARA ADMINISTRAÇÃO TRANSPULMONAR, MÉTODO DE FABRICO DE UMA PREPARAÇÃO DE PÓ SECO E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO SECA POR CONGELAÇÃO"

A presente invenção tem por objecto um novo sistema de inalação de pó seco apropriado para administração transpulmonar. O sistema de inalação de pó seco de acordo com a invenção, caracterizado pela utilização de uma combinação de:

- (1) um recipiente que aloja uma composição seca por congelação que contém uma única dose de um ingrediente activo, e tem:
 - (i) uma forma tipo bolo não em pó,
 - (ii) um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
 - (iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 μm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg; e
- (2) um dispositivo que compreende meios capazes da aplicação no referido recipiente do referido impacto de ar à composição seca por congelação, e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó que foi transformada em partículas finas.

FIG. 1



DESCRIÇÃO

"SISTEMA DE INALAÇÃO DE PÓ SECO PARA ADMINISTRAÇÃO TRANSPULMONAR, MÉTODO DE FABRICO DE UMA PREPARAÇÃO DE PÓ SECO E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO SECA POR CONGELAÇÃO"

Âmbito técnico

A presente invenção diz respeito a um novo sistema de inalação de pó seco apropriado para administração transpulmonar. Mais especificamente, a presente invenção diz respeito a um sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar, de acordo com o qual uma composição seca por congelação proporcionada dentro de um vaso pode ser preparada de uma forma apropriada para administração transpulmonar, sendo transformada em partículas finas no momento da utilização e administrada, tal como está, por inalação.

Além do sistema de inalação de pó seco, a presente invenção também abrange um método de fabricação de uma preparação em pó seco para administração transpulmonar, e a utilização de uma composição seca por congelação para fabricação de uma preparação em pó seco para administração transpulmonar.

A seguir nesta especificação, a expressão "partículas finas" inclui pó pulverizado (pó em partículas).

Técnica anterior

De uma maneira geral, no que respeita à administração transpulmonar, é sabido que o ingrediente activo contido num medicamento pode ser fornecido aos pulmões de forma eficiente fazendo com que o diâmetro médio das partículas do ingrediente

activo seja de 10 microns (μm) ou menos, de um modo preferido, de 5 microns (μm) ou menos. A situação corrente com inalações convencionais para administração transpulmonar é tal que, para fazer com que o medicamento tenha previamente um diâmetro de partícula apropriado para administração transpulmonar, as partículas finas são preparadas por um método de pulverização seca, pelo método de pulverização a jacto ou outro semelhante, e, possivelmente, levar a cabo um processamento posterior, e sendo então as partículas finas proporcionadas contidas num inalador de pó seco. Especificamente, a Publicação da Patente Japonesa Pendente N°1999-171760 divulga três tipos de inalação em pó, nomeadamente, (1) uma preparação compreendendo uma composição em pó constituída apenas por partículas finas medicinais contidas num recipiente apropriado, (2) uma preparação compreendendo uma composição em pó, na qual partículas finas medicinais tenham sido granuladas cuidadosamente para formar uma partícula de diâmetro relativamente grande contida num recipiente apropriado, e (3) uma preparação compreendendo uma composição em pó constituída por partículas misturadas, na qual partículas finas medicinais e excipientes em partículas (lactose, etc.) com um diâmetro de partícula maior que o das partículas finas medicinais são misturadas umas com as outras de uma maneira uniforme e contidas num recipiente apropriado. Além disso, é divulgado que, se estas inalações em pó são administradas no tracto respiratório, então o comportamento verificado é que com (1) as partículas finas medicinais atingem o trato respiratório inferior, por exemplo, a traqueia e os brônquios, e são aqui depositadas, com (2) o medicamento granulado separa-se em partículas finas na passagem pelo tracto respiratório, e as partículas finas medicinais produzidas atingem o tracto respiratório inferior, por exemplo, a traqueia e os brônquios, e são aqui depositadas, e com (3) o veículo é depositado na cavidade oral, na faringe ou na laringe

e as partículas finas medicinais atingem apenas o tracto respiratório inferior, por exemplo, a traqueia e os brônquios, e são aqui depositadas.

Desta maneira, com uma inalação em pó convencional para administração transpulmonar, o ingrediente a inalar é apresentado previamente em partículas finas desejadas, e então estas partículas finas, ou então estas partículas finas posteriormente processadas por qualquer método, são introduzidas num inalador de pó seco, e a administração transpulmonar é levada a cabo utilizando o referido inalador.

Para transformar um medicamento de baixo peso molecular em partículas finas, um método de secagem por pulverização (por exemplo, o método divulgado na Patente Japonesa Pendente N° 1999-171760) é utilizado usualmente um método de pulverização por jacto (por exemplo, um método divulgado na Patente Japonesa Pendente N°2001-151673) ou qualquer outro método. O método de pulverização por jacto compreende a aplicação de um impacto de ar com um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 1000-L/min e uma velocidade de ar não inferior à velocidade sónica de um medicamento de baixo peso molecular para transformar o medicamento em partículas finas. Não é conhecido qualquer método que transforme o medicamento em partículas finas por um impacto de ar fraco.

Para um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo um péptido ou uma proteína, são conhecidos, por exemplo, um método em que uma solução pulverizada de um produto medicinal líquido contendo aditivos é sujeita a uma secagem por pulverização, transformando assim o produto líquido em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos num só passo, e então estas partículas finas são introduzidas num inalador de pó seco (método de secagem por pulverização: WO 95/31479), e um método em que um péptido ou uma

proteína são secos por congelação em conjunto com aditivos, e depois a composição seca por congelação é transformada em partículas finas por pulverização por jacto ou outro método semelhante, e estas partículas finas são introduzidas num inalador de pó seco (método de secagem por congelação-pulverização por jacto: WO 91/16038).

Contudo, inalações convencionais em pó para administração transpulmonar preparadas pelo método de secagem por jacto ou pelo método de secagem por congelação-pulverização por jacto não são necessariamente preparações ideais para medicamentos de elevado peso molecular, tais como, em particular, péptidos e proteínas. Por exemplo, como é divulgado em WO 95/31479 que cerca de 25% de desactivação do interferon ocorre durante o processo de secagem por pulverização, é antecipado que, se o método de secagem por pulverização é utilizado, então as proteínas e produtos semelhantes serão desactivados no processo de fabrico e a actividade do medicamento diminuirá por isso.

Não é conhecido qualquer método que transforme um medicamento de elevado peso molecular em partículas finas por meio de um impacto de ar fraco, da mesma maneira que um medicamento de baixo peso molecular.

Além disso, tanto no método de secagem por pulverização como no método de secagem por congelação-pulverização por jacto, é necessária uma operação em que o pó fino preparado seja recolhido do aparelho de secagem por jacto ou do aparelho de pulverização por jacto e seja subdividido e introduzido em recipientes. Torna-se assim inevitável que ao acompanhar esta operação se levantem problemas, tais como, a diminuição do rendimento da preparação devido à perda na recolha ou enchimento e o aumento do correspondente custo, e a contaminação da preparação com impurezas. Contudo, de uma maneira geral, é difícil subdividir e introduzir o pó em pequenas quantidades com

boa precisão. Se é usado o método de secagem por pulverização ou o método de secagem por congelação-pulverização por jacto, para os quais esta subdivisão e introdução de pequenas quantidades de pó são essenciais, então torna-se assim necessário estabelecer um método de introdução de pequenas quantidades de pó com boa precisão. Na realidade, pormenores de um sistema, aparelho e método de introdução de um pó fino são divulgados na Patente US N°0.5826633.

O documento EP-A-0407276 descreve um dispositivo para ejectar e pulverizar um produto farmacêutico divisível para administração a e.g. garganta ou nariz. Numa forma de realização, o produto divisível é um liofilizado em forma de aglomerado, que é pulverizado por ar comprimido gerado pelo dispositivo quando da utilização.

O documento US-A-4064878 diz respeito a um dispositivo de inalação compreendendo uma agulha para perfuração de uma cápsula cheia do medicamento.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

É um objectivo da presente invenção resolver os vários problemas das inalações em pó convencionais acima mencionadas para administração transpulmonar. De uma maneira específica, constitui um objectivo da presente invenção proporcionar um novo sistema de preparação e um sistema de administração que permita a uma composição seca por congelação que tenha sido introduzida em recipientes previamente subdividida em doses únicas de ingrediente activo para ser transformado em partículas finas com um determinado diâmetro apropriadas para administração transpulmonar por inalação no recipiente no momento da

utilização, e então ser utilizado para administração transpulmonar tal como está.

Os presentes inventores levaram a cabo estudos aplicados para atingir o objectivo atrás referido, e, como resultado, descobriram que, se uma substância farmacologicamente activa é introduzida como um líquido em recipientes subdividida nas quantidades necessárias e então seca por congelação, então a composição seca por congelação não em forma de pó assim preparada, pode inesperadamente ser transformada em partículas finas por um impacto de ar relativamente fraco enquanto está ainda contida no recipiente. Com base nestes conhecimentos, os presentes inventores levaram a cabo novos estudos e, como resultado, descobriram que utilizando uma composição seca por congelação, da qual uma única dose não em forma de pó tenha sido introduzida num recipiente, combinada com um dispositivo compreendendo meios para introdução de ar a uma velocidade e a um regime de fluxo pré-estabelecidos no recipiente de maneira a poder ser aplicado um impacto de ar pré-estabelecido à composição, e meios para descarga do recipiente da composição em pó que tenha sido transformada em partículas finas, então a preparação seca por congelação pode ser transformada num pó de partículas finas apropriado para uma fácil administração transpulmonar por um utilizador na altura da utilização (especificamente, no momento de inalação), e o pó de partículas finas pode ser administrado por inalação tal como está. Além disso, verificou-se que, de acordo com este sistema de administração transpulmonar, todos os problemas mencionados anteriormente de inalações de pó convencionais para administração transpulmonar podem ser resolvidos. Isto é, de acordo com o sistema de administração transpulmonar da presente invenção acima mencionado, não é necessário recolher a preparação farmacêutica já em pó e depois introduzi-la em recipientes, mas, pelo contrário, a preparação é levada a cabo

pelo enchimento cuidadoso de cada recipiente com líquido e depois levada a cabo a secagem por congelação, e então o sistema de administração transpulmonar pode ser utilizado para administração transpulmonar com uma precisão extremamente elevada e elevado rendimento de preparação e sem o problema de contaminação. Além disso, de acordo com o sistema de administração acima mencionado, os ingredientes activos, tal como proteínas ou péptidos, não ficam expostos a temperaturas elevadas no processo de fabrico, como é o caso do método de secagem por pulverização e outros semelhantes, e então não há problemas de redução da actividade farmacológica devido a exposição a temperatura elevada. Portanto, o sistema de administração da presente invenção é um sistema extremamente útil, em particular, com substâncias farmacologicamente activas, tais como, péptidos e proteínas que são medicamentos caros, uma vez que os custos de fabrico podem ser reduzidos.

Além disso, de acordo com o sistema de inalação de pó seco da presente invenção, é obtida uma fracção de partícula extremamente fina (a quantidade de medicamento que atinge os pulmões: fracção de partícula fina, fracção respirável), e então o medicamento pode ser distribuído eficientemente nos pulmões. O sistema de inalação de pó seco da invenção é caracterizado pela utilização de uma composição seca por congelação de uma forma tipo bolo não em pó como manipulação para o fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar. O sistema de inalação de pó seco da invenção, no qual a composição seca por congelação numa forma tipo bolo é aplicada a um inalador de pó seco, é capaz de atingir uma fracção de partícula fina significativamente mais elevada comparada com o caso em que a preparação em pó de partículas finas com uma dimensão apropriada para administração transpulmonar utilizando o método empregado para inalantes em pó até aqui conhecidos, tais como um método de

pulverização por jacto ou um método de secagem por pulverização, é aplicada a um inalador de pó seco de acordo com a invenção.

Por estas razões, o sistema de inalação de pó seco da presente invenção pode ser classificado como um sistema de administração transpulmonar de elevado desempenho.

A presente invenção foi desenvolvida com base neste conhecimento.

Para resolver o objectivo acima referido, a presente invenção proporciona um sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1.

O referido sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar compreende uma combinação de uma composição seca por congelação, que existe não em forma de pó num recipiente e é capaz de ser transformada em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos dentro do recipiente após aplicação de um impacto de ar pré-estabelecido à composição seca por congelação do recipiente, um dispositivo capaz de aplicar o impacto de ar acima mencionado à composição seca por congelação contida no recipiente, e um dispositivo capaz de descarregar as partículas finas assim obtidas.

Além disso, a presente invenção proporciona um método de fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11.

Finalmente, a presente invenção também proporciona a utilização de uma composição seca por frio de acordo com a reivindicação 20.

Características opcionais preferidas são descritas nas reivindicações dependentes respectivas.

Breve descrição dos desenhos

A Fig.1 é uma vista em corte mostrando um inalador de pó seco (a jacto tipo 1) de acordo com a presente invenção divulgado como Forma de Realização 1. Note-se que, no desenho, as setas indicam o fluxo de ar exterior (igualmente nas Figs.2 e 3 seguintes).

Além disso, os significados dos números de referência são os seguintes: 1. recipiente, 1a. bujão, 2. composição seca por congelação, 3. passagem de fluxo de jacto de ar, 4. passagem de fluxo de descarga, 5. porção em agulha, 6. porta de inalação, 7. elemento de entrada de ar, 8. cobertura tubular de segurança, 9. meios de alimentação de ar à pressão, 10. corpo do fole, 11. válvula de entrada, 12. porta de entrada, 13. válvula de descarga, 14. porta de descarga, 15. porta de ligação (igualmente nas Figs.2 a 11 seguintes).

A Fig.2 é uma vista em corte mostrando um inalador de pó seco (auto-inalação tipo 1) da presente invenção divulgado como Forma de Realização 2. Além disso, os significados dos números de referência são os seguintes: 16. passagem de fluxo de sucção, 17. passagem de introdução de fluxo de ar, 18. porta de inalação, 19. elemento de entrada de ar (igualmente na Fig.3 seguinte).

A Fig.3 é uma vista em corte mostrando um inalador de pó seco (auto-inalação tipo 2) da presente invenção divulgado como Forma de Realização 3).

A Fig.4 é uma vista em perspectiva mostrando um inalador de pó seco (auto-inalação tipo 3) da presente invenção divulgado como Forma de Realização 4. Além disso, os significados dos números de referência são os seguintes: 21. invólucro, 22.

porção de suporte, 27. tampa, 28. janela, 32. bocal, 32a. tampa do bocal, 39. conector (igualmente nas Figs.5 a 13 seguintes).

A Fig.5 é uma vista em corte transversal do inalador de pó seco acima mencionado (auto-inalação tipo 3). Além disso, os significados dos números de referência são os seguintes: 20. câmara envolvente, 21a. articulação, 23. porção guia, 24. porção operacional de suporte, 26. corpo principal do invólucro, 29. porta de introdução, 30. válvula de controlo, 31. porta de sucção, 33. porção divisória, 35. removedor, 36. alavanca, 37. porção de mecanismo, 39. conector, 40. articulação, 41. articulação (igualmente nas Figs.6 a 13 seguintes).

A Fig.6a é uma vista em corte de parte do inalador de pó seco acima mencionado (auto-inalação tipo 3). A Fig.6b é uma vista lateral da porção em agulha, deste inalador de pó seco. Além disso, os significados dos números de referência são os seguintes: 16a. ponta de abertura da passagem 16 do fluxo de sucção, 17a. ponta de abertura da passagem 17 do fluxo de introdução de ar, 34. porção da parede periférica, 42. segunda passagem de introdução, 42a. sulco de introdução na porção 33 divisória, 42b. sulco de introdução na porção 34 da parede periférica, 43. intervalo, 44. uma extremidade da segunda passagem 42 de introdução, 45. outra extremidade da segunda passagem 42 de introdução, 46. orifício de ventilação, 47. parede (igualmente nas Figs.7 a 13 seguintes).

As Figs.7 a 10 são vistas em corte para explicar a operação do inalador de pó seco acima mencionado (auto-inalação tipo 3). O número 25 de referência indica uma porta de remoção/inserção.

A Fig.11 é uma vista em perspectiva de um inalador de pó seco (auto-inalação tipo 4), que é uma outra forma de realização da presente invenção. O número 48 de referência indica um meio de operação.

As Figs.12 e 13 são vistas em perspectiva de um inalador de pó seco (auto-inalação tipo 5) de uma outra forma de realização da presente invenção. O número de referência 49 indica um meio de operação.

A Fig.14 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 1.

A Fig.15 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 2.

A Fig.16 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 3.

A Fig.17 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 4.

A Fig.18 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 5.

A Fig.19 é um gráfico que mostra a distribuição por dimensão de partícula de partículas finas lançadas do inalador de pó seco do Exemplo 6.

Melhor forma de realização da invenção

(1) Inalador de pó seco

O inalador de pó seco utilizado na presente invenção é um dispositivo utilizado para partir uma preparação seca por

congelamento (composiçao seca por congelamento) que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente em partículas finas no referido recipiente e que permite a um utilizador inalar a preparação de pó seco.

Compreendendo meios (1) capazes de aplicação de um impacto de ar à composição seca por congelamento não em forma de pó num grau tal que a composição seca por congelamento possa ser pulverizada em partículas finas, e meios (2) capazes de administração a um utilizador por inalação da composição seca por congelamento na forma de pó que tenha sido transformada em partículas finas, o dispositivo pode levar a cabo tanto a quebra da composição seca por congelamento em partículas finas como a administração da composição em pó a um utilizador por inalação. Note-se que os meios (1) podem também ser considerados como meios para introdução de ar com o impacto de ar acima mencionado no recipiente que guarda a composição seca por congelamento. Além disso, os meios (2) podem também ser considerados como meios para descarga a partir do recipiente da preparação em pó que tenha sido transformada em partículas finas no recipiente. No sistema de inalação de pó seco da presente invenção, desde que o dispositivo inclua estes meios, pode ser usado tanto um dispositivo convencional conhecido do público como um dispositivo que será desenvolvido no futuro.

Especificamente, os meios (1) podem ser realizados introduzindo ar capaz de aplicar um impacto de ar, como acima foi referido, no recipiente que guarda a composição seca por congelamento. Note-se que os meios (1) podem ser alterados para meios capazes de aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1 m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17 ml/seg sobre a composição seca por congelamento no recipiente.

Utilizando os meios (2) ou por intermédio destes meios, a preparação de pó seco, que tenha sido preparada numa forma apropriada para administração transpulmonar, pode ser administrada por inalação ao utilizador, por exemplo, um doente. Note-se que, por exemplo, uma câmara ou uma passagem de fluxo tal que a composição seja transformada em partículas finas ou dispersas pode ser proporcionada nos meios (2).

O dispositivo em questão abrange inaladores de pó seco do tipo de jacto, como em (a) abaixo, e inaladores de pó seco do tipo de auto-inalação, como em (b) abaixo.

(a) inalador de pó seco do tipo de jacto: Inalador activo de pó.

(a-1) um inalador de pó seco utilizado na transformação em partículas finas e na inalação de uma composição seca por congelação que foi guardada não em forma de pó num recipiente,

que compreende uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de descarga, meios para alimentação de ar à pressão que introduzem ar na passagem de fluxo de jacto de ar da porção em agulha e uma porta de inalação que comunica com a passagem de fluxo de descarga,

e sendo constituído de maneira que um bujão que veda o recipiente é perfurado pelas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o interior do recipiente, e o ar é lançado para o recipiente a partir da passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os meios de alimentação de ar à pressão, quebrando assim a composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto do ar lançado, e descarregando as partículas finas

contidas por intermédio da porta de inalação através da passagem de fluxo de descarga.

(a-2) O inalador de pó seco descrito em (a-1) anterior, sendo constituído de tal maneira que os meios de alimentação de ar à pressão são operados manualmente e compreendem um corpo de fole com uma porta de entrada equipada com uma válvula de admissão e uma porta de descarga equipada com uma válvula de descarga, e pela contracção do corpo do fole e desta maneira pela abertura da válvula de descarga num estado em que a válvula de admissão está fechada, o ar no corpo do fole é introduzido à pressão no recipiente através da passagem de fluxo de jacto de ar da porção em agulha que comunica com a porta de descarga e pela expansão do corpo do fole através da força elástica de restauração no estado em que a válvula de descarga está fechada e a válvula de admissão está aberta, é introduzido ar no corpo do fole.

(a-3) Um inalador de pó seco descrito em (a-1) ou (a-2) acima, em que a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga são formados numa única porção em agulha.

(b) Inalador de pó seco do tipo de auto-inalação: inalador passivo de pó.

(b-1) Um inalador de pó seco utilizado para inalação de partículas finas obtidas por quebra de uma composição seca por congelação que foi guardada sem ser em forma de pó num recipiente,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de introdução de ar, e uma porta de inalação que comunica com a passagem do fluxo de sucção,

e sendo constituído de tal maneira que, num estado em que um bujão que veda o recipiente tenha sido perfurado pelas porções em agulha por meio da pressão de inalação de um utilizador, o ar no recipiente é inalado da porta de inalação e, ao mesmo tempo, o ar exterior circula no recipiente que está agora a uma pressão negativa, através da passagem de fluxo de introdução de ar, e, como resultado, a composição seca por congelação é quebrada em partículas finas pelo impacto do ar que circula nele, e as partículas finas obtidas são descarregadas da porta de inalação através da passagem do fluxo de sucção.

(b-2) O inalador de pó seco descrito em (b-1) acima, sendo constituído de maneira que a maior parte da composição seca por congelação é transformada em partículas finas e descarregada a partir da porta de inalação por meio de uma inalação do utilizador.

(b-3) O inalador de pó seco descrito em (b-1) ou (b-2) acima, em que a passagem de fluxo de sucção e a passagem de fluxo de introdução de ar são formadas numa única porção em agulha.

Os meios para introdução de ar no recipiente (meios (1) acima mencionados) podem ser meios para introdução de ar do exterior à pressão normal. Não é necessária a utilização de ar comprimido de um pulverizador a jacto ou de outro semelhante. Não há limitações para os meios de introdução de ar do exterior. Por exemplo, no caso em que o inalador de pó seco do tipo por jacto (inalador de pó activo) acima descrito é utilizado, podem ser utilizados meios para a introdução artificial de ar exterior num recipiente. No caso em que o inalador de pó seco do tipo de auto-inalação (inalador passivo de pó) é utilizado, podem ser utilizados meios para a introdução natural de ar exterior no recipiente por sucção através da pressão negativa formada no recipiente quando o utilizador faz a inalação. Além disso, no

primeiro caso, i.e. no inalador de pó seco tipo jacto (inalador de pó activo), o método de introdução do ar exterior no recipiente por lançamento artificial pode ser manual ou pode ser um método que é levado a cabo de forma automática utilizando uma máquina.

O inalador de pó seco da invenção, sem considerar o tipo do inalador, quer seja um inalador de pó activo ou um inalador de pó passivo, é capaz de partir em partículas finas a composição seca por congelação que tenha sido guardada não em forma de pó no recipiente utilizando um impacto (pressão de jacto) de ar exterior introduzido (ou circulando) para o interior do recipiente pelos meios de introdução de ar.

Por exemplo, um recipiente utilizado para secagem por congelação pode ser usado aqui sem limitações de material, de forma, etc. Como material, podem ser dados como exemplos, um plástico, incluindo principalmente uma poliolefina, por exemplo, polietileno, polipropileno ou polistireno, vidro, alumínio, e outros semelhantes. Além disso, como forma, podem ser dados como exemplos um cilindro circular, uma taça e um prisma poligonal (pirâmide poligonal), por exemplo, um prisma triangular (pirâmide triangular), um prisma quadrado (pirâmide quadrada), um prisma hexagonal (pirâmide hexagonal) ou um prisma octogonal (pirâmide octogonal).

Para obter os efeitos de uma maneira eficiente, o volume do recipiente que guarda a composição seca por congelação fica na faixa de 0,2 a 50 ml, de um modo preferido, de 0,2 a 25 ml, e, de um modo mais preferido, de 1 a 15 ml. Além disso, é desejável que se utilize como diâmetro principal do recipiente valores de 2 a 100 mm, de um modo preferido, de 2 a 75 mm e, de um modo mais preferido, de 2 a 50 mm.

Além disso, a quantidade da composição seca por congelação guardada no recipiente é, de um modo preferido, uma quantidade contendo a dose unitária (dose única) ou uma multiplicidade de doses, especificamente, 2 a 3 doses de ingrediente activo. De um modo mais preferido, é uma quantidade contendo uma dose unitária (dose única) de ingrediente activo. Além disso, a quantidade específica da composição seca por congelação poderá variar de acordo com o tipo e o conteúdo de ingrediente activo contido na composição seca por congelação, e é escolhida como apropriada entre quantidades que podem ser inaladas sem haver limitação particular; no entanto, a quantidade é, de um modo geral, de 30 mg ou menos, de um modo preferido, de 20 mg ou menos, de um modo mais preferido, de 10 mg ou menos, e de um modo particularmente preferido, de 5 mg ou menos.

Além disso, o impacto de ar gerado pelo ar exterior introduzido no recipiente é estipulado por meio do regime de fluxo de ar em que o ar circula para o interior do recipiente através de, pelo menos, uma ou uma multiplicidade de inalações de uma pessoa ou da velocidade do ar assim gerada. Não há limitação particular na introdução de ar exterior com um regime de fluxo de ar ou velocidade de ar maior que este, excepto, evidentemente, que a durabilidade do recipiente constitui uma limitação. De uma maneira geral, o regime de fluxo de ar de uma inalação de uma pessoa é de 5 a 300 L/min, de um modo mais específico, de 10 a 200 L/min. Além disso, no caso de um inalador de pó seco, pode ser utilizado um dispositivo tal que a quantidade de ar lançada de cada vez seja de 5 a 100 ml, de um modo preferido, de 10 a 50 ml. De um modo preferido, pode ser levado a cabo um ajustamento tal que um impacto de ar gerado por meio de uma velocidade do ar de, pelo menos, 1 m/seg seja aplicado à superfície da composição seca por congelação introduzida no recipiente. Um impacto de ar mais preferido é um impacto gerado por uma velocidade de ar de, pelo menos, 2 m/seg,

um ainda mais preferido é um impacto gerado por uma velocidade de ar de, pelo menos, 5 m/seg, e um ainda mais preferido é um impacto gerado por uma velocidade de ar de, pelo menos, 10 m/seg. Aqui, não há limitação particular no limite superior do impacto de ar, mas um impacto gerado por uma velocidade de ar de 300 m/seg pode ser dada como um exemplo. O limite superior é, de um modo preferido, um impacto gerado por uma velocidade de ar de 250 m/seg, de um modo mais preferido, um impacto gerado por uma velocidade de ar de 200 m/seg, de um modo ainda mais preferido, um impacto gerado por uma velocidade de ar de 150 m/seg.

Não há limitação particular no impacto de ar desde que seja gerado por ar com uma velocidade de ar escolhida arbitrariamente na faixa que se prolonga de um limite inferior a um limite superior. Exemplos específicos são impactos gerados por meio de uma velocidade de ar numa faixa de 1 a 300 m/seg, de 1 a 250 m/seg, de 2 a 250 m/seg, de 5 a 250 m/seg, de 5 a 200 m/seg, de 10 a 200 m/seg ou 10 a 150 m/seg.

Aqui, a velocidade do ar aplicado à composição seca por congelação pode ser medida como se segue. Isto é, com o inalador de pó seco tipo por jacto, como é o caso da Forma de Realização 1, é adoptado um mecanismo, no qual o ar guardado num corpo 10 de fole é introduzido à força na composição seca por congelação (composição seca por congelação tipo bolo: aqui também referida como "bolo seco por congelação") que tenha sido introduzida no recipiente a partir de uma passagem 3 de fluxo de jacto de ar, aplicando assim um impacto de ar e descarregando as partículas finas resultantes a partir da passagem 4 de fluxo de descarga. Neste caso, o regime de fluxo do ar que circula através da passagem 3 de fluxo de jacto de ar pode ser calculado dividindo a quantidade de ar guardada no corpo 10 do fole pelo tempo em que o ar é introduzido no recipiente. A seguir, medindo este regime de fluxo de ar pela área da secção transversal de uma

passagem para introduzir ar no recipiente, por exemplo a passagem 3 de fluxo de jacto de ar, pode ser calculada a velocidade do ar a que é aplicado o impacto à composição seca por congelação (bolo seco por congelação).

Velocidade do ar (cm/seg) = regime de fluxo de ar (ml = cm³/seg + área (cm²) da secção transversal da passagem de fluxo de introdução de ar.

De um modo específico, no caso, por exemplo, de um inalador de pó seco do tipo por jacto de ar concebido de tal maneira que a abertura da passagem 3 de fluxo de jacto de ar seja de 1,2 mm, a abertura da passagem de fluxo de descarga é de 1,8 mm, e a quantidade de ar armazenada no corpo 10 do fole é de cerca de 20 ml, no caso em que a quantidade de ar de cerca de 20 ml armazenada no corpo 10 do fole é introduzida à força na composição seca por congelação contida no recipiente a partir da passagem 3 de fluxo de jacto de ar em cerca de 0,5 seg, o regime de fluxo de ar fica próximo de 40 ml/seg. Dividindo este valor pela área da secção transversal da passagem do fluxo de introdução de ar (passagem de fluxo de jacto de ar) (0,06 x 0,06 x 3,14 = 0,0113 cm²), dá 3540 cm/seg. A velocidade de ar é assim de cerca de 35 m/seg.

Além disso, com inaladores de pó seco do tipo de auto-inalação, anteriormente mostrados como Formas de Realização 2, 3 e 4, é adoptado um mecanismo, no qual a circulação de ar a partir de uma passagem 17 do fluxo de introdução de ar aplica um impacto ao bolo seco por congelação e em seguida as partículas finas resultantes são descarregadas a partir de uma passagem 16 de fluxo de sucção: as aberturas da passagem 17 do fluxo de introdução de ar e da passagem 16 do fluxo de sucção estipulam assim o regime de fluxo de ar circulando através das passagens. A velocidade do ar aplicado à composição seca por congelação no recipiente pode ser assim calculada medindo o regime de fluxo do

ar que circula através da passagem 17 de fluxo de introdução de ar e dividindo-o pela área do corte transversal da passagem 17 do fluxo de introdução de ar.

Velocidade do ar (cm/seg) = regime de fluxo de ar (ml = cm³/seg) ÷ área (17 cm²) da secção transversal da passagem de fluxo de introdução de ar.

De um modo específico, o regime de fluxo de circulação de ar através da passagem 17 de fluxo de introdução de ar pode ser medido instalando o inalador de pó seco incluindo o recipiente no entalhe do aparelho A (um invasor duplo: fabricado por Copley, Reino Unido) como mencionado na Farmacopeia Europeia (Suplemento à Terceira Edição 2001, p113-115), e utilizando um medidor de fluxo (KOFLOC DPM-3).

Por exemplo, com um inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de maneira que a abertura da passagem 17 de fluxo de introdução de ar tenha 1,99 mm e a abertura da passagem de fluxo de sucção tenha 1,99 mm, no caso em que o regime de fluxo de ar que circula pela passagem 17 de fluxo de introdução de ar medido utilizando um medidor de fluxo (KOFLOC DPM-3) foi de 17,7 L/min, *i.e.* 295 ml/seg, a velocidade do ar pode ser obtida dividindo este valor pela área da secção transversal da passagem 17 de fluxo de introdução de ar (0,0995 x 0,0995 x 3,14 = 0,0311 cm²) (9486 cm/seg, *i.e.* 95 m/seg).

Além disso, pelo menos, 17 ml/seg podem ser dados como um exemplo do regime de fluxo de ar do ar aplicado à composição seca por congelação introduzida no recipiente. O regime de fluxo de ar é, de um modo preferido, pelo menos, de 20 ml/seg, de um modo mais preferido, pelo menos, de 25 ml/seg. Aqui não há limitação particular no limite superior do regime de fluxo de ar, mas pode ser dado um exemplo de 900 L/min. Este limite superior é, de um modo preferido, de 15 L/seg, de um modo mais

preferido, de 10 L/seg, ainda, de um modo mais preferido, de 5 L/seg, ainda, de um modo mais preferido, de 4 L/seg, de um modo particularmente preferido, de 3 L/seg. Especificamente, o regime de fluxo deverá ficar na faixa constituída por um limite inferior e por um limite superior escolhidos, como apropriados, do que acima foi referido, não havendo limitação particular; no entanto, 17 ml/seg a 15 L/seg, 20 ml/seg a 10 L/seg, 20ml/seg a 5 L/seg, 20 ml/seg a 4 L/seg, 20 ml/seg a 3 L/seg e 25 ml/seg a 3 L/seg podem ser dados como exemplos da faixa utilizada.

Além disso, como meios para elevar a pressão de impacto do ar introduzido do exterior, o inalador de pó seco utilizado na presente invenção pode ter meios para descarregar ar pela porta de descarga, como é explicado em pormenor a seguir, de um modo preferido, com uma pequena abertura de uma passagem de fluxo próxima da composição seca por congelação contida no fundo do recipiente, por exemplo, uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de introdução de ar ou uma passagem de fluxo de jacto de ar, como descrito mais tarde nas formas de realização. No que respeita à abertura da porta de descarga da passagem de fluxo, a faixa preferida varia de acordo com o tamanho do recipiente, etc., não havendo limitações particulares; no entanto, a abertura pode ficar na faixa de 0,3 a 10 mm, de um modo preferido, de 0,5 a 5 mm, de um modo mais preferido, de 0,8 a 5 mm, e de um modo muito mais preferido, de 1 a 4 mm.

A composição seca por congelação contida não em forma de pó no recipiente pode ser transformada em partículas finas introduzindo ar no recipiente. Neste caso, o grau a que são feitas as partículas finas deve ser tal que o diâmetro de partícula seja apropriado para administração transpulmonar; um diâmetro de partícula de 10 μ m ou menos, de um modo preferido de 5 μ m ou menos, pode ser dado como exemplo.

Como aqui é utilizado, o diâmetro médio de partícula das partículas finas indica um diâmetro médio de partícula adoptado usualmente na indústria relacionada com inalantes. Especificamente, o diâmetro médio de partícula não é um diâmetro geométrico de partícula, mas um diâmetro aerodinâmico médio de partícula (diâmetro aerodinâmico médio de massa, MMAD). O diâmetro aerodinâmico médio de partícula pode ser medido por um método convencional.

Por exemplo, o diâmetro aerodinâmico médio de massa pode ser medido utilizando um medidor de distribuição por tamanho de partícula seca ajustado a um "Aerobreather" (Aerorrespirador) que é um modelo de pulmão artificial (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA), um invasor duplo (G. W. Hallworth and D.G. Westmoreland: J. Pharm. Pharmacol., 39, 966-972 (1987), Patente US N°6153224), um invasor líquido de fases múltiplas, um dispositivo de impacto Marple-Miller, um dispositivo de impacto em cascata de Andersen ou semelhantes. Além disso, B. Olsson *et al* têm referido que a distribuição das partículas nos pulmões aumenta na proporção do aumento de partículas que tenham diâmetros aerodinâmicos medios de massa de 5 µm ou menos (B. Olsson *et al*: Respiratory Drug Delivery V, 273-281 (1996)). A fracção de partícula fina, a dose de partícula fina ou semelhante, quando medida por um invasor duplo, um invasor líquido de fases múltiplas, um dispositivo de impacto Marple-Miller, um dispositivo de impacto em cascata de Andersen ou semelhantes, funciona como um método para estimativa da quantidade que pode ser distribuída nos pulmões. Na invenção, a proporção de partículas eficazes (fracção de partícula fina) é, pelo menos, de 10%, de um modo preferido, pelo menos, de 20%, de um modo mais preferido, de 25%, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, de 30%, de um modo particularmente preferido, de, pelo menos, 35%.

O inalador de pó seco a ser utilizado na invenção abrange as formas de realização específicas definidas nos itens seguintes 100 a 111:

100. Um inalador de pó seco para administração transpulmonar utilizado para transformar uma composição seca por congelação, que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas por meio de um impacto de ar, administrando as partículas finas resultantes a um utilizador por inalação.

101. O inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 100, sendo um dispositivo utilizado para transformar uma composição seca por congelação, que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas, e administrando as partículas finas resultantes a um utilizador por inalação,

compreendendo uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de descarga, meios de alimentação de ar à pressão para introduzir ar na passagem de fluxo de jacto de ar da referida porção em agulha, e uma porta de inalação que comunica com a passagem de fluxo de descarga da referida porção em agulha,

e caracterizado por ser constituído de maneira que um bujão que veda o referido recipiente é perfurado pelas referidas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o interior do referido recipiente, e o ar é lançado no referido recipiente através da referida passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os referidos meios de alimentação de ar à pressão, pulverizando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto do jacto de ar, e descarregando as partículas finas obtidas pela porta de inalação através da referida passagem do fluxo de descarga.

102. O inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 100, sendo um dispositivo utilizado para pulverização de uma composição seca por congelação, que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas, e para administração das partículas finas resultantes a um utilizador por inalação,

compreendendo uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de introdução de ar, e uma porta de inalação que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção,

e caracterizado por ser constituído de maneira que num estado em que uma bucha de vedação no topo do referido recipiente tenha sido perfurada pelas referidas porções em agulha, por meio da pressão de inalação do utilizador, o ar no referido recipiente é inalado da referida porta de inalação, e, ao mesmo tempo, o ar exterior circula para o interior do recipiente a uma pressão negativa, através da referida passagem de fluxo de introdução de ar, e, como resultado, a referida composição seca por congelação é pulverizada em partículas finas pelo impacto do ar nela circulando, e as partículas finas obtidas são descarregadas da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de sucção.

103. Inalador de pó seco, para administração transpulmonar de acordo com o item 101, caracterizado por ser constituído de maneira que a referida composição seca por congelação seja pulverizada em partículas finas e descarregada, da referida porta de inalação, através do lançamento de ar no referido recipiente de uma só vez.

104. Inalador de pó seco, para administração transpulmonar de acordo com o item 101, caracterizado por ser constituído de maneira que a referida composição seca por congelação seja

pulverizada em partículas finas, tais que o diâmetro médio de partícula seja de 10 microns ou menos ou a fracção de partículas finas seja de 10% ou mais, e descarregada da referida porta de inalação através do lançamento de ar no referido recipiente.

105. Inalador de pó seco, para administração transpulmonar de acordo com o item 101, em que a referida passagem do fluxo de jacto de ar e a referida passagem do fluxo de descarga são formadas numa única porção em agulha.

106. Inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 102, caracterizado por a referida composição seca por congelação ser pulverizada em partículas finas e descarregada da referida porta de inalação por inalação do utilizador.

107. Inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 102, caracterizado por ser constituído de tal maneira que a referida composição seca por congelação seja pulverizada em partículas finas, tais que o diâmetro médio de partícula seja de 10 microns ou menos ou a fracção de partícula fina seja de 10% ou mais, e descarregada da referida porta de inalação por inalação do utilizador.

108. Inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 102, em que a referida passagem de fluxo de sucção e a referida passagem de fluxo de introdução de ar são formadas numa única porção em agulha.

109. Inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 108 compreendendo:

uma porção de retenção para reter um recipiente que é vedado por uma bucha e guarda uma composição seca por congelação numa forma tipo bolo não em pó que será transformada em partículas finas após receber um impacto de ar,

meios para aplicação de um impacto de ar à referida composição seca por congelação no referido recipiente, e aspiração da referida composição seca por congelação em forma de pó que tenha sido transformada em partículas finas pelo impacto de ar fora do referido recipiente,

uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção para sucção da referida composição seca por congelação fora do referido recipiente, e uma passagem de fluxo de ar de introdução para introdução de ar exterior no referido recipiente,

uma porta de sucção que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção da referida porção em agulha,

uma porção guia para guiar a referida porção de retenção na direcção axial da referida porção em agulha,

uma porção de retenção operacional que tenha um mecanismo para, quando o referido recipiente é mantido na referida porção de retenção, faz avançar o recipiente na direcção da ponta da agulha da referida porção em agulha para perfurar a bucha do recipiente com a referida ponta da agulha, e fazendo recuar o recipiente da referida ponta da agulha para separar a bucha do recipiente da referida ponta da agulha, e um operador que opera a porção de mecanismo, e é constituída de tal maneira que o elemento operacional pode ser operado com uma força menor do que a força necessária para que o mecanismo perfure a bucha do recipiente com a referida porção em agulha,

e um invólucro que suporta a referida porção em agulha e que se destina a proporcionar a referida porta de sucção, a referida porção guia e a referida porção operacional de retenção,

e constituído de tal maneira que, no estado em que a referida bucha tenha sido perfurada pela referida porção em agulha para fazer comunicar a passagem de fluxo de sucção e a

passagem de fluxo de introdução de ar da referida porção em agulha com o interior do referido recipiente e posicionar a ponta da passagem do fluxo de introdução de ar na referida composição seca por congelação, através da pressão de inalação de um utilizador, o ar do referido recipiente é inalado da referida porta de sucção e é posto a circular no referido recipiente através da passagem de fluxo de introdução de ar, aplicando assim um impacto de ar à composição seca por congelação no referido recipiente.

110. O inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 109, caracterizado por o referido invólucro ter uma forma tubular, por a referida porta de sucção ser formada numa ponta do invólucro, por uma câmara envolvente para o invólucro do referido recipiente através da referida retenção ser formada no referido invólucro, a referida porção em agulha estar disposta no referido invólucro de tal maneira que a referida ponta da agulha aponta na direcção da referida câmara envolvente e uma porta de introdução para introdução de ar exterior que comunica com a passagem de fluxo de introdução de ar da referida porção em agulha é proporcionada numa parede do referido invólucro,

e o inalador de pó seco ser constituído de tal maneira que a porção de retenção avança e recua na direcção axial do referido invólucro na referida câmara envolvente utilizando a referida porção operacional de retenção.

111. Inalador de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 110, caracterizado por o referido invólucro ser formado a partir de um corpo principal do invólucro com uma porta de remoção/inserção do referido recipiente formada no seu interior numa posição em que a referida porção de retenção se retrai e uma tampa para a referida porta de remoção/inserção fica ligada ao referido corpo principal do invólucro por uma

articulação, e o inalador de pó seco ser constituído de tal maneira que a porção operacional de retenção tenha a referida porção de mecanismo que faz avançar a referida porção de retenção na direcção da ponta da agulha da porção em agulha quando a referida tampa é pressionada para fechar a referida porta de remoção/inserção e faz recuar a referida porção de retenção da referida ponta da agulha quando a referida tampa é levantada para abrir a referida porta de remoção/inserção, e a referida tampa é usada como elemento operacional da referida porção de mecanismo.

(2) Composição seca por congelação

A composição seca por congelação da presente invenção é uma composição preparada não em forma de pó introduzindo uma solução contendo uma única dose efectiva ou uma multiplicidade de doses efectivas de um medicamento num recipiente e depois secando-o por congelação tal como está. De um modo preferido, utilizando uma composição seca por congelação contendo uma única dose efectiva de medicamento. A composição seca por congelação não em forma de pó pode ser fabricada pelo mesmo método, por exemplo, o método de fabrico convencional utilizado para uma preparação seca por congelação (composição seca por congelação), por exemplo uma injeccção que é dissolvida no momento da utilização, em que um líquido é introduzido em quantidades subdivididas em recipientes: escolhendo uma composição apropriada (tipos e quantidades de ingrediente activo e de excipientes utilizados em conjunto com o ingrediente activo) tal que o índice de desintegração da composição seca por congelação preparada é de 0,015 ou mais, a composição seca por congelação pode ser transformada em partículas finas até um diâmetro de partícula apropriado para administração transpulmonar num momento recebendo um impacto de ar exterior (impacto de ar, pressão a

jacto) introduzido no interior (circulando para o interior) do recipiente.

Note-se que o índice de desintegração da presente invenção é um valor característico de composição seca por congelação que pode ser obtido por meio de medição seguindo o método abaixo mencionado.

<Índice de desintegração>

De 0,2 a 0,5 ml de uma mistura contendo os componentes alvo que constituirão a composição seca por congelação são introduzidos num recipiente com um diâmetro principal de 18 ou 23 mm, sendo levada a cabo a secagem por congelação. Em seguida, 1,0 ml de n-hexano é instilado suavemente pela parede do recipiente na composição seca por congelação obtida não em forma de pó. É feita agitação durante 10 segundos a 3000 rpm, e então a mistura é colocada numa célula de UV com o comprimento de passagem óptica de 1 mm de comprimento e uma passagem óptica de 10 mm de largura, sendo a turvação medida imediatamente pela medição do comprimento de onda de 500 nm utilizando um espectrofotómetro. A turvação obtida é dividida pela quantidade total (peso) dos componentes que constituem a composição seca por congelação, e o valor obtido é definido como índice de desintegração.

Neste caso, um exemplo do limite inferior do índice de desintegração da composição seca por congelação de acordo com a invenção pode ser como o valor acima mencionado de 0,015, de um modo preferido, de 0,02, de um modo mais preferido, de 0,03, contudo, de um modo mais preferido, de 0,04, ainda de um modo mais preferido, de 0,05. Especialmente, é, de um modo preferido, de 0,1. Além disso, não há limitação particular relativamente ao limite superior do índice de desintegração da composição seca por congelação da invenção, mas pode ser dado como exemplo 1,5,

de um modo preferido, 1, de um modo mais preferido, 0,9, contudo, de um modo mais preferido, 0,8, ainda de um modo mais preferido, 0,7. A composição seca por congelação de acordo com a invenção tem, de um modo preferido, um índice de desintegração na faixa constituída entre um limite inferior e um limite superior escolhidos como apropriados entre os valores acima referidos, com a reserva do índice de desintegração ser, pelo menos, de 0,015. Exemplos específicos da faixa do índice de desintegração são de 0,015 a 1,5, de 0,02 a 1,0, de 0,03 a 0,9, de 0,04 a 0,8, de 0,05 a 0,7 e de 0,1 a 0,7.

Além disso, é preferível preparar a composição seca por congelação da presente invenção de uma forma tipo bolo não em pó por secagem por congelação. Na presente invenção 'composição seca por congelação não em forma de pó' significa um sólido seco obtido por secagem por congelação de uma solução e é, de uma maneira geral, chamada 'um bolo seco por congelação'. Contudo, mesmo se aparecerem no bolo quebras, o bolo quebra numa multiplicidade de grandes pedaços, ou parte do bolo quebra formando um pó durante o processo de secagem por congelação ou durante o manuseamento subsequente, sendo este bolo ainda considerado como uma composição seca por congelação não em forma de pó que constitui o assunto da presente invenção, desde que os efeitos da presente invenção não sejam comprometidos.

Como acima é descrito, a composição seca por congelação da invenção tem um índice de desintegração de 0,015 ou mais e uma forma tipo bolo não em pó e transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade do ar de, pelo menos, 1 m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17 ml/seg.

Uma composição seca por congelação preferível é aquela que, quando da recepção do impacto de ar acima referida, o diâmetro

médio de partícula é de 10 microns ou menos e, de um modo preferido, de 5 microns ou menos, ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais, de um modo preferido, de 20% ou mais, de um modo mais preferido, de 25% ou mais, de um modo ainda mais preferido, de 30% ou mais, e especialmente de um modo mais preferido, de 35% ou mais.

Como acima descrito, o impacto de ar aplicado a uma composição seca por congelação não é limitado desde que seja gerado por ar com uma velocidade de, pelo menos, 1 m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17 ml/seg.

Exemplos específicos de um impacto de ar incluem um impacto gerado por ar com uma velocidade de 1 m/seg ou mais, de um modo preferido, de 2 m/seg ou mais, de um modo mais preferido, de 5 m/seg ou mais, e de um modo ainda mais preferido, de 10 m/seg ou mais. Aqui não há limitações para o limite superior da velocidade do ar, mas é, de uma maneira geral, de 300 m/seg, de um modo preferido, de 250 m/seg, de um modo mais preferido, de 200 m/seg, e, de um modo mais preferido, de 150 m/seg. A velocidade do ar não fica limitada desde que seja escolhida de forma arbitrária entre a faixa que se estende de um limite inferior a um limite superior; contudo, as faixas de 1 a 300 m/seg, de 1 a 250 m/seg, de 2 a 250 m/seg, de 5 a 250 m/seg, de 5 a 200 m/seg, de 10 a 200 m/seg ou de 10 a 150 m/seg podem ser dadas como exemplos.

Exemplos de impacto de ar incluem os que são gerados por ar com um regime de fluxo de ar, de uma maneira geral, de 17 ml/seg ou mais, de um modo preferido, de 20 ml/seg ou mais, ou, de um modo mais preferido, de 25 ml/seg ou mais. Não há limitações do limite superior do regime do fluxo de ar; contudo, o regime de fluxo de ar é, de uma maneira geral, de 900 L/min, de um modo preferido, de 15 L/seg, de um modo mais preferido, de 5 L/seg, de um modo ainda mais preferido, de 4 L/seg. Especialmente, de

um modo muito preferido, de 3 L/seg. Mais especificamente, o regime de fluxo de ar não é limitado desde que seja escolhido na faixa que se estende de um limite inferior a um limite superior; contudo, exemplos desta faixa incluem de 17 ml/seg a 15 L/seg, de 20 ml/seg a 10L/seg, de 200 ml/seg a 5 L/seg, de 20 ml/seg a 4 L/seg, de 20 ml/seg a 3 L/seg e de 25 ml/seg a 3 L/seg.

Em princípio, não há limitação especial no medicamento utilizado na presente invenção, desde que seja um medicamento que possa ser usado como uma inalação de pó (inalação de pó para administração transpulmonar); no entanto, medicamentos sintéticos de baixo peso molecular e medicamentos de elevado peso molecular podem ser considerados como exemplos específicos. Medicamentos de elevado peso molecular incluem substâncias fisiologicamente activas, tais como proteínas, péptidos ou polipéptidos, anticorpos, genes, ácidos nucleicos, enzimas, hormonas e outros semelhantes. Além disso, olhando a doença alvo do medicamento, quer o tratamento de todo o corpo quer o tratamento local podem ser considerados, conforme o caso.

Exemplos de medicamentos sintéticos de baixo peso molecular incluem, por exemplo, hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona, beclometasona, fluticasona, mometasona, budesonido, salbutamol, salmeterol, procaterol, hidrocloreto de buprenorfina, apomorfina, taxol, e antibióticos, tais como, tobramicina.

Exemplos de bio-medicamentos (substâncias fisiologicamente activas) tais como proteínas, péptidos ou polipéptidos, anti-corpos, genes, ácidos nucleicos, enzimas e hormonas incluem, por exemplo, interferons (α, β, γ), interleuquinas, (por exemplo, interleuquina-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, etc.), anticorpo anti-interleuquina-1 α , receptor interleuquina 1, antagonista receptor interleuquina, receptor interleuquina-4, anticorpo anti-interleuquina-2, anticorpo

receptor anti-interleuquina-6, antagonista interleuquina-4, antagonista interleuquina-6, anticorpo anti-interleuquina-8, antagonista receptor quimioquina, receptor anti-interleuquina-7, anticorpo anti-interleuquina-7, anticorpo anti-interleuquina-5, receptor interleuquina-5, anticorpo anti-interleuquina-9, receptor interleuquina-9, anticorpo anti-interleuquina-10, receptor inter-leuquina-10, anticorpo anti-interleuquina-14, receptor interleuquina-14, anticorpo anti-interleuquina-15, receptor interlucina-15, receptor interleuquina-18, anticorpo anti-interleuquina-18, eritropoietina (EPO), derivados de eritropoietina, factor (G-CSF) estimulante de colónia de granulocitos, factor (GM-CSF) estimulante de colónias macrofágicas de granulocitos, factor (M-CSF) estimulante de colónia macrofásica, calcitonina, insulina, derivados da insulina (LisPro, NovoRapid, HOE901, NN-304, etc.), insulínotropina, factor de crescimento tipo insulina, glucagon, somatostatina e seus análogos, vasopressina e seus análogos, amilina, hormona de crescimento humano, hormona de libertação de hormona luteinizante, hormona estimulante de folículo, factor de libertação da hormona de crescimento, hormona paratiroide, factor de crescimento de célula endotélica, factor de crescimento de derivado de plaqueta, factor de crescimento de queratinócito, factor de crescimento epidérmico, factor de crescimento de fibroblasto, factor neurotrófico derivado de cérebro, factor neurotrófico ciliar, factor de necrose de tumor (FNT), receptor FNT, inibidor FNT, factor de crescimento de transformação (FCT), factor de crescimento de hepatocito (FCH), factor de crescimento de nervo (FCN), factor de crescimento de célula de radical sanguíneo, simulador de crescimento de plaqueta, péptido naturiurético, factor de coagulação do sangue, factor de crescimento de hepatocito do sangue (S-CSF), ligante FLT3, anticorpo monoclonal inibidor de agregação anti-plaqueta, activador plasmogénico de tecidos e seus derivados, dismutase de

superóxido, medicamentos anti-percepção, agentes de imunossupressão (por exemplo, ciclosporina, hidrato de tacrolimo, etc.), gene p53 para repressão de cancro, gene (CFTR) regulador da condutância da membrana da fibrose cística, antitripsina α -1, trombopoietina (TPO), metastatina, deoxiribonuclease (Dnase), prolactina, oxitocina, hormona de libertação da tirotropina (HLT), proteína (APB) de aumento da permeabilidade bactericida, e preparações para vacina, por exemplo vacinas para a gripe, vacinas para HIV, vacina rotavirus, vacinas para a malária e vacinas para a tuberculose, tais como Mtb72f.

Um destes ingredientes activos pode ser utilizado isoladamente ou podem ser utilizados dois ou mais em combinação. Note-se que os vários péptidos atrás referidos abrangem polipéptidos naturais, polipéptidos recombinantes de genes, polipéptidos sintetizados quimicamente, etc.

A composição seca por congelação da presente invenção pode compreender apenas um ingrediente activo, desde que os produtos finais satisfaçam o índice de desintegração acima mencionado ou pode nele ser misturado um excipiente apropriado. No caso de se utilizar um excipiente com o ingrediente activo, não há limitações particulares do tipo e quantidade de excipiente utilizado, desde que a composição seca por congelação final preparada pela mistura com os ingredientes activos satisfaça o índice de desintegração acima mencionado e os efeitos da presente invenção (transformação em partículas finas) atingidos.

Exemplos específicos do excipiente incluem ácidos amino hidrofóbicos, por exemplo valina, leuquina, isoleuquina e fenilalanina e seus sais e amidos; ácidos aminohidrofílicos, tais como glicina, prolina, alanina, arginina e ácido glutâmico e seus sais e amidos; derivados de aminoácidos e dipéptidos, tripéptidos ou outros semelhantes tendo dois ou mais dos mesmos

ou dos diferentes aminoácidos acima mencionados e seus sais e amidos. Um destes produtos pode ser utilizado isoladamente ou dois ou mais podem ser utilizados em combinação. Aqui, os exemplos de sais de aminoácidos ou péptidos incluem sais com um metal alcalino, por exemplo, o sódio ou o potássio ou metal alcalino-terroso, por exemplo, o cálcio e sais de adição com ácido inorgânico, por exemplo, o ácido fosfórico ou o ácido clorídrico ou um ácido orgânico, por exemplo, o ácido sulfônico, enquanto os exemplos de amidos incluem o cloridrato de amido L-leuquina.

Além disso, um aminoácido diferente de um α -aminoácido pode ser utilizado como excipiente. Exemplos destes aminoácidos incluem β -alanina, γ -ácido aminobutírico, homoserina e taurina. Outros exemplos de excipientes incluem monosacarídeos, por exemplo, glucose; disacarídeos, por exemplo, sacarose, maltose, lactose, trealose; alcoois de açúcar, por exemplo, manitol; oligosacarídeos, por exemplo, ciclodextrina; polisacarídeos, por exemplo, dextran 40 e pululan; alcoois polihídricos, por exemplo, glicol de polietileno; e sais de sódio de ácido gordo, por exemplo, caprato de sódio. Um destes excipientes pode ser utilizado isoladamente ou serem utilizados dois ou mais em combinação.

Dos excipientes anteriores, exemplos específicos de excipientes que são preferidos para distribuição eficiente do ingrediente activo nos pulmões incluem ácidos amino hidrofóbicos, por exemplo, isoleuquina, valina, leuquina e fenilalanina e seus sais e amidos; dipéptidos hidrofóbicos, por exemplo, leucil-valina, leucil-fenilalanina e fenilalanina-isoleuquina; e tripéptidos hidrofóbicos, por exemplo, leucil-leucil-leuquina e leucil-leucil-valina. Novamente, um destes produtos pode ser utilizado isoladamente, ou podem ser utilizados dois ou mais em combinação.

Não há limitações particulares na proporção de ingredientes activos (medicamentos) misturados na composição seca por congelação; no entanto, exemplos de conteúdo são 20mg ou menos, de um modo preferido, 10mg ou menos, de um modo mais preferido, 5mg ou menos, ainda, de um modo mais preferido, 2mg ou menos, de um modo particularmente preferido, 1mg ou menos.

Além disso, não há limitações particulares na proporção da mistura dos excipientes, desde que a composição final seca por congelação satisfaça o índice de desintegração acima mencionado; no entanto, como valores indicativos, por 100% em peso de composição seca por congelação, a faixa vai, de uma maneira geral, de 0,1 a menos de 100% em peso, de um modo preferido, de 1 a menos de 100% em peso, de um modo mais preferido, de 10 a menos de 100% em peso, de um modo particularmente preferido, de 20 a menos de 100% em peso.

Note-se que, além dos componentes acima mencionados, a composição seca por congelação que é objecto da presente invenção pode ter nela misturados vários aditivos, por exemplo, para estabilização dos ingredientes activos na solução antes da secagem, para estabilização dos ingredientes activos após a secagem, ou para evitar que os ingredientes activos se colem ao recipiente, desde que o índice de desintegração acima mencionado seja satisfeito e os efeitos da presente invenção não sejam prejudicados. Por exemplo, a composição seca por congelação pode conter albumina de soro humano, sais inorgânicos, surfactantes, agentes compensadores, etc. Pode ser utilizada uma larga faixa de surfactantes, quer sejam surfactantes aniónicos, surfactantes catiónicos ou surfatantes não iónicos, desde que sejam surfactantes utilizados, de uma maneira geral, em medicamentos. Exemplos preferidos são os surfactantes não iónicos, por exemplo trioleato de sorbitano e esterres de ácido gordo de

polioxietileno de sorbitano (por exemplo, surfactantes do tipo Tween).

A composição seca por congelação para utilização na invenção abrange formas de realização específicas definidas nos itens 201 a 220 seguintes:

201. Uma composição seca por congelação para administração transpulmonar com as seguintes propriedades:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

202. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, em que o índice de desintegração é de 0,02 ou mais.

203. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, em que o índice de desintegração é de 0,015 a 1,5.

204. A composição seca por congelação de acordo com o item 201 que se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

205. A composição seca por congelação de acordo com o item 201 que se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula

fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

206. A composição seca por congelação de acordo com o item 201 que se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

207. A composição seca por congelação de acordo com o item 201 que se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

208. A composição seca por congelação de acordo com o item 201 que se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais após receber um impacto de ar.

209. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, contendo um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

210. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, contendo um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou medicamento semelhante como ingrediente activo.

211. A composição seca por congelação de acordo com o item 209, contendo um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo

constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

212. A composição seca por congelação de acordo com o item 210, contendo um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

213. A composição seca por congelação de acordo com o item 211, contendo um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos, e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

214. A composição seca por congelação de acordo com o item 212, caracterizada por conter um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

215. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, que é uma composição solúvel na água.

216. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, contendo uma única dose de ingrediente activo.

217. A composição seca por congelação de acordo com o item 201, que é uma composição seca por congelação para administração transpulmonar com as seguintes propriedades:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,

- (ii) tem um índice de desintegração numa faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

218. A composição seca por congelação de acordo com o item 217, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

219. A composição seca por congelação de acordo com o item 217, em que a velocidade de ar é de 1 a 250m/seg.

220. A composição seca por congelação de acordo com o item 217, em que o regime de fluxo de ar é de 20ml/seg a 10L/seg.

(3) Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar.

O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da presente invenção é um sistema que combina uma composição seca por congelação tendo uma composição tal que, aplicando um impacto de ar à composição seca por congelação que existe numa forma não em pó tendo sido seca por congelação num recipiente e não sujeita a um processamento, por exemplo, pulverização, a composição seca por congelação pode ser transformada em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais no recipiente, e um dispositivo de inalação compreendendo os meios prescritos. De acordo com este sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar, um utilizador/utilizadora pode transformar a composição seca por congelação que tenha sido fornecida não em forma de pó numa

preparação em pó constituída por partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais, que é uma preparação apropriada para administração transpulmonar, no momento da utilização (o momento de inalação) e administrar (tomar) a preparação em pó.

Para obter com eficácia os efeitos do sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar, é importante escolher, de forma apropriada, a composição da preparação seca por congelação, o dispositivo de inalação, o recipiente, etc. Como dispositivo de inalação, de um modo preferido, adopta-se um dispositivo que compreende (1) meios para aplicação de um impacto de ar (ou meios de introdução de ar) e (2) meios para descarregar partículas finas (ou meios para administração por inalação), nos quais por meios de introdução de ar (meios (1)) o ar é introduzido no interior (influxo) de um recipiente que guarda a composição seca por congelação não em forma de pó e a composição seca por congelação é pulverizada em partículas finas utilizando o impacto (jacto de pressão) do ar que tiver sido introduzido (entrado) no recipiente, e, então, utilizando os meios (2) para descarga de partículas finas, a composição de pó seco transformado em partículas finas pelos meios (1) é descarregada do recipiente. Então, as partículas finas são administradas directamente a um utilizador.

Um exemplo deste dispositivo é o inalador de pó seco da invenção anteriormente mencionado. Além disso, a composição seca por congelação atrás mencionada é um exemplo apropriado de uma composição seca por congelação que pode ser facilmente transformada em partículas finas por meio de um impacto de ar (jacto de pressão) de ar exterior introduzido (entrando) no recipiente por meio da aplicação de um impacto de ar (meios para introdução de ar) do dispositivo acima mencionado.

O sistema de inalação de pó seco apropriado para administração transpulmonar de acordo com a invenção inclui um recipiente que guarda a composição seca por congelação da invenção e um inalador de pó seco da invenção utilizado em conjunto no momento da inalação. Por outras palavras, o sistema de inalação de pó seco da invenção, pelo menos, quando utilizado para inalação, compreende o recipiente que guarda a composição seca por congelação da invenção e o inalador de pó seco da invenção.

De acordo com o sistema da invenção, introduzindo ar no recipiente que utiliza o inalador de pó seco para aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg à composição seca por congelação do recipiente, pode ser obtida uma preparação de pó seco com um tamanho de partícula apropriado para administração transpulmonar. Além disso, o sistema permite administração transpulmonar da preparação de pó seco, obtida directamente, a um utilizador por inalação. Portanto, o sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da invenção é um sistema para produzir uma preparação de pó seco apropriada para administração transpulmonar e, ao mesmo tempo, um sistema para administração transpulmonar da preparação de pó seco a um utilizador.

O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da invenção abrange formas de realização específicas definidas nos itens 301 a 322 seguintes:

301. Um sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar utilizando uma combinação de:

- (1) um recipiente para guardar uma composição seca por congelação que contém uma dose única de um ingrediente activo, e tem:

- (i) uma forma tipo bolo não em pó,
 - (ii) um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
 - (iii) uma propriedade de transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou em fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg; e
- (2) um dispositivo compreendendo meios capazes de aplicar o referido impacto de ar a uma composição seca por congelação no referido recipiente, e meios para descarregar a composição seca por congelação em pó que tenha sido transformada em partículas finas.

302. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o recipiente e o dispositivo são utilizados em conjunto no momento da inalação.

303. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação é de 0,02 ou mais.

304. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação fica na faixa de 0,015 a 1,5.

305. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar tendo uma velocidade de ar de, pelo

menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

306. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg, e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

307. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

308. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

309. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que a composição seca por congelação tem uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais após receber um impacto de ar.

310. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

311. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular,

por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo.

312. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 310, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

313. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 311, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

314. O sistema de inalação de pó seco de acordo com o item 312, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

315. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 313, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

316. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que a composição seca por congelação é uma composição solúvel na água.

317. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, em que o dispositivo é:

- i) um inalador de pó seco para administração transpulmonar que é um dispositivo utilizado para transformar uma composição seca por congelação que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente em partículas finas, e administrar as partículas finas resultantes a um utilizador por inalação,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha tendo uma passagem de fluxo de descarga, meios para introdução de ar à pressão para introdução de ar na passagem de fluxo de jacto de ar da porção em agulha, e uma porta de inalação que comunica com a passagem de fluxo de descarga da referida porção em agulha,

e caracterizado por ser constituído de tal maneira que um bujão que veda o referido recipiente é perfurado pelas referidas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o interior do referido recipiente, e o ar ser lançado no interior do referido recipiente através da referida passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os referidos meios de alimentação de ar à pressão, pulverizando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto de ar a jacto e descarregando as partículas finas obtidas da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de descarga, ou

- ii) um inalador de pó seco para administração transpulmonar, que é um dispositivo utilizado para

transformar uma composição seca por congelação, que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas, e para administrar as partículas finas resultantes a um utilizador por inalação,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha com uma passagem de introdução de fluxo de ar e uma porta de inalação que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção,

e caracterizado por ser constituído de tal maneira que num estado em que um bujão de vedação do referido recipiente tenha sido perfurado pelas referidas porções em agulha, por meio da pressão de inalação do utilizador, o ar no referido recipiente é inalado a partir da referida porta de inalação, e ao mesmo tempo o ar exterior circula para o interior do referido recipiente a uma pressão negativa através da referida passagem do fluxo de introdução de ar, e como resultado a referida composição seca por congelação é pulverizada em partículas finas pelo impacto do ar que nele circula, e as partículas finas obtidas são descarregadas a partir da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de sucção.

318. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 317, como dispositivo, utilizando o inalador de pó seco compreendendo:

uma porção de retenção para reter um recipiente que é vedado por um bujão e guarda uma composição seca por congelação tipo bolo não em pó, a partir da qual será transformada em partículas finas após receber um impacto de ar,

meios para aplicação de um impacto de ar à referida composição seca por congelação no referido recipiente e sucção

da referida composição seca por congelação em forma de pó que tenha sido transformada em partículas finas pelo impacto de ar fora do referido recipiente,

uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção para sucção da referida composição seca por congelação fora do referido recipiente, e uma passagem de fluxo de introdução de ar para introdução de ar exterior no referido recipiente,

uma porta de sucção que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção da referida porção em agulha,

uma porção guia para guiar a referida porção de retenção na direcção axial da referida porção em agulha,

uma porção de retenção funcional que tenha uma zona de mecanismo para, quando o referido recipiente é seguro pela referida porção de retenção, fazer avançar o recipiente na direcção da ponta da agulha da referida porção em agulha para perfurar o bujão do recipiente com a referida ponta da agulha e fazer retirar o recipiente da referida ponta da agulha para separar o bujão do recipiente da referida ponta da agulha, e um operador que faz funcionar a zona de mecanismo, e é constituído de maneira que o referido elemento operacional pode ser accionado com uma força menor que a força necessária para que a zona de mecanismo perfure o bujão do recipiente com a referida porção em agulha,

e um invólucro que apoia a referida porção em agulha e que se destina a providenciar a referida porta de sucção, a referida porção guia e a referida porção operacional de retenção,

e constituída de maneira que, num estado em que o referido bujão tenha sido perfurado pela referida porção em agulha para fazer comunicar a passagem do fluxo de sucção e a passagem do fluxo de introdução de ar da referida porção em agulha com o

interior do referido recipiente e posicionar a ponta da passagem de introdução de ar na referida composição seca por congelação, por meio da porção de inalação de um utilizador, o ar no referido recipiente é inalado a partir da referida porta de sucção e é posto a circular para o referido recipiente através da passagem de fluxo de introdução de ar, aplicando assim um impacto de ar à composição seca por congelação no referido recipiente.

319. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 301, utilizando uma combinação de:

(1) um recipiente que guarda uma composição seca por congelação que tem uma única dose de um ingrediente activo, e tem:

- (i) uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar numa faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar numa faixa de 17ml/seg a 15L/seg; e

(2) um dispositivo compreendendo meios capazes de aplicar o referido impacto de ar à composição seca por congelação no referido recipiente e meios para descarga da composição seca por congelação em pó que tenha sido transformada em partículas finas.

320. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 319, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

321. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 319, em que a velocidade do ar vai de 1 a 250m/seg.

322. O sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 319, em que o regime do fluxo de ar é de 20ml/seg a 10L/seg.

(4) Processo de fabrico de uma preparação de pó seco

Além disso, a presente invenção refere-se a um processo de fabrico de uma preparação de pó seco que compreende partículas finas com um diâmetro médio de partícula apropriado para administração transpulmonar (preparação de pó seco para administração transpulmonar) por inalação, transformando uma composição seca por congelação, que tenha estado retida não em forma de pó num recipiente, em partículas finas. O processo de fabrico pode ser implementado no invólucro do recipiente que guarda a composição seca por congelação não em pó aplicando um impacto de ar pré-determinado. Especificamente, o processo de fabrico da preparação de pó seco da invenção pode ser levado a cabo aplicando um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg à composição seca por congelação não em forma de pó acima mencionada da invenção. Assim, a composição seca por congelação não em forma de pó pode ser transformada numa preparação de pó seco com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos, de um modo preferido, de 5 microns ou menos ou numa fracção de partícula fina de 10% ou mais, de um modo preferido, de 20% ou mais, de um modo mais preferido, de 25% ou mais, e ainda, de um modo mais preferido, de 30% ou mais. O

processo de aplicação de impacto de ar à composição seca por congelação não é limitado, contudo, de um modo preferido, é utilizado o inalador de pó seco da invenção acima mencionado.

É preferível que o processo de fabrico seja implementado pela introdução de ar capaz de aplicar o impacto de ar acima descrito a uma composição seca por congelação num recipiente que guarda uma composição seca por congelação não em pó. O processo de fabrico da preparação de pó seco da invenção é caracterizado pelo facto de um doente que administra a preparação de pó seco pode ele próprio preparar a preparação em pó no momento da utilização (inalação) transformando a composição seca por congelação guardada no recipiente em partículas finas com um diâmetro de partícula fina apropriado para administração transpulmonar.

O processo de fabrico de uma preparação de pó seco da invenção abrange as formas de realização específicas definidas nos itens 401 a 424 seguintes:

401. Processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar, compreendendo:

a introdução de ar num recipiente para aplicar a uma composição seca por ar um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg utilizando um dispositivo capaz de aplicar o referido impacto de ar a uma composição seca por congelação no recipiente,

transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou numa fracção de partícula de 10% ou mais;

contendo a composição seca por congelação uma dose única de ingrediente activo e tendo as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desagregação de 0,015 ou mais, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber o impacto de ar.

402. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que as partículas finas preparadas têm um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais.

403. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação é de 0,02 ou mais.

404. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação está na faixa de 0,015 a 1,5.

405. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

406. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo.

407. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 405, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

408. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 406, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo e, pelo menos um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

409. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 407, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

410. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 408, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

411. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, em que a composição seca por congelação é uma composição solúvel na água.

412. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, que é um processo de transformação da composição seca por congelação em partículas finas num recipiente com um volume de 0,2 a 50ml.

413. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401 levado a cabo utilizando um dispositivo com meios capazes da aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg à composição seca por congelação no recipiente, e introdução de ar com o impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

414. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, levado a cabo utilizando um dispositivo com meios capazes da aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar numa faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg à composição seca por congelação no recipiente, e introdução de ar com impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

415. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401 levado a cabo utilizando um dispositivo com meios capazes da aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg à composição seca por congelação no recipiente e introdução de ar com impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

416. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401 levado a cabo utilizando um dispositivo com meios capazes da aplicação de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg

e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg à composição seca por congelação no recipiente e a introdução de ar com impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

417. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, caracterizado por transformar a composição seca por congelação em partículas finas utilizando o inalador de pó seco do item 101 ou 102 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

418. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 417, caracterizado por transformar a composição seca por congelação em partículas finas utilizando o inalador de pó seco de acordo com o item 109 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

419. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 417, que é um processo de fabrico de uma preparação de pó seco em que a composição seca por congelação é transformada em partículas finas utilizando o inalador de pó seco de acordo com o item 101 mostrado na secção de (1). Inalador de pó seco, em que a quantidade de ar lançada por jacto para o interior do recipiente de cada vez que se utiliza o inalador de pó seco é de 5 a 100ml.

420. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 417 que é um processo de fabrico de uma preparação de pó seco, em que a composição seca por congelação é transformada em partículas finas utilizando o inalador de pó seco do item 102 mostrado na secção de (1). Inalador de pó seco em que o regime de fluxo de

inalação de ar da porta de inalação utilizando o inalador de pó seco é 5 a 300 L/min.

421. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 401, compreendendo:

a introdução de ar num recipiente para aplicar a uma composição seca por congelação de um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300 m/seg e um regime de fluxo de ar numa faixa de 17ml/seg a 15L/seg utilizando um dispositivo capaz de aplicar o referido impacto de ar a uma composição seca por congelação no recipiente,

transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais,

contendo a composição seca por congelação uma dose única de um ingrediente activo e tendo as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar.

422. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 421, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

423. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 421, em que a velocidade do ar é de 1 a 250m/seg.

424. O processo de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 421, em que o regime de fluxo de ar é de 20ml/seg a 10L/seg.

(5) Processo de administração transpulmonar

A presente invenção proporciona também um processo de administração transpulmonar compreendendo a transformação de uma composição seca por congelação não em pó em partículas finas apropriadas para administração transpulmonar no momento da utilização (administração), e administração da preparação resultante numa forma de pó com partículas finas por inalação. O processo de administração transpulmonar pode ser levado a cabo utilizando o sistema de inalação de pó seco da invenção acima descrito para administração transpulmonar compreendendo o invólucro do recipiente a composição seca por congelação da invenção e o inalador de pó seco da invenção.

O processo de administração transpulmonar abrange a forma de realização específica definida nos itens 501 a 522 seguintes:

501. Um processo de administração transpulmonar que compreende:

a transformação da composição seca por congelação em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais aplicando um impacto de ar com uma velocidade do ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg à composição seca por congelação no momento da utilização, e

a administração do pó de partículas finas resultante a um utilizador por inalação;

contendo a composição seca por congelação uma única dose de um ingrediente activo e tendo as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar.

502. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 501, em que a composição seca por congelação é guardada num recipiente e transformada em pó de partículas finas utilizando um dispositivo que compreende meios capazes da aplicação de impacto de ar à composição seca por congelação no recipiente e meios para descarregar a composição seca por congelação em pó de partículas finas resultante para fora do recipiente.

503. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação é 0,02 ou mais.

504. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação está numa faixa de 0,015 a 1,5.

505. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

506. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

507. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20 ml/seg.

508. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que o impacto de ar de (iii) é provocado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

509. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

510. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo.

511. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 509, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

512. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 510, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma

proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

513. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 511, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

514. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 512, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular, por exemplo, uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

515. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que a composição seca por congelação é uma composição solúvel na água.

516. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, que é um processo de transformação em partículas finas e administração, tal que as partículas finas têm um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais.

517. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, utilizando o inalador de pó seco do item 101 ou do item 102 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

518. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 517, utilizando o inalador de pó seco do item 109 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

519. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 502, em que a composição seca por congelação tem as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg,

e as partículas finas são obtidas utilizando um inalador de pó seco compreendendo meios capazes de aplicação do referido impacto de ar à composição seca por congelação no recipiente e meios para descarga da composição seca por congelação de partículas finas em pó para fora do recipiente.

520. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 519, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

521. O processo de administração transpulmonar de acordo com o item 519, em que a velocidade de ar é de 1 a 250m/seg.

522. O processo de administração transpulmonar de acordo com 10L/seg.

(6) Utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar por inalação.

A presente invenção também proporciona a utilização de uma composição seca por congelação não em pó para administração transpulmonar por inalação. A utilização abrange as formas de realização específicas definidas nos itens 601 a 622 seguintes:

601. Utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar por inalação,

contendo a composição seca por congelação uma única dose de ingrediente activo e tendo as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com a velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg,

e sendo utilizada para se transformar em partículas finas com o referido diâmetro médio de partícula ou com a referida fracção de partícula fina.

602. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 601, em que a composição seca por congelação é guardada num recipiente e as partículas finas são obtidas utilizando um dispositivo compreendendo meios capazes de aplicação do impacto de ar à composição seca por congelação no recipiente e meios para

descarga da composição seca por congelação em forma de pó de partículas finas resultante para fora do recipiente.

603. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação é de 0,02 ou mais.

604. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação fica na faixa de 0,015 a 1,5.

605. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos 17ml/seg.

606. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

607. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto

de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

608. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

609. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais após receber um impacto de ar.

610. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

611. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular tal como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo.

612. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 610, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

613. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 611, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular tal como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos, e sacarídeos como excipiente.

614. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 612, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

615. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 613, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

616. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação é uma composição solúvel na água.

617. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, utilizando o inalador de pó seco do item 101 ou do item 102, mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

618. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 617 utilizando

o inalador de pó seco do item 109 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

619. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 602, em que a composição seca por congelação tem as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar numa faixa de 17ml/seg a 15L/seg,

e as partículas finas são conseguidas utilizando um dispositivo capaz da aplicação de impacto de ar à composição seca por congelação no recipiente e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó de partículas finas para fora do recipiente.

620. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 619, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

621. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 619, em que a velocidade de ar é de 1 a 250 m/seg.

622. A utilização de uma composição seca por congelação para administração transpulmonar de acordo com o item 619, em que o regime do fluxo de ar é de 20ml/seg a 10L/seg.

(7) Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar por inalação

Além disso, a presente invenção proporciona a utilização de uma composição seca por congelação não em pó para fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar por inalação. A utilização abrange as formas de realização específicas definidas nos itens 701 a 723 seguintes:

701. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar por inalação,

tendo a composição seca por congelação as propriedades seguintes:

- (i) tem uma composição tipo bolo não em pó,
- (ii) tem um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou numa fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

e sendo utilizada para se transformar em partículas finas tendo o referido diâmetro médio de partícula ou a referida fracção de partícula fina no momento da utilização.

702. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que o índice de

desintegração da composição seca por congelação é de 0,02 ou mais.

703. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que o índice de desintegração da composição seca por congelação é de 0,015 a 1,5.

704. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou numa fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

705. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma composição de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300 m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

706. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

707. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

708. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação se transforma em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 5 microns ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais após receber um impacto de ar.

709. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

710. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular tal como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo.

711. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 709, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido

do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

712. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 710, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular tal como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo, e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos, dipéptidos, tripéptidos e sacarídeos como excipiente.

713. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 711, em que a composição seca por congelação contém um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

714. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 712, em que a composição seca por congelação contém um medicamento de elevado peso molecular tal como uma proteína, um péptido ou outro semelhante como ingrediente activo e, pelo menos, um escolhido do grupo constituído por amino ácidos hidrofóbicos, dipéptidos hidrofóbicos e tripéptidos hidrofóbicos como excipiente.

715. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação é uma composição solúvel na água.

716. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que o diâmetro médio de partícula das partículas finas da preparação em pó para administração transpulmonar é de 5 microns ou menos ou a fracção de partícula fina das partículas finas é de 20% ou mais.

717. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, em que a composição seca por congelação é guardada num recipiente, e as partículas finas são preparadas utilizando um dispositivo compreendendo meios para aplicação de um impacto de ar prescrito à composição seca por congelação guardada no recipiente e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó de partículas finas resultante para fora do recipiente.

718. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar do item 717, utilizando o inalador de pó seco de acordo com o item 101 ou 102 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

719. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma composição de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 718, utilizando o inalador de pó seco do item 109 mostrado na secção de (1) Inalador de pó seco como dispositivo.

720. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com o item 701, utilizando a composição seca por congelação com as propriedades seguintes:

- (i) tem uma forma tipo bolo não em pó,

- (ii) tem um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) transforma-se em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos ou numa fracção de partícula fina de 10% ou mais após receber um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e com um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml/seg a 15L/seg.

721. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar de acordo com o item 720, em que o índice de desintegração é de 0,02 a 1,0.

722. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar de acordo com o item 720, em que a velocidade de ar é de 1 a 250m/seg.

723. A utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação em pó para administração transpulmonar de acordo com o item 720, em que o regime de fluxo de ar é de 20ml/seg a 10L/seg.

Exemplos

Em seguida, temos uma descrição pormenorizada da presente invenção, citando exemplos.

Nos exemplos que se seguem, o índice de desintegração da composição seca por congelação não em pó (bolo seco por congelação) da presente invenção, e a fracção (%) de partícula fina, que é um indicador de avaliação da distribuição nos pulmões da preparação de pó seco produzida, foram calculados de acordo com os processos seguintes.

<Cálculo do índice de desintegração>

1,0ml de n-hexano são instilados suavemente pela parede do recipiente na composição seca por congelação não em pó (bolo seco por congelação) sendo a agitação levada a cabo durante cerca de 10 segundos a 3000 rpm utilizando um Misturador de Laboratório Automático NS-8 (fabricado por Pasolina). A mistura obtida é colocada numa célula de UV (fabricada pelo Centro GLC Shimadzu) com um comprimento de trajectória óptica de 1mm e uma largura de trajectória óptica de 10mm, e então, a turvação da mistura é medida imediatamente numa medição de comprimento de onda de 500nm utilizando um espectrofotómetro (UV-240 da Corporação Shimadzu). O valor obtido dividindo a turvação obtida pela quantidade total da formulação (a quantidade total (peso) de ingrediente activo e de excipiente) é considerado como o índice de desintegração.

<Cálculo de fracção de partícula fina>

Um recipiente cheio da composição seca por congelação não em pó preparada é instalado no inalador de pó seco, e utilizando o dispositivo, é aplicado na composição um impacto de ar prescrito, e a preparação em pó fino assim produzida é descarregada directamente no aparelho A (invasor duplo: fabricado por Copley, GB) como vem mencionado na Farmacopeia Europeia (Terceira Edição, Suplemento de 2001, páginas 113-115). Após isto, os solventes na fase 1 e fase 2 do aparelho são, respectivamente, recolhidos, e o ingrediente activo contido em cada solvente na fase 1 ou na fase 2 é analisado utilizando um método apropriado de acordo com o tipo de ingrediente activo da composição seca por congelação, por exemplo, um método de bioensaio ou HPLC (ver o relatório de Lucas et al. (Pharm. Res., 15 (4), 562-569 (1998) e o relatório de Iida et al. (Yakugaku Zasshi, 119 (10), 752-762 (1999)). A fracção que se pode esperar seja distribuída aos pulmões é a da fase 2 (o diâmetro

aerodinâmico das partículas obtido nesta fracção é de 6,4 μm ou menos); a proporção de ingrediente activo que atinge a fase 2 e é aqui recuperada é, de uma maneira geral, designada por fracção de partícula fina (a quantidade que se espera possa atingir os pulmões), e é considerada como padrão de avaliação da adequação como inalação para administração transpulmonar.

Nos Exemplos e Exemplos Comparativos dados a seguir, o ingrediente activo contido na fase 1 e na fase 2 foi quantificado e o peso de ingrediente activo na fase 2 foi medido pelo peso total de ingrediente activo expulso (o peso total de ingredientes activos contidos na fase 1 e fase 2: aqui a seguir referidos também como "Fase 1 + Fase 2") para calcular a fracção de partículas finas. Além disso, como regra da Farmacopeia Europeia quando da utilização de um invasor duplo (fabricado por Copley, GB), fica estipulado que a sucção é levada a cabo com um ritmo de fluxo de sucção de ar de 60 L/min, i.e. 1L/seg e por isso, nos exemplos e exemplos comparativos seguintes, isto foi observado.

Forma de realização 1 Inalador de pó seco (tipo por jacto 1)

Será agora feita uma descrição de uma forma de realização do inalador de pó seco do tipo por jacto utilizado na presente invenção utilizando agora a Fig. 1. Um inalador de pó seco é um aparelho do tipo por jacto de ar para quebrar em partículas finas e distribuir nos pulmões uma unidade ou uma multiplicidade de doses de uma composição 2 seca por congelação não em pó guardada no fundo de um recipiente 1, e compreende uma agulha 5 que tem uma passagem 3 de fluxo de jacto de ar e uma passagem 4 de fluxo de descarga, um elemento 7 de entrada de ar que tem uma porta 6 de inalação e está ligado a uma extremidade da base de uma porção 5 em agulha, um invólucro 8 tubular de segurança que

envolve a porção 5 em agulha e também segura o recipiente 1, e meios 9 de alimentação de ar à pressão.

Os meios 9 de alimentação de ar à pressão são operados manualmente e compreendem um corpo 10 tubular de fole. Uma porta 12 de admissão equipada com uma válvula 11 de admissão e uma porta 14 de descarga equipada com uma válvula 13 de descarga são montadas no corpo 10 do fole. A porta 14 de descarga está ligada à porta 15 de ligação formada na extremidade base da passagem 3 de fluxo de jacto de ar da porção 5 em agulha, e comunica com a passagem 3 de fluxo de jacto de ar. Aplicando ao corpo 10 de fole uma força de compressão e contraindo assim o corpo 10 de fole numa situação em que a válvula 11 de admissão está fechada, a válvula 13 de descarga abre-se e o ar do corpo 10 de fole é descarregado para o recipiente 1 a partir da porta 14 de descarga através da passagem 3 de fluxo de jacto de ar. Quando a força de compressão é aliviada, por outro lado, o corpo 10 de fole expande-se devido à força de restauração elástica do corpo 10 de fole, e num estado em que a válvula 13 de descarga está fechada, a válvula 11 de admissão abre-se, e é introduzido ar no corpo 10 de fole.

Quando da utilização do inalador de pó seco, como se mostra na Fig. 1, o recipiente 1 é inserido no invólucro 8 tubular de segurança, e um bujão 1a do recipiente 1 é perfurado pela porção 5 em agulha, ficando assim a passagem 3 de fluxo de jacto de ar e a passagem 4 de fluxo de descarga em comunicação com o interior do recipiente 1. Nesta situação, se o corpo 10 de fole dos meios 9 de alimentação de ar à pressão se contrai para descarregar ar a partir da porta 14 de descarga, então este ar passa através da passagem 3 de fluxo de jacto de ar e é lançado a partir da ponta da porção 5 em agulha na direcção da composição 2 seca por congelação no recipiente, e como resultado do impacto de ar a composição 2 seca por congelação transforma-

se em partículas finas, as quais passam então através da passagem 4 de fluxo de descarga da porção 5 em agulha e são descarregadas a partir da porta 6 de inalação do elemento 7 de admissão de ar. O utilizador (doente) inala estas partículas finas da porta 6 de inalação do elemento de entrada de ar, após o que as partículas finas da composição 2 seca por congelação são distribuídas nos pulmões do utilizador (doente). O material do bужão do recipiente, utilizado na invenção, não tem limitações e pode ser escolhido entre os materiais utilizados normalmente para bужão de um recipiente para retenção de um medicamento ou de um composto, tal como borracha, plástico, alumínio ou outro semelhante.

Com este inalador de pó seco tipo por jacto, a intensidade do jacto de ar é fixada em cerca de 20ml, o volume do recipiente em cerca de 5ml, a abertura (diâmetro) da passagem 3 de fluxo de jacto de ar tem cerca de 1,2mm e a abertura (diâmetro) da passagem 4 de fluxo de descarga tem cerca de 1,8mm.

Note-se, contudo, que não há limitações para isto. A faixa preferida para as aberturas da passagem 3 de fluxo de jacto de ar e da passagem 4 de fluxo de descarga varia de acordo com a dimensão do recipiente, etc. Estas aberturas podem ser escolhidas como apropriadas na faixa de 0,3 a 10mm, de um modo preferido, de 0,3 a 7mm e, de um modo mais preferido, de 0,5 a 5mm.

Além disso, no que diz respeito aos meios 9 de alimentação de ar à pressão, o valor da descarga de partículas finas necessárias para administração por inalação pode ser ajustado, ajustando a velocidade de compressão do corpo 10 de fole.

Pode também ser levado a cabo o ajustamento pelo jacto de ar de tal maneira que a maior parte da composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas.

Forma de realização 2 Inalador de pó seco (auto-inalação tipo 1)

Será agora feita uma descrição de uma forma de realização (primeira forma de realização) do inalador de pó seco do tipo de auto-inalação utilizado na presente invenção utilizando agora a Fig. 2. O inalador de pó seco, mostrado na Fig. 2, compreende uma porção 5 em agulha com uma passagem 16 de fluxo de sucção e uma passagem 17 de fluxo de introdução de ar, um invólucro 8 tubular de segurança e um elemento 19 de entrada de ar que tem uma porta 18 de inalação e comunica com a passagem 16 de fluxo de sucção. O elemento 19 de admissão de ar está ligado à extremidade base da passagem 16 de fluxo de sucção da porção 5 em agulha.

Quando da utilização do inalador de pó seco, como é mostrado na Fig. 2, o recipiente 1 é inserido no revestimento 8 tubular de segurança, e um bujão 1a do recipiente 1 é perfurado pela porção 5 em agulha, fazendo assim comunicar a passagem 16 de fluxo de sucção e a passagem 17 de fluxo de introdução de ar com o interior do recipiente 1. Nesta situação, por meio da pressão de inalação do utilizador (doente), o ar do recipiente 1 é aspirado a partir da porta 18 de inalação via passagem 16 de fluxo de sucção, e ao mesmo tempo o ar exterior introduz-se no recipiente 1, que tem agora uma pressão negativa, pela passagem 17 de fluxo de introdução de ar. Neste momento, a composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas pelo impacto de ar actuando sobre a composição 2 seca por congelação, e as partículas finas produzidas são distribuídas nos pulmões do utilizador (do doente) a partir da porta 18 de inalação via passagem 16 de fluxo de sucção.

Além disso, com este inalador de pó seco é feito um ajustamento de tal maneira que a maior parte da composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas e

descarregada desde a porta 18 de inalação por meio da inalação do utilizador (doente). Considera-se que o regime de fluxo de ar de uma inalação do utilizador (doente) é de 5 a 300L/min, de um modo preferido, de 10 a 200L/min, de um modo mais preferido, de 10 a 100L/min, mas a concepção do inalador de pó seco tipo auto-inalação da presente invenção é apropriadamente modificada de acordo com a capacidade respiratória do utilizador (doente) que utiliza o dispositivo. Com o inalador de pó seco mostrado na Fig. 2, de acordo com a capacidade respiratória do utilizador (doente) em questão, o volume do recipiente foi fixado em cerca de 10ml e as aberturas da passagem 17 de fluxo de introdução de ar e da passagem 16 de fluxo de sucção em cerca de 1,5mm. Como resultado, os ajustamentos foram tais que a composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas e descarregada pela porta 18 de inalação, não ficando virtualmente nenhuma para trás por meio de uma inalação do utilizador (doente).

Forma de realização 3 Inalador de pó seco (auto-inalação tipo 2)

Será agora feita uma descrição de uma forma de realização (segunda forma de realização) de um inalador de pó seco do tipo de auto-inalação utilizado na presente invenção, utilizando agora a Fig. 3. O inalador de pó seco, mostrado na Fig. 3, é o mesmo inalador de pó seco do tipo por jacto mostrado na Fig. 1 com o corpo 10 de fole utilizado para a alimentação de ar à pressão removido da porta 15 de ligação. A passagem 4 de fluxo de descarga do inalador de pó seco do tipo por jacto da Fig. 1 corresponde a uma passagem 16 de fluxo de sucção, da passagem 3 de fluxo de jacto de ar para uma passagem 17 de fluxo de introdução de ar, e tendo o elemento 7 de entrada de ar a porta 6 de inalação para um elemento 19 de entrada de ar com uma porta 18 de inalação.

Quando da utilização do inalador de pó seco do tipo de auto-inalação em questão, os pontos principais são os mesmos do inalador de pó seco mostrado na Fig. 2. Por meio da pressão de inalação do utilizador (doente), o ar no recipiente 1 é aspirado da porta 18 de inalação através da passagem 16 de fluxo de sucção, e, ao mesmo tempo, o ar exterior flui para o interior do recipiente 1, que está agora a uma pressão negativa, da passagem 17 do fluxo de introdução de ar. A composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas pelo impacto de ar produzido que acompanha este afluxo de ar. As partículas finas produzidas são então distribuídas pelos pulmões do utilizador (doente) desde a porta 18 de inalação. Como atrás mencionado, o regime de fluxo de ar de uma inalação do utilizador (doente) está, de uma maneira geral, numa faixa de 5 a 300L/min; contudo, com o inalador de pó seco mostrado na Fig. 3, de acordo com a capacidade respiratória do utilizador (doente) em questão, o volume do recipiente foi fixado em cerca de 5ml, a abertura (diâmetro) da passagem 17 de fluxo de introdução de ar em cerca de 1,2mm e a abertura (diâmetro) da passagem 16 de fluxo de sucção em cerca de 1,8mm. Como resultado, os ajustamentos são tais que a maior parte da composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas e descarregada da porta 18 de inalação por meio de uma inalação do utilizador (doente).

Se o inalador de pó seco do tipo de auto-inalação é constituído desta maneira, então, pela instalação, de forma destacável, de meios 9 de alimentação de ar à pressão, por exemplo, um corpo 10 de fole, na porta 15 de ligação, o inalador de pó seco de auto-inalação pode ser substituído por um do tipo por jacto. Pode assim ser utilizado um único inalador de pó seco, quer do tipo de auto-inalação quer do tipo por jacto, como se desejar.

Cada um dos inaladores de pó seco da presente invenção acima referidos, quer seja do tipo de auto-inalação quer seja do tipo por jacto, pode ser constituído de modo que seja possível escolher e fixar a intensidade do impacto de ar de maneira que a composição seca por congelação se transforme em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 microns ou menos, de um modo preferido, de 5 microns ou menos e termine sem deixar qualquer resíduo.

Forma de realização 4 Inalador de pó seco (de auto-inalação tipo 3)

Será agora feita uma descrição de uma forma de realização (terceira forma de realização) de um inalador de pó seco do tipo de auto-inalação utilizado na presente invenção utilizando agora as Figs. 4 a 10. A Fig. 4 é uma vista em perspectiva mostrando o inalador de pó seco e a Fig. 5 é uma vista em corte mostrando o inalador de pó seco. Além disso, a Fig. 6 (a) é uma vista em corte parcial mostrando uma porção 5 em agulha e uma porta 31 de sucção do inalador de pó seco, e (b) é uma vista lateral da porção 5 em agulha. Além disso, as Figs. 7 a 10 são vistas em corte que explicam o funcionamento do inalador de pó seco.

O inalador de pó seco compreende uma porção 5 em agulha na qual se formam uma passagem 16 de fluxo de sucção e uma passagem 17 de fluxo de introdução de ar, uma porção 22 de retenção para reter o recipiente 1, uma câmara 20 de alojamento para alojar o recipiente 1 através da porção 22 de retenção, uma porção 23 guia proporcionada na câmara 20 para guiar a porção 22 de retenção na direcção axial da porção 5 em agulha e uma porção 24 operacional de retenção para fazer avançar e recuar a porção 22 de retenção ao longo da porção 23 guia; todos alojados no invólucro 21 tubular. Além disso, é proporcionado um bocal 32 que tem uma porta 31 de sucção e comunica com a passagem 26 de

fluxo de sucção da porção 5 em agulha numa ponta do invólucro 21.

Como se mostra na Fig. 7, em pormenor, um invólucro 21 é constituído por um corpo 26 principal no qual se forma uma porta 25 de remoção/inserção numa posição em que a porção 22 de retenção está recuada e uma tampa 27 que abre e fecha a porta 25 de remoção/inserção. A tampa 27 está ligada ao corpo 26 principal do invólucro por meio de uma articulação 21A, e uma janela 28 para verificar se o recipiente 1 está cheio é proporcionada na tampa 27.

Uma porta 29 de introdução para introduzir ar exterior é proporcionada numa parede do invólucro 21 e uma válvula 30 de retenção é instalada na porta 29 de introdução. Além disso, o bocal 32 é proporcionado na ponta do invólucro 21. A porta 31 de sucção do bocal 32 é coberta por uma protecção 32a quando o inalador de pó seco não está a ser utilizado.

Uma porção 33 divisória em forma de flange forma-se na extremidade base da porção 5 em agulha, e uma extremidade da passagem 17 de fluxo de introdução de ar passa através da porção 33 divisória e abre numa direcção periférica exterior da porção 33 divisória. Além disso, uma porção 34 periférica de parede prolonga-se de uma porção exterior de rebordo da porção 33 divisória na direcção da porta 31 de sucção do bocal 32. A porção 5 em agulha fica instalada no invólucro 21 ajustando a porção 33 divisória na porção da ponta do invólucro 21. Por meio desta instalação, a direcção axial do invólucro 21 e a direcção axial da porção 5 em agulha ficam alinhadas uma com a outra. Uma peça 35 de remoção para levantar o recipiente 1 da base da porção 22 de retenção e para remoção do recipiente 1 é ligada à porção 22 de retenção, e uma alavanca 36 para levantar o recipiente 1 é constituída na peça 35 de remoção.

A porção 24 operacional de retenção compreende uma porção 37 de mecanismo para fazer deslocar a porção 22 de retenção para trás e para a frente ao longo da direção axial do invólucro 21, e uma alavanca operacional para operação do mecanismo 37. O mecanismo 37 compreende um conector 39. Uma extremidade do conector 39 está ligada à porção 22 de retenção por uma articulação 40, e a outra extremidade do conector 39 está ligada à tampa 27 por uma articulação 41. A tampa 27 é também utilizada como a alavanca operacional acima mencionada. Abrindo e fechando a tampa 27 a porção 22 de retenção avança e recua ao longo da porção 23 guia.

O ponto de aplicação da força para empurrar a tampa 27 é mostrado pela seta C na Fig. 7. Isto é, a distância entre a articulação 21A e o ponto de aplicação é fixada num valor maior que a distância da articulação 21A à articulação 41. Como resultado, de acordo com o princípio de alavanca, a tampa (alavanca operacional) 27 pode ser operada por uma força menor do que a força necessária para perfurar o bujão 1a do recipiente 1 com a porção 5 em agulha.

Além disso, como se mostra na Fig. 6, são formadas segundas passagens 42 para introdução suplementar de ar no inalador de pó seco. Quando se aspira pelo bocal 32 a composição seca por congelação que tenha sido transformada num pó, o ar exterior passa através desta segunda passagem 42 de introdução e circula para a porta 31 de sucção do bocal 32. Como resultado, o inalador de pó seco pode ser utilizado sem dificuldade pelo utilizador (doente) que tenha uma reduzida capacidade pulmonar ou por uma criança doente. Note-se que a segunda passagem 42 de introdução pode ser omitida.

Sulcos 42a de introdução são proporcionados na porção 33 divisória da porção 5 em agulha e sulcos 42b de introdução são proporcionados na porção 34 periférica de parede. Ajustando o

bocal 32 na porção 34 periférica de parede da porção 5 em agulha, são assim formados as segundas passagens 42 de introdução do bocal 32 e os sulcos 42a e 42b de introdução.

Forma-se uma pequena abertura 43 entre o bocal 32 e o invólucro 21, e uma extremidade 44 da segunda passagem 42 de introdução abre para o exterior através da abertura 43, enquanto a outra extremidade 45 da segunda passagem 42 de introdução abre para a porta 31 de sucção do bocal 32.

Além disso, como se mostra na Fig. 6, é proporcionada uma parede 47 com aberturas 46 de ventilação na porta 31 de sucção. Conseqüentemente, mesmo no caso do impacto de ar aplicado à composição 2 seca por congelação ser pequeno devido à falta de força de sucção ou a outro motivo, e parte da composição 2 seca por congelação não ser transformada em pó, a parte não em pó pode ser transformada em pó quando passa pelas aberturas 46 de ventilação da parede 47.

Além disso, como se mostra na Fig.6(a), uma abertura 17a da ponta da passagem 17 de fluxo de introdução de ar da porção 5 em agulha é colocada mais próxima da composição 2 seca por congelação do que uma abertura 16a da ponta da passagem 16 de fluxo de sucção. Como resultado, a queda da velocidade do fluxo do ar que circula para o recipiente 1 desde a abertura 17a da ponta da passagem 17 do fluxo de introdução de ar pode ser suprimida tanto quanto possível, e então um impacto de ar eficaz pode ser aplicado à composição 2 seca por congelação. Além disso, em virtude da abertura 16a da ponta da passagem 16 de fluxo de sucção da porção 5 em agulha estar mais distante da composição 2 seca por congelação do que a abertura 17a da ponta da passagem 17 de fluxo de introdução de ar, a preparação da composição 2 seca por congelação pode ser transformada num pó fino no recipiente 1 tanto quanto possível antes de ser aspirada

para a passagem 16 de fluxo de introdução de ar da porção 5 em agulha.

O inalador de pó seco é utilizado como segue. Em primeiro lugar, a tampa 27 é levantada para abrir a porta 25 de remoção/inserção do invólucro 21, como se vê na Fig. 7, pelo que a porção 22 de retenção é puxada para trás para atingir a porta 25 de remoção/inserção do invólucro 21. Em seguida, o recipiente 1 é instalado na porção 22 de retenção com um bujão 1a virado para a frente. A seguir, a tampa 27 é empurrada para baixo para fechar a porta 25 de remoção/inserção do invólucro 21, como se vê na Fig. 8, pelo que a parte 22 de retenção é empurrada na direcção da porção 5 em agulha pelo conector 39, e o bujão 1a do recipiente 1 é perfurado pela ponta da porção 5 em agulha, fazendo assim comunicar a passagem 16 de fluxo de sucção e a passagem 17 de fluxo de introdução de ar da porção 5 em agulha com o interior do recipiente 1. Em seguida, o ar no recipiente 1 é aspirado da porta 31 de sucção do bocal 32 através da passagem 16 do fluxo de sucção da porção 5 em agulha pela pressão de inalação do utilizador (doente). Nesta altura, no interior do recipiente fica uma pressão negativa, e a válvula 30 de retenção abre e o ar exterior entra no recipiente 1 através da passagem 17 de fluxo de introdução de ar da porção 5 em agulha. Como resultado, é obtido um impacto de ar no recipiente 1, e a composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas e as partículas finas preparadas são distribuídas nos pulmões do utilizador (doente) a partir da porta 31 de sucção por intermédio da passagem 16 de fluxo de sucção. Após a utilização, a tampa 27 é levantada para puxar a porção 22 de retenção para o seu lugar na porta 25 de remoção/inserção do invólucro 21, e então a peça 35 de remoção é levantada pela alavanca 36 e o recipiente 1 removido da porção 22 de retenção.

Mesmo se o ar é soprado de volta para o interior do recipiente 1 a partir da porta 31 de sucção do bocal 32, a descarga para o exterior da composição 2 seca por congelação transformada em partículas finas é evitada pela válvula 30 de retenção.

Como atrás foi mencionado, o regime de fluxo de ar de uma inalação do utilizador (doente) fica, de uma maneira geral, na faixa de 5 a 300L/min, mas com o inalador de pó seco, mostrado nas Figs. 4 a 10, de acordo com a capacidade respiratória do utilizador (doente), o volume do recipiente 1 foi fixado em cerca de 5ml, a abertura (diâmetro) da passagem 17 de fluxo de introdução de ar em cerca de 2,5mm e a abertura (diâmetro) da passagem 16 de fluxo de sucção em cerca de 2,5mm. Como resultado, os ajustamentos são tais que a maior parte da composição 2 seca por congelação é transformada em partículas finas e descarregada da porta 31 de sucção por meio de uma inalação do utilizador (doente).

Outras formas de realização do inalador de pó seco (tipo auto-inalação) são mostradas nas Figs. 11 a 13.

Com o inalador de pó seco (auto-inalação tipo 4), mostrado na Fig. 11, um elemento 48 operacional é considerado de maneira a poder rodar livremente na direcção da periferia do invólucro 21, como mostrado pela seta. A parte mecânica da porção operacional de retenção, que não é mostrada no desenho, compreende um sulco em espiral e um tambor que actua sobre o referido sulco; quando o elemento 48 operacional é posto a rodar, esta rotação é convertida em movimento linear da porção 22 de retenção na direcção axial da porção 5 em agulha. Note-se que o ângulo de rotação do operador 48 tem cerca de 180°.

Com o inalador de pó seco (auto-inalação tipo 5), mostrado na Fig. 12 e na Fig. 13, um elemento 49 operacional em anel é

instalado de maneira a poder rodar livremente no invólucro 21. O mecanismo da porção operacional de retenção, que não é mostrada no desenho, compreende um alimentador helicoidal; quando o elemento 49 operacional roda, esta rotação é convertida em movimento linear da porção 22 de retenção na direcção axial da porção 5 em agulha. A porção 22 de retenção pode ser retirada da parte posterior do invólucro 21.

Exemplos 1 a 13. Exemplos comparativos 1 a 4

Um líquido medicinal interferon- α (IFN- α) (potencial: 2×10^7 IU/ml) foi dessalgado utilizando uma membrana ultrafiltro (Ultrafree 15, de Millipore). 0,25ml do líquido medicinal dessalgado IFN- α obtido e 2mg de qualquer dos vários excipientes da Tabela 1 foram introduzidos em recipientes (diâmetro do corpo 18mm), sendo obtido com água destilada para uma injeção (água destilada para injeção) tal que o volume foi de 0,5ml por recipiente, e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação do tipo de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição (bolo congelado) seca por congelação não em pó (tipo bolo) obtida. A seguir, um recipiente contendo a composição (bolo congelado) seca por congelação não em pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo 10 de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml; Fig. 1) concebido de maneira que a abertura da passagem 3 de fluxo de jacto de ar seja de 1,2mm e a abertura da passagem 4 de fluxo de descarga de ar seja de 1,8mm.

Verificou-se que, pela introdução de uma quantidade de ar de cerca de 20ml do inalador de pó seco para o recipiente (provocando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar de cerca de

40ml/seg), o bolo seco por congelação não em pó do recipiente foi transformado em partículas finas, e as partículas finas foram lançadas para fora do recipiente através da passagem 4 de fluxo de descarga num determinado momento. As partículas finas foram recolhidas utilizando um medidor de distribuição de partículas de acordo com o tamanho (Aeroavaliador: fabricado por Amherst Process Instrument, inc., EUA; R.W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)) ajustado por um aerorrespirador (fabricado por Amherst Instrument, Inc., EUA, R. W. Niven: Pharmaceutical Technology, 72-78 (1993)) que é um modelo de pulmão artificial capaz de medir directamente a distribuição das partículas por tamanho das partículas lançadas para o exterior do recipiente (condições de medida: ritmo de respiração: 60L/min, volume de respiração: 1L, aceleração: 1g; a distribuição das partículas finas por tamanho de partícula que tenha sido concretizada foi assim medida, e o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) foi calculado a partir da distribuição de partículas por tamanho. O índice de desintegração, e o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) das partículas finas lançadas para fora do inalador são mostradas na Tabela 1 relativamente a cada composição seca por congelação.

<Tabela 1>

Composição seca por congelamento	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
Exemplos		
1. IFN- α + isoleuquina	0,225	1,614 \pm 1,590
2. IFN- α + valina	0,173	1,091 \pm 1,390
3. IFN- α + leuquina	0,221	1,120 \pm 1,416
4. IFN- α + fenilalanina	0,264	1,053 \pm 1,405
5. IFN- α + alanina	0,168	1,456 \pm 1,403
6. IFN- α + glycina	0,171	1,951 \pm 1,419
7. IFN- α + β -alanina	0,109	2,420 \pm 1,525
8. IFN- α + γ -ácido aminobutírico	0,139	2,103 \pm 1,546
9. IFN- α + taurina	0,136	2,132 \pm 1,526
10. IFN- α + D-mannitol	0,180	2,128 \pm 1,575
11. IFN- α + lactose	0,077	2,848 \pm 1,837
12. IFN- α + β -ciclodextrina	0,176	3,700 \pm 1,526
13. IFN- α + PEG4000	0,161	2,759 \pm 1,577
Exemplos Comparativos		
1. IFN- α + dextran 40	0,002	Sem qualquer dispersão, medição impossível
2. IFN- α + dextran 70	0,002	Sem qualquer dispersão, medição impossível
3. IFN- α + sulfato de chondroitina	0,001	Sem qualquer dispersão, medição impossível
4. IFN- α + pullulan	0,001	Sem qualquer dispersão, medição impossível

Para todos os exemplos e exemplos comparativos, a composição seca por congelação contendo o IFN- α e o excipiente mostrado na Tabela 1 foi uma massa em forma de bolo não em pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ver-se na Tabela 1, os bolos secos por congelação não em pó tendo um índice de desintegração de 0,002 ou menos (Exemplos Comparativos 1 a 4) não foram desintegrados pelo impacto de ar com uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, e daí não foi possível obter partículas finas. Por outro lado, os bolos secos por congelação não em pó mostrando um índice de desintegração de 0,077 ou mais (Exemplos 1 a 13) foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação de partículas finas em pó apropriada para administração transpulmonar.

Para os Exemplos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, as distribuições de partículas pelo tamanho das partículas finas lançadas para o exterior do inalador de pó seco são mostradas nas Figs. 14, 15, 16, 17, 18 e 19, respectivamente.

Exemplos 14 a 26. Exemplos Comparativos 5 a 8

5 μ l de um líquido medicinal de interleukina-1 α (IL-1 α) (potência: 1×10^8 U/ml) e 2mg de qualquer dos vários excipientes da Tabela 2 foram introduzidos no recipiente (diâmetro de corpo 18mm), sendo constituídos com água destilada para injeção tal que o volume foi de 0,5ml por recipiente, e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação com prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição (bolo seco por congelação) não em pó (tipo bolo)

obtida. A seguir, o recipiente cheio com a composição seca por congelação não em pó (bolo seco por congelação) obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (tendo um corpo 10 de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml; Fig. 1) concebido de tal maneira que a abertura da passagem 3 de fluxo de jacto de ar era de 1,2mm e a abertura da passagem 4 de fluxo de descarga era de 1,8mm.

Como nos Exemplos 1 a 13, este inalador foi ligado a um Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado a um Aerorrespirador que é um modelo artificial de pulmão, e uma quantidade de ar de cerca de 20ml foi introduzida no recipiente do inalador, aplicando assim um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação. Como resultado, foi introduzido ar a partir da passagem 3 de fluxo de jacto de ar do inalador de pó seco do tipo por jacto no recipiente 1, e foi observado que a composição seca por congelação não em pó no interior do recipiente foi transformada em partículas finas pelo impacto de ar. A distribuição por tamanho de partícula das partículas finas foi medida utilizando um Aeroavaliador (condições de medição: regime de respiração: 60L/min, volume da respiração: 1L, aceleração: 19). O diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) foi então calculado a partir da distribuição por tamanho de partícula das partículas finas lançadas para fora do inalador. O índice de desintegração e o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) são mostrados na Tabela 2 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 2>

Composição seca por congelamento	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
Exemplos		
14. IL-1 α + isoleuquina	0,172	1,539 \pm 1,527
15. IL-1 α + valina	0,195	1,337 \pm 1,440
16. IL-1 α + leuquina	0,220	1,115 \pm 1,464
17. IL-1 α + fenilalanina	0,314	1,391 \pm 1,496
18. IL-1 α + alanina	0,129	2,070 \pm 1,647
19. IL-1 α + glicina	0,110	1,978 \pm 1,420
20. IL-1 α + β -alanina	0,106	2,204 \pm 1,509
21. IL-1 α + γ -ácido aminobutirico	0,166	2,149 \pm 1,534
22. IL-1 α + taurina	0,147	2,026 \pm 1,520
23. IL-1 α + D-mannitol	0,124	1,765 \pm 1,460
24. IL-1 α + lactose	0,097	3,681 \pm 1,851
25. IL-1 α + β -ciclodextrina	0,178	3,234 \pm 1,515
26. IL-1 α + PEG4000	0,116	2,494 \pm 1,547
Exemplos Comparativos		
5. IL-1 α + dextran 40	0,001	Sem qualquer dispersão, medição impossível
6. IL-1 α + dextran 70	0,002	Sem qualquer dispersão, medição impossível
7. IL-1 α + sulfato de condroitina	0,001	Sem qualquer dispersão, medição impossível
8. IL-1 α + pullulan	0,001	Sem qualquer dispersão, medição impossível

Cada uma das composições secas por congelação contendo o IL -
1α e o excipiente mostrado na Tabela 2 era uma massa tipo bolo
não em pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por
congelação. Como pode ser visto na Tabela 2, os bolos secos por
congelação não em pó tendo um índice de desintegração de 0,002
ou menos (Exemplos Comparativos 5 a 8) não foram desintegrados
pelo impacto de ar resultante de uma velocidade do ar de cerca
de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg e
daí não ter sido possível transformá-la em partículas finas. Por
outro lado, os bolos secos por congelação não em pó apresentando
um índice de desintegração de 0,097 ou mais (Exemplos 14 a 26)
foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma
velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar
de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de
diâmetro aerodinâmico médio de massa de menos de 5 microns, isto
é, transformando-se numa preparação de partículas finas em pó
apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 27 a 37

Um líquido medicinal interferon-γ (IFN-γ) (potência: 1×10^7
IU/ml) foi dessalgado utilizando uma membrana ultrafiltro
(Ultrafree 15, fabricado por Millipore). 0,01ml do líquido
medicinal IFN-γ dessalgado obtido e qualquer dos vários
excipientes mostrados na Tabela 3 foram introduzidos em
recipientes (diâmetro do corpo 18mm), o volume foi conseguido
com 0,05ml de água destilada para injeção por cada recipiente,
e a secagem por congelação foi lavada a cabo utilizando um
dispositivo de secagem por congelação do tipo de prateleiras
(Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). O índice de desintegração
da forma não em pó (tipo bolo) da composição seca por congelação
(bolo seco por congelação) obtida foi calculado. A seguir, um
recipiente com a composição seca por congelação não em pó (bolo
seco por congelação) obtida foi instalado num inalador de pó

seco do tipo por jacto (com um corpo 10 de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml; Fig. 1) concebido de tal maneira que a abertura da passagem 3 de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem 4 de fluxo de descarga foi de 1,8mm.

Como nos Exemplos 1 a 13, este inalador foi ligado a um Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado com um Aerorrespirador, que é um modelo de pulmão artificial, e uma quantidade de ar de cerca de 20ml foi introduzida no recipiente do inalador, aplicando assim um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg ao bolo seco por congelação. Como resultado, foi introduzido ar a partir da passagem 3 de fluxo de jacto de ar do inalador de pó seco do tipo por jacto no recipiente 1, e foi observado que a composição seca por congelação não em pó do recipiente foi transformada em partículas finas pelo impacto de ar. A distribuição por tamanho de partícula das partículas finas foi medida utilizando um Aeroavaliador ajustado com um Aerorrespirador (condições de medição: regime de respiração: 60L/min, volume de respiração: 1L, aceleração: 19). O diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) foi então calculado a partir da distribuição por tamanho de partícula das partículas finas lançadas do inalador.

Além disso, para calcular a fracção (%) de partícula fina das partículas finas por cada composição seca por congelação e assim avaliar a eficiência da distribuição nos pulmões, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado sobre o bolo seco por congelação contido num recipiente utilizando o inalador de pó seco, e a composição seca por congelação em pó de partículas finas resultante foi descarregada directamente num

invasor duplo (fabricado por Copley, GB). Após isto, os solventes na fase 1 e na fase 2 foram recolhidos, os solventes IFN- γ na fase 1 e na fase 2 foram analisados utilizando um método de bio-análise. O valor obtido dividindo a quantidade (peso) de IFN- γ obtido na fase 2 pela quantidade (peso) total de IFN- γ lançada (fase 1 + fase 2) foi então calculado como fracção (%) de partícula fina. O índice de desintegração, o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) de partículas finas lançadas pelo dispositivo, e a fracção (%) de partícula fina são mostradas na Tabela 3 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 3>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio da massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)	Fracção de partícula fina (%)
27. IFN- γ + Leu (2,5mg)	0,197	1,814 \pm 1,538	72,0
28. IFN- γ + Val (2,5mg)	0,207	1,553 \pm 1,451	50,2
29. IFN- γ + Ile (2,5mg)	0,185	1,652 \pm 1,479	53,0
30. IFN- γ + Fe (2,5mg)	0,215	1,322 \pm 1,443	74,0
31. IFN- γ + Leu (0,5mg) + Val (2mg)	0,199	1,504 \pm 1,461	51,4
32. IFN- γ + Leu (0,48mg) + Val (1,92mg) + Arg-HCl (0,2mg)	0,159	1,500 \pm 1,464	52,0
33. IFN- γ + Fe (1,2mg) + Leu (0,3mg) + Arg-HCl (0,2mg)	0,191	1,264 \pm 1,383	67,0
34. IFN- γ + Fe (1,2mg) + Val (0,3mg) + Arg-HCl (0,2mg)	0,190	1,350 \pm 1,456	64,0
35. IFN- γ + Fe (1,2mg) + Ile (0,2mg) + Arg-HCl (0,2mg)	0,181	1,230 \pm 1,386	67,0

	(0.3mg) + Arg-HCl (0.2mg)			
36.	IFN- γ + Fe(1,0mg)+ Arg-HCl (0,2mg)	0,269	1,280 \pm 1,473	59,0
37.	IFN- γ + Leu(1,5mg) + Val(1,0mg) + D-mannitol (1,0mg)	0,191	1,545 \pm 1,405	45,4

Leu: leuquina, Val: valina, Ile:isoleuquina, Fe:fenilalanina, Arg-HCl: hidrocloreto de arginina

Cada uma das composições secas por congelação contendo o IFN- γ e o excipiente mostrada na Tabela 3 era uma massa tipo bolo não em pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 3, os bolos secos por congelação e não em pó mostrando um índice de desintegração de 0,159 ou mais (Exemplos 27 a 37) foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformaram-se numa preparação de partículas finas em pó apropriada para administração transpulmonar. Além disso, foi obtida uma boa fracção de partícula fina em todas as composições (IFN- γ + excipiente).

Exemplos 38 a 48. Exemplos Comparativos 9 a 10

5 μ g de hidrocloreto de procaterol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) e 1,5mg de qualquer dos vários excipientes mostrados na Tabela 4 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada para injeção, este produto foi introduzido em recipientes (diâmetro do corpo 18mm), e foi lavada a cabo a secagem por congelação utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). O índice de desintegração da composição (bolo seco

por congelação) seca por congelação (tipo bolo não em pó) obtida foi calculado. A seguir, um recipiente (diâmetro do corpo 18mm) cheio com a composição tipo bolo seca por congelação não em pó foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de maneira que a abertura da passagem 17 de fluxo de introdução de ar foi de 1,99mm e a abertura da passagem 16 de fluxo de sucção foi de 1,99mm.

Para avaliar a distribuição nos pulmões da composição seca por congelação obtida, o inalador de pó seco do tipo de auto-inalação atrás mencionado foi ligado a um invasor duplo (fabricado por Copley, GB) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg ao bolo seco por congelação), os solventes na fase 1 e na fase 2 foram, respectivamente, recolhidos e cada um dos hidrocloreto de procaterol contidos na fase 1 ou fase 2 do solvente foram analisados por um método HPLC. O valor obtido dividindo a quantidade de hidrocloreto de procaterol obtido na fase 2 pela quantidade total de hidrocloreto de procaterol lançado fora (fase 1 + fase 2) foi então calculado como a fracção de partículas finas (% a proporção que se espera possa atingir os pulmões).

O índice de desintegração e a fracção percentagem (%) de partícula fina são apresentados na Tabela 4 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 4>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Fracção de partícula fina (%)
Exemplos		
38. Procaterol-HCl + isoleuquina	0,199	61,1

39. Procaterol-HCl + valina	0,270	71,9
40. Procaterol-HCl + leuquina	0,260	74,0
41. Procaterol-HCl + fenilalanina	0,245	70,8
42. Procaterol-HCl + alanina	0,048	61,6
43. Procaterol-HCl + glicina	0,139	60,6
44. Procaterol-HCl + taurina	0,110	63,3
45. Procaterol-HCl + D-mannitol	0,144	60,7
46. Procaterol-HCl + β -ciclodextrina	0,138	69,1
47. Procaterol-HCl + PEG4000	0,102	63,6
48. Procaterol-HCl + caprato de sódio	0,222	73,4
Exemplos Comparativos		
9. Procaterol-HCl + pullulan	0,001	0,0
10. Procaterol-HCl + dextran 40	0,003	0,0

Procaterol-HCl: hidrocloreto de procaterol

Como mostrado na Tabela 4, as composições secas por congelação não em pó (bolos secos por congelação) com um índice de desintegração de 0,003 ou menos (Exemplos Comparativos 9 e 10) não foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg, enquanto que as composições secas por congelação não em pó (bolos secos por congelação) com um índice de desintegração de 0,048 ou mais foram facilmente transformados em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar acima mencionado tornando possível produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 49 a 58. Exemplos comparativos 11 a 14

5 μ g de hidrocloreto de procaterol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) e quaisquer dos vários excipientes,

como se mostra na Tabela 5, foram transformados em 0,5ml por dissolução em água destilada para injeção, isto foi introduzido nos recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi executada utilizando um dispositivo de secagem por congelação do tipo prateleira (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação numa forma tipo bolo não em pó (bolo seco por congelação) obtida.

A seguir, como com os exemplos 38 a 48, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de tal maneira que a abertura da passagem 17 do fluxo de introdução de ar foi de 1,99mm e a abertura da passagem 16 do fluxo de sucção foi de 1,99mm. Utilizando isto, a fracção (%) de partícula fina foi calculada com um invasor duplo (fabricado por Copley, GB) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg sobre o bolo seco por congelação). O índice de desintegração e a fracção (%) de partícula fina são mostrados na Tabela 5 para cada composição seca por congelação.

<Tabela 5>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Fracção de partícula fina (%)
Exemplos		
49. Procaterol-HCl + 4,5mg isoleuquina	0,170	57,2
50. Procaterol-HCl + 7,5mg isoleuquina	0,156	52,8
51. Procaterol-HCl + 4,5mg leuquina	0,214	74,0
52. Procaterol-HCl + 7,5mg leuquina	0,191	58,0

53. Procaterol-HCl + 4,5mg valina	0,174	62,0
54. Procaterol-HCl + 4,5mg fenilalanina	0,237	56,9
55. Procaterol-HCl + 4,5mg PEG4000	0,152	52,5
56. Procaterol-HCl + 4,5mg caprato de sódio	1,168	51,4
57. Procaterol-HCl + 4,5mg alanina	0,023	58,5
58. Procaterol-HCl + 7,5mg alanina	0,018	50,7
Exemplos Comparativos		
11. Procaterol-HCl + 4,5mg pullulan	0,0003	0,0
12. Procaterol-HCl + 7,5mg pullulan	0,0002	0,0
13. Procaterol-HCl + 4,5mg dextran 40	0,0013	0,0
14. Procaterol-HCl + 7,5mg dextran 40	0,0010	0,0

Procaterol-HCl: hidrocloreto de procaterol

Como mostrado na Tabela 5, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolos secos por congelação) com um índice de desintegração de 0,0013 ou menos (Exemplos comparativos 11 a 14) não foram desintegradas pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg, enquanto que as composições secas por congelação não em forma de pó (bolos secos por congelação) mostrando um índice de desintegração de 0,018 ou mais (Exemplos 49 a 58) foram facilmente transformadas em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar acima mencionado tornando com isso possível produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 59 a 64

5µg de hidrocloreto de procaterol (fabricados por Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.) e qualquer dos vários excipientes, como

se mostra na Tabela 6, foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada para injeção, isto foi introduzido no recipiente (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi executada utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação numa forma tipo bolo não em pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, como nos Exemplos 38 a 48, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de tal maneira que a abertura da passagem 17 de fluxo de introdução de ar foi de 1,99mm e a abertura da passagem 16 de fluxo de sucção foi de 1,99mm. Utilizando isto, a fracção (%) de partícula fina foi calculada com um invasor duplo (fabricado por Copley, GB) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg sobre o bolo seco por congelação). O índice de desintegração e a fracção (%) de partícula fina são mostrados na Tabela 6 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 6>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Fracção de partícula fina (%)
59. Procaterol-HCl + 0,5mg Leu-Val	0,104	74,5
60. Procaterol-HCl + 1,5mg Leu-Val	0,073	63,0
61. Procaterol-HCl + 4,5mg Leu-Val	0,039	53,1
62. Procaterol-HCl + 0,75mg Leu-Fe	0,168	81,9
63. Procaterol-HCl + 0,5mg Leu-Fe	0,22	76,1
64. Procaterol-HCl + 0,5mg Leu-Fe	0,81	79,1

Procaterol-HCl: hidrocloreto de procaterol, Leu-Val: leucil-valina, Leu-Fe: leucil-fenilalanina

Como se mostra na Tabela 6, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação), as quais mostravam um índice de desintegração de 0,039 ou mais, foram facilmente transformadas em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg, sendo possível com isto produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplo 65

5µg de hidrocloreto de procaterol (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) e 1,0mg de valina foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada para injeção, isto foi introduzido num recipiente (diâmetro principal 23mm), e a secagem por congelação foi executada utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 23ml) cheio com a composição seca por congelação não em pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de tal maneira que a abertura da passagem 17 do fluxo de introdução de ar foi de 4,01mm e a abertura da passagem 16 de fluxo de sucção foi de 4,01mm. Isto foi directamente lançado num Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado com um Aerorrespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de medição: regime de respiração: 1L/min, volume de respiração: 0,1L) que é um modelo de pulmão artificial capaz de medir directamente a distribuição por tamanho de partícula das partículas expelidas (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 1m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 17ml/seg sobre o bolo seco por congelação), e

foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas. O diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) de partículas finas foi calculado a partir da distribuição por tamanho de partícula. O índice de desintegração e o diâmetro aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas a partir do inalador são mostradas na Tabela 7 da composição seca por congelação.

<Tabela 7>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio da massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
65. Procaterol-HCl + valina	0,273	1,582 \pm 1,552

Procaterol-HCl: hidrocloreto de procaterol

Como se mostra na Tabela 7, a composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação), que mostrou um índice de desintegração de 0,273, foi facilmente transformada em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar acima mencionado, e além disso o diâmetro médio de partícula foi inferior a 5 microns, e então foi possível produzir uma preparação apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 66 a 70

Insulina (recombinando cristais de insulina humana, fabricada por Biobras, Brasil; actividade relativa: 26,4U/mg) (1mg, 2mg), ou insulina e qualquer dos vários excipientes, mostrados na Tabela 8, foi/foram completado/s até 0,2ml por dissolução em água destilada para injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da

composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, como nos Exemplos 38 a 48, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de tal maneira que a abertura da passagem 17 de fluxo de introdução de ar foi de 1,99mm e a abertura da passagem 16 de fluxo de sucção foi de 1,99mm. Utilizando isto, a fracção (%) de partícula fina foi calculada com um invasor duplo (fabricado por Copley, GB) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 295ml/seg sobre o bolo seco por congelação). O índice de desintegração e a fracção (%) de partícula fina são mostrados na Tabela 8 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 8>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Fracção de partícula fina (%)
66. 1mg insulina	0,159	75,0
67. 1mg insulina + 1,4mg leuquina	0,145	80,7
68. 1mg insulina + 1,0mg valina	0,110	79,4
69. 2mg insulina	0,177	42,4
70. 2mg insulina + 1,4mg leuquina	0,137	65,1

Como pode ver-se na Tabela 8, sem ter em conta se sim ou não estava presente um excipiente, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolos secos por congelação), que apresentaram um índice de desintegração de 0,110 ou mais, foram facilmente transformadas em partículas finas num recipiente pelo impacto de ar acima mencionado, tornando com isto possível

produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 71 a 75

1mg de insulina (recombinando cristais de insulina humana, fabricada por Biobras, Brasil: actividade relativa: 26,4 U/mg) e um de vários excipientes (1,5mg), como se mostra na Tabela 9, foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada para injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (tendo um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, que, como nos Exemplos 1 a 37, foi directamente expelida para um Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado a um Aerorrespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de medida: regime de respiração: 60L/min, volume de respiração: 1L) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação), foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas, e foi calculado o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$).

Além disso, como nos Exemplos 38 a 48, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo de auto-inalação concebido de tal maneira que a abertura da passagem do fluxo de introdução de ar foi de 1,99mm e a abertura da passagem de fluxo de sucção foi de 1,99mm. Utilizando isto, foi calculada a fracção (%) de partícula fina com um invasor duplo (fabricado por Copley, GB) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de 295ml/seg sobre o bolo seco por congelação).

O índice de desintegração, o diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) de partículas finas expelidas do inalador de pó seco do tipo por jacto, e a fracção (%) de partícula fina das partículas finas obtida pelo inalador de pó seco do tipo de auto-inalação são mostradas na Tabela 9 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 9>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio da massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)	Fracção de partícula fina (%)
71. Insulina + isoleuquina	0,124	1,759 \pm 1,425	71,1
72. Insulina + leuquina	0,250	1,954 \pm 1,454	74,1
73. Insulina + valina	0,124	2,007 \pm 1,438	72,1
74. Insulina + fenilalanina	0,204	1,872 \pm 1,477	62,0
75. Insulina + D-mannitol	0,160	2,239 \pm 1,435	61,2

Como se mostra na Tabela 9, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação), que apresentavam um índice de desintegração de 0,124 ou mais, foram

facilmente transformadas em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg ou e um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de 295ml/seg. Além disso, o diâmetro médio de partícula das partículas finas obtidas pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 95m/seg e de um regime de fluxo de ar de 295ml/seg foi inferior a 5 microns, e então foi possível produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplo 76

500.000 IU de interferon- γ (IFN- γ) (fabricado por Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japão, actividade relativa: 10.000.000 IU/mg) e o excipiente mostrados na Tabela 10 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi efectuada utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, como nos Exemplos 1 a 37, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, a expulsão foi levada a cabo directamente para um Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado a um Aerorrespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de medição: regime de respiração: 60L/min, volume

de respiração: 1L) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação), foram calculados a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) das partículas finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 10 para a composição seca por congelação.

<Tabela 10>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio da massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
76. IFN- γ + 1mg Fe + 0,3mg Leu + 0,2mg Arg-HCl	0,336	1,212 \pm 1,384

Fe: Fenilalanina, Leu: leuquina, Arg-HCl: hidrocloreto de arginina

Como pode ser visto na Tabela 10, a composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação), que apresentou um índice de desintegração de 0,336, foi facilmente transformada em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, e além disso o diâmetro médio de partícula foi inferior a 5 microns, e então foi possível produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 77 e 78

10.000.000 IU ou 2.500.000 IU de interferon - γ (IFN- γ) fabricado por Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japão, actividade relativa: 10.000.000 IU/mg) foram completados até

0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi executada utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, como nos Exemplos 1 a 37, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e o lançamento foi levado a cabo directamente para um Aeroavaliador (fabricado por Hamherst Process Instrument, Inc., EUA ajustado a um Aerorrespirador (fabricado por Hamherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de inibição: regime de respiração: 60l/min, volume de respiração: 1L) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação), a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas foi medida, e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) foi calculado. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas do inalador são mostrados na Tabela 11 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 11>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
--------------------------------	-------------------------	--

77. 10.000.000 IU de IFN- γ	0,206	2,355 \pm 1,439
78. 2.5000.000 IU de IFN- γ	0,160	2,244 \pm 1,514

Como se mostra na Tabela 11, apesar de não conterem um excipiente, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolos secos por congelação), que apresentaram um índice de desintegração de 0,160 ou mais, foram facilmente transformadas em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar acima mencionado, e além disso o diâmetro médio de partícula foi menor que 5 microns, e então foi possível produzir uma preparação apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 79 a 83

28 μ g de pUC19 DNA (2686 bp, fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., a seguir referido como 'pUC19 DNA'), que é uma plasmida DNA, e 2,0mg de qualquer dos vários excipientes como mostrados na Tabela 12 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, como nos Exemplos 71 a 78, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 50ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e o lançamento foi levado a cabo

directamente para um Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado com um Aerorrespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de medida: regime de respiração: 60L/min, volume de respiração: 1L) (aplicação de um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 89m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 100ml/seg sobre o bolo seco por congelação), foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas e calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas do inalador são mostrados na Tabela 12 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 12>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
79. pUC19 DNA + isoleuquina	0,103	2,168 \pm 1,586
80. pUC19 DNA + leuquina	0,096	1,603 \pm 1,580
81. pUC19 DNA + valina	0,110	1,789 \pm 1,486
82. pUC19 DNA + fenilalanina	0,149	1,375 \pm 1,545
83. pUC19 DNA + D-mannitol	0,126	1,969 \pm 1,503

Como se mostra na Tabela 12, as composições secas por congelação não em forma de pó (bolos secos por congelação), que apresentaram um índice de desintegração de 0,096 ou mais, foram facilmente transformadas em partículas finas no recipiente pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 89m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 100ml/seg, e

além disso o diâmetro médio de partículas foi inferior a 5 microns, e então foi possível produzir uma preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 84 a 87

100 μ g de um anticorpo anti-interleukina-1 β (anticorpo anti-IL-1 β) (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japão) e 2,0mg de qualquer dos vários excipientes mostrados na Tabela 13 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm e o lançamento foi levado a cabo directamente para o Aeroavaliador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA) ajustado com um Aerorrespirador (fabricado por Amherst Process Instrument, Inc., EUA; condições de medida: regime de respiração: 60L/min, volume de respiração: 1L) (aplicando um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação), foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas expelidas, e calculado o diâmetro (μ m \pm SD) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro (μ m \pm SD) aerodinâmico médio de massa

das partículas finas expelidas do inalador são mostrados na Tabela 13 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 13>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
84. Anti-IL-1 β anticorpo + Ile	0,272	1,668 \pm 1,434
85. Anti-IL-1 β anticorpo + Leu	0,195	1,681 \pm 1,404
86. Anti-IL-1 β anticorpo + Val	0,277	1,890 \pm 1,392
87. Anti-IL-1 β anticorpo + Fe	0,358	1,462 \pm 1,396

Ile: isoleuquina, Leu: leuquina, Val: valina, Fe: Fenilalanina

Cada uma das composições secas por congelação obtidas era uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 13, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que apresentaram um índice de desintegração de 0,195 ou mais, foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformaram-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 88 a 91

100 μg de um anticorpo de anti-interleukina-1 α (anticorpo anti-IL-1 α) (fabricado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japão) e 2,0mg de qualquer dos vários excipientes mostrados na Tabela 14 foram completados até 0,5ml por dissolução em água

destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas, e foi calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas do inalador são mostrados na Tabela 14 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 14>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
88. Anti-IL-1 α anticorpo + Ile	0,253	1,515 \pm 1,433
89. Anti-IL-1 α anticorpo + Leu	0,204	1,787 \pm 1,435
90. Anti-IL-1 α anticorpo + Val	0,257	1,957 \pm 1,393
91. Anti-IL-1 α anticorpo + Fe	0,258	1,707 \pm 1,426

Ile: isoleuquina, Leu: leuquina, Val: valina, Fe:
Fenilalanina

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 14, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que apresentaram um índice de desintegração de 0,204 ou mais, foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 92 a 95

10µg de calcitonina (fabricado por Sigma, EUA) e 2,0mg de qualquer dos vários excipientes da Tabela 15 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem do fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem do fluxo de descarga foi de 1,8mm, e como nos Exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de

fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas, e calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 15 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 15>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
92. Calcitonina + isoleuquina	0,209	1,531 \pm 1,457
93. Calcitonina + leuquina	0,273	1,699 \pm 1434
94. Calcitonina + valina	0,248	1,421 \pm 1,466
95. Calcitonina + fenilalanina	0,150	1,653 \pm 1,408

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa em forma de bolo não em pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 15, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que apresentaram um índice de desintegração de 0,150 ou mais, foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é,

transformando-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 96 a 100

12 μ g de eritropoietina (fabricada por Waco Pure Chemical Industries, Ltd., Japão) e 2,0mg de qualquer dos vários excipientes mostrados na Tabela 16 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 2,0ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas e foi calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas do inalador são mostrados na Tabela 16 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 16>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
96. Eritropoietina + isoleuquina	0,287	1,214 \pm 1,396
97. Eritropoietina + leuquina	0,213	1,833 \pm 1,429
98. Eritropoietina + valina	0,254	1,670 \pm 1,444
99. Eritropoietina + fenilalanina	0,309	1,923 \pm 1,447
100. Eritropoietina + D-mannitol	0,155	1,795 \pm 1,412

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 16, os bolos secos por congelação não em forma de pó que apresentaram um índice de desintegração de 0,155 ou mais foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplo 101

20 μg de factor estimulante de colónia de granulocito (G-CSF) (fabricado por Evermore Bio, China) e 2,5mg de manitol-D foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado

o índice de desintegração da composição seca por congelação tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm e, como nos exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas, e calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 17 para a composição seca por congelação.

<Tabela 17>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
101. G-CSF + D-mannitol	0049	1,795 \pm 1,412

A composição seca por congelação obtida foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 17, o bolo seco por congelação não em forma de pó, que apresentou um índice de desintegração de 0,049, foi desintegrado pelo impacto de ar resultante da velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um

regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa menor que 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 102 a 104

100 μ g de hormona do crescimento (fabricada por Waco Pure Chemical Industries, Ltd., Japão) e qualquer dos vários excipientes da Tabela 18 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Laybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação do tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas e foi calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 18 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 18>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
102. GH + 1,5mg Ile + 0,1mg mannitol + 0,02mg Gli	0,250	1,626 \pm 1,473
103. GH + 1,5mg Val + 0,1mg mannitol + 0,02mg Gli	0,270	1,675 \pm 1,461
104. GH + 1,5mg Fe + 0,1mg mannitol + 0,02mg Gli	0,362	1,286 \pm 1,375

GH: Hormona de crescimento, Ile: isoleuquina, Val: valina, Gli: Glicina, mannitol: D-mannitol, Fe: Fenilalanina

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ver-se na Tabela 18, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que apresentaram um índice de desintegração de 0,250 ou mais, foram desintegrados pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformaram-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 105 a 107

1mg de deoxiribonuclease (Dnase) (fabricado por Sigma, EUA) e 2mg de qualquer dos vários excipientes da Tabela 19 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado

o índice de desintegração da composição seca por congelação tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto de ar (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem de fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, foi aplicado um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas, e foi calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 19 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 19>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
105. Dnase + isoleuquina	0,142	1,737 \pm 1,452
106. Dnase + valina	0,209	2,014 \pm 1,449
107. Dnase + fenilalanina	0,078	2,425 \pm 1,462

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 19, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que

mostraram um índice de desintegração de 0,078 ou mais foram desintegrados pelo impacto de ar resultante da velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa menor que 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplos 108 e 109

10µg de hormona paratiróide (PTH) (fabricada por Sigma, EUA) e 2mg de qualquer dos vários excipientes da Tabela 20 foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm) e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal forma que a abertura da passagem do fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem do fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, foi aplicado um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg sobre o bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a distribuição por tamanho de partícula das partículas finas produzidas e foi calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas

finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 20 para cada uma das composições secas por congelação.

<Tabela 20>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m}\pm\text{SD}$, MMAD)
108. PTH + fenilalanina	0,273	1,090 \pm 1,346
109. PTH + D-mannitol	0,234	1,603 \pm 1,504

Cada uma das composições secas por congelação obtidas foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 20, os bolos secos por congelação não em forma de pó, que apresentaram um índice de desintegração de 0,234 ou mais, foram desintegrados pelo impacto de ar resultante da velocidade de ar de cerca de 35m/seg e do regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa inferior a 5 microns, isto é, transformado-se numa preparação em pó apropriada para administração transpulmonar.

Exemplo 110

100 μg de leuprolida (fabricada por Sigma, EUA) e 2mg de fenilalanina foram completados até 0,5ml por dissolução em água destilada de injeção, isto foi introduzido em recipientes (diâmetro principal 18mm), e a secagem por congelação foi levada a cabo utilizando um dispositivo de secagem por congelação de prateleiras (Lyovac GT-4, fabricado por Leybold). Foi calculado o índice de desintegração da composição seca por congelação tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) obtida. A

seguir, um recipiente (diâmetro principal 18mm) cheio com a composição seca por congelação não em forma de pó obtida foi instalado num inalador de pó seco do tipo por jacto (com um corpo de fole capaz de fornecer uma quantidade de ar de cerca de 20ml) concebido de tal maneira que a abertura da passagem de fluxo de jacto de ar foi de 1,2mm e a abertura da passagem do fluxo de descarga foi de 1,8mm, e, como nos Exemplos 84 a 87, um impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg foi aplicado ao bolo seco por congelação no recipiente, foi medida a

produzidas e calculado o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa. O índice de desintegração e o diâmetro ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$) aerodinâmico médio de massa das partículas finas expelidas pelo inalador são mostrados na Tabela 21 para cada composição seca por congelação.

<Tabela 21>

Composição seca por congelação	Índice de desintegração	Diâmetro aerodinâmico médio de massa ($\mu\text{m} \pm \text{SD}$, MMAD)
110. Leuprolida + Fe	0,358	1,115 \pm 1,350

Fe: felilalanina

A composição seca por congelação obtida foi uma massa tipo bolo não em forma de pó (bolo seco por congelação) no momento da secagem por congelação. Como pode ser visto na Tabela 21, o bolo seco por congelação não em forma de pó que apresentou um índice de desintegração de 0,358 foi desintegrado pelo impacto de ar resultante de uma velocidade de ar de cerca de 35m/seg e de um regime de fluxo de ar de cerca de 40ml/seg, transformando-se em partículas finas de diâmetro aerodinâmico médio de massa

inferior a 5 microns, isto é, transformando-se numa preparação em pó adequada para administração transpulmonar.

Aplicabilidade industrial

De acordo com o sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da presente invenção, uma composição seca por congelação pode ser transformada em partículas finas até um tamanho necessário para distribuição nos pulmões e, além disso, é possível a administração de partículas finas nos pulmões por meio de inalação. Isto é, de acordo com o sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da presente invenção, uma composição seca por congelação que tenha sido preparada numa forma não em pó pode ser transformada em partículas finas no momento da utilização (no momento de administração) e administrada por meio de inalação ao mesmo tempo, e então uma operação especial para transformar a preparação em partículas finas torna-se desnecessária. Em consequência, de acordo com o sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar (sistema de preparação) da presente invenção, não há risco de perda durante o processo de fabrico (desactivação do medicamento ou recolha de perdas através de uma operação de enchimento) ou perda durante o armazenamento (por exemplo, desactivação do medicamento devido a ter estado armazenado numa forma de partícula fina) ou contaminação com impurezas durante o processo de fabrico; uma quantidade fixa desejada pode assim ser administrada com estabilidade. Isto é útil, em particular, com preparações com um ingrediente activo, uma substância farmacologicamente activa, de uma maneira geral, cara, por exemplo, uma proteína ou um péptido.

A proporção de partículas eficazes (fracção de partícula fina) atingida pelo sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar da invenção é de, pelo menos, 10%, e

pode ser aumentada até, pelo menos, 20%, pelo menos, 25%, pelo menos, 30% ou, pelo menos, 35%. A Patente US N°6153224 indica que, com a maior parte dos inaladores de pó seco da técnica anterior, a proporção de ingrediente activo (partículas) a aderir às zonas inferiores dos pulmões é apenas de cerca de 10% da quantidade de ingrediente activo inalado. Também a Publicação do Pedido de Patente Japonesa N°2001-151673 estabelece que a quantidade de uma preparação em pó de inalação que atinge os pulmões (proporção que atinge o pulmão) é, de uma maneira geral, de cerca de 10% do medicamento libertado pela preparação. Portanto, o sistema de inalação de pó seco da invenção é valioso pelo facto de ser capaz de atingir uma proporção mais elevada de partículas eficazes (fracção de partícula fina) do que as preparações de inalação de pó da técnica anterior.

De acordo com a composição seca por congelação e do inalador de pó seco do tipo por jacto da presente invenção, a composição seca por congelação pode ser transformada em partículas finas meramente pelo lançamento de ar no recipiente a partir da passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os meios de alimentação de ar à pressão e aplicando assim um ligeiro impacto de ar à composição seca por congelação. A transformação em partículas finas pode assim ser levada a cabo no momento da utilização com um inalador de pó seco com uma estrutura simples e, além disso, fácil de manusear. Além disso, em virtude do inalador de pó seco ter uma estrutura simples, pode ser produzido com custos de fabrico baixos e então é possível a distribuição em massa.

Além disso, de acordo com o inalador de pó seco do tipo por jacto, ajustando a velocidade de compressão dos meios de alimentação de ar à pressão, tais como, um corpo de fole, a quantidade aspirada de um aerossol (preparação em pó) pode ser ajustada de acordo com a capacidade respiratória do utilizador.

Além disso, utilizando uma única porção em agulha integrada, a operação de perfuração do bujão do recipiente com esta porção em agulha torna-se simples.

Além disso, de acordo com o inalador de pó seco, o tipo de auto-inalação, a composição seca por congelação pode ser transformada num aerossol (transformada em partículas finas) por meio de um impacto de ar gerado pela pressão de inalação do utilizador, e então a transformação em partículas finas e a administração nos pulmões da composição seca por congelação pode ser levada a cabo ao mesmo tempo que a inalação pelo utilizador, e assim pode esperar-se que o medicamento seja administrado numa quantidade estável sem perdas. Além disso, uma operação especial separada para transformação num aerossol (transformação em partículas finas) é desnecessária, e então o manuseamento é fácil. Além disso, como com o tipo por jacto, pela utilização de uma única porção de agulha integrada, a operação de perfuração do bujão elástico do recipiente com a porção em agulha torna-se simples.

De acordo com o inalador de pó seco da presente invenção, pela perfuração do bujão do recipiente com a ponta da porção em agulha que tem a passagem de fluxo de sucção e a passagem de fluxo de introdução de ar, e sendo o ar no recipiente aspirado por sucção pela pressão de inalação do utilizador (doente), o ar pode ser obrigado a circular para o interior do recipiente através da passagem do fluxo de introdução de ar da porção em agulha, aplicando assim um impacto de ar à composição seca por congelação, e a composição seca por congelação que tiver sido transformada em pó pode ser aspirada a partir do recipiente.

Além disso, no caso do inalador de pó seco da presente invenção, divulgado como Forma de Realização 4 em particular, são apresentados os efeitos seguintes.

Quando se experimenta aplicar um impacto de ar efectivo à composição seca por congelação e se aspira do recipiente a composição seca por congelação em forma de pó que foi transformada em partículas finas, as áreas dos cortes transversais da passagem de fluxo de sucção e da passagem de fluxo de introdução de ar devem ser aumentadas, e então o diâmetro da porção em agulha deve ser aumentado.

Contudo, no caso da perfuração da porção em agulha com um diâmetro maior através do bujão, torna-se necessário reter o recipiente firmemente, e nesse estado movimentar o recipiente na direcção da ponta da agulha sem o desviar do eixo da porção em agulha, e empurrar o bujão contra a ponta da agulha com uma grande força.

Como acima descrito, o inalador de pó seco da presente invenção tem assim uma porção de retenção que retém o recipiente, uma porção guia da porção de retenção e uma porção operacional de retenção com um mecanismo e um elemento operacional que faz funcionar a porção de mecanismo. Portanto, fazendo a retenção do recipiente com a porção de retenção, deslocando o recipiente ao longo do eixo da porção em agulha seguindo a porção guia na direcção da ponta da agulha, e fazendo funcionar o elemento operacional, é assim possível fazer perfurar a porção em agulha através do bujão do recipiente utilizando uma força relativamente pequena.

Desta forma, de acordo com o inalador de pó seco da presente invenção, o bujão do recipiente pode ser perfurado pela porção em agulha facilmente e com confiança.

Além disso, se é adoptada uma estrutura em que o invólucro tem uma forma tubular, a porta de sucção forma-se na porção da ponta do invólucro, uma câmara para alojamento do recipiente forma-se no invólucro, a porção em agulha fica no invólucro de

tal maneira que a ponta da agulha fica virada para a câmara de alojamento, uma porta de introdução para introdução de ar exterior que comunica com a passagem de fluxo de introdução de ar da porção em agulha é proporcionada numa parede do invólucro, e a porção de retenção é deslocada para a frente e para trás na direcção axial do invólucro na câmara do invólucro utilizando a porção operacional de retenção, então um inalador de pó seco com a forma de lápis pode ser formado, o qual é fácil de utilizar e convenientemente portátil.

Além disso, a estrutura é feita de tal maneira que o invólucro é formado a partir do corpo principal do invólucro com uma porta de remoção/inserção do recipiente numa posição em que a porção de retenção é retraída, e uma tampa para a porta de remoção/inserção que é ligada ao corpo principal do invólucro por uma articulação, a porção operacional de retenção tem um mecanismo que faz deslocar a porção de retenção para a frente quando a tampa é empurrada para baixo e a porta de remoção/inserção fechada, e faz deslocar a porção de retenção para trás quando a tampa é levantada e a porta de remoção/inserção aberta, e a tampa é utilizada como elemento operacional da porção de mecanismo, então esta porção de mecanismo da porção operacional de retenção pode ser simplificada e também reduzido o custo de fabrico. Além disso, a porta de remoção/inserção do recipiente pode ser fechada ao mesmo tempo que a perfuração do bujão do recipiente com a ponta da agulha, e então a utilização torna-se mais fácil.

Lisboa, 7 de Novembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar, utilizando uma combinação de:

(1) um recipiente com uma composição seca por congelação que contém uma dose única de um ingrediente activo, e tem:

(i) uma forma tipo bolo não em pó,

(ii) um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e

(iii) a propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de $10\mu\text{m}$ ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando recebe um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, $1\text{m}/\text{seg}$ e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, $17\text{ml}/\text{seg}$; e

(2) um dispositivo que compreende meios capazes da aplicação do referido impacto de ar à composição seca por congelação no referido recipiente, e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó que foi transformada em partículas finas,

sendo o índice de desintegração medido por

instilação moderada de $1,0\text{ml}$ de n-hexano pela parede de um recipiente que guarda a composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação),

produção de agitação durante cerca de 10seg a 3000 rpm para obter uma mistura,

colocação da mistura numa célula de UV com um comprimento de passagem óptica de 1mm e uma largura de passagem óptica de 10mm ,

medição imediata da turvação da mistura com um comprimento de onda de medição de 500 nm utilizando um espectrofotômetro,

dividindo a turvação obtida por todo o peso da formulação, e

tomando nota do valor do índice de desintegração obtido.

2. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o recipiente e o dispositivo serem utilizados em combinação no momento da inalação.

3. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o índice de desintegração da composição seca por congelação ser de 0,02 ou mais.

4. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o impacto de ar de (iii) ser gerado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e de um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

5. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o impacto de ar de (iii) ser gerado por ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

6. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição seca por congelação ter a propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de

partícula de 5µm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais quando da recepção de um impacto de ar.

7. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição seca por congelação conter um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

8. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição seca por congelação conter um medicamento de elevado peso molecular como ingrediente activo.

9. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo é:

(i) um inalador de pó seco para administração transpulmonar que é um dispositivo utilizado para se conseguir uma composição seca por congelação guardada não em forma de pó em partículas finas num recipiente, e para administração por inalação das partículas finas resultantes a um utilizador,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de descarga, meios de alimentação de ar à pressão para introduzirem ar na passagem de fluxo de jacto de ar da referida porção em agulha, e uma porta de inalação que comunica com a passagem de fluxo de descarga da referida porção em agulha,

e caracterizado por ser constituído de tal maneira que um bujão que veda o referido recipiente ser perfurado pelas referidas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o

interior do referido recipiente e ser lançado ar no recipiente através da passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os referidos meios de alimentação de ar à pressão, pulverizando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto do ar lançado, e descarregando as partículas finas obtidas desde a porta de inalação através da passagem de fluxo de descarga; ou

(ii) um inalador de pó seco para administração transpulmonar que é um dispositivo utilizado para transformar em partículas finas uma composição seca por congelação guardada não em forma de pó num recipiente e administrar as partículas finas resultantes por inalação a um utilizador

que compreende uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de introdução de ar e uma porta de inalação que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção,

e caracterizado por ser constituído de tal maneira que num estado em que o bupão veda o referido recipiente foi perfurado pelas referidas porções em agulha por meio da pressão de inalação do utilizador, o ar no referido recipiente é inalado a partir da referida porta de inalação, e ao mesmo tempo o ar exterior circula para o interior do recipiente, a uma pressão negativa, através da referida passagem de fluxo de introdução de ar, e, como resultado, a referida composição seca por congelação é pulverizada em partículas finas pelo impacto de ar que entra no recipiente, e as partículas finas obtidas são descarregadas a partir da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de sucção.

10. Sistema de inalação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 1, que utiliza uma combinação de:

(1) um recipiente que guarda uma composição seca por congelação que contém uma única dose de ingrediente activo, e tem:

(i) uma forma de bolo não em pó,

(ii) um índice de desintegração na faixa dos 0,015 a 1,5, e

(iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 μm ou menos ou uma fracção de 10% ou mais de partícula fina quando da recepção de um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300 m/seg e um regime de fluxo de ar numa faixa de 17ml a 15L/seg; e

(3) um dispositivo que compreende meios capazes da aplicação do referido impacto de ar à composição seca por congelação do referido recipiente, e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó que tenha sido transformada em partículas finas.

11. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar, sendo o método levado a cabo utilizando um inalador de pó seco para administração transpulmonar capaz de aplicar um impacto de ar a uma composição seca por congelação que está guardada não em forma de pó num recipiente,

compreendendo o método o passo de introdução de ar no recipiente para aplicar à composição seca por congelação um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg

e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg utilizando um dispositivo capaz de aplicar o referido impacto de ar à composição seca por congelação no recipiente, transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 μm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais;

contendo a composição seca por congelação uma única dose de um ingrediente activo e tendo:

(i) uma forma tipo bolo não em pó,

(ii) um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e

(iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 μm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção do impacto de ar,

sendo o índice de desintegração medido pela instilação moderada de 1,0ml de n-hexano pela parede de um recipiente que guarda a composição seca por congelação não em pó (bolo seco por congelação),

provocando agitação durante cerca de 10 segundos a 3000 rpm para obter uma mistura,

colocando a mistura numa célula de UV com um comprimento de passagem óptica de 1mm e uma passagem óptica com largura de 10mm,

medindo imediatamente a turvação da mistura a um comprimento de onda de medida de 500nm utilizando um espectrofotómetro, dividindo a turvação obtida pelo peso total da formulação, e

tomando nota do valor obtido como índice de desintegração.

12. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por as partículas finas preparadas terem um diâmetro médio de partícula de 5 μm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais.

13. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o índice de desintegração da composição seca por congelação ser de 0,02 ou mais.

14. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a composição seca por congelação conter um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

15. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a composição seca por congelação conter um medicamento de elevado peso molecular como ingrediente activo.

16. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, levado a cabo pela utilização de um dispositivo com meios capazes de aplicar um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg sobre a composição seca por congelação no recipiente e pela introdução de ar com um impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

17. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, levado a cabo pela utilização de um dispositivo com meios capazes de aplicar um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos 20ml/seg à composição seca por congelação no recipiente, e pela introdução de ar com um impacto de ar no recipiente que guarda a composição seca por congelação.

18. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por transformar a composição seca por congelação em partículas finas utilizando um inalador de pó seco do tipo (A) ou do tipo (B) como dispositivo:

(A) um inalador de pó seco para administração transpulmonar utilizado para transformar uma composição seca por congelação, que tenha sido guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas por um impacto de ar e pela administração por inalação das partículas finas resultantes a um utilizador,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de descarga, meios de alimentação de ar à pressão para introdução de ar na passagem de fluxo de jacto de ar da referida porção em agulha, e uma porta de inalação que comunica com a passagem de fluxo de descarga da referida porção em agulha,

e sendo constituído de tal maneira que um bujão que veda o referido recipiente é perfurado pelas referidas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o interior do referido recipiente, sendo o ar lançado para o interior do referido

recipiente através da referida passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os referidos meios de alimentação de ar à pressão, transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto do ar lançado, e descarregando as partículas finas da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de descarga, ou

(B) um inalador de pó seco para administração transpulmonar utilizado para transformar a composição seca por congelação que foi guardada não em forma de pó num recipiente em partículas finas por um impacto de ar, e a administração por inalação das partículas finas resultantes a um utilizador,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de introdução de ar, uma porta de inalação que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção,

e sendo constituída de tal maneira que num estado em que um bujão que veda o referido recipiente tenha sido perfurado pelas referidas porções em agulha, através da pressão de inalação do utilizador, o ar do referido recipiente é inalado da porta de inalação, e, ao mesmo tempo, o ar exterior circula para o referido recipiente, que está agora a uma pressão negativa, por meio da passagem de fluxo de introdução de ar, e, como resultado, a referida composição seca por congelação é pulverizada em partículas finas pelo impacto de ar que circula no seu interior, e as partículas finas obtidas são descarregadas da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de sucção.

19. Método de fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 11, compreendendo o passo de introdução de ar num recipiente

para aplicar a uma composição seca por congelação um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar na faixa de 17ml a 15L/seg utilizando um dispositivo capaz de aplicar o referido impacto de ar à composição seca por congelação do recipiente, transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10µm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais;

contendo a referida composição seca por congelação uma dose única de um ingrediente activo e tendo:

- (i) uma forma tipo bolo não em pó,
- (ii) um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e
- (iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10µm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção do impacto de ar.

20. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar por inalação,

tendo a composição seca por congelação:

- (i) uma forma tipo bolo não em pó
- (ii) um índice de desintegração de 0,015 ou mais, e
- (iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10µm ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção de um impacto de ar com uma velocidade de ar de,

pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg,

e sendo utilizada para transformar em partículas finas com o referido diâmetro médio de partícula fina ou com a referida fracção de partícula fina no momento de administração,

sendo o índice de desintegração medido por

instilação moderada de 1,0ml de n-hexano pela parede de um recipiente que guarda a composição seca por congelação não em forma de pó (bolo seco por congelação),

provocando agitação durante 10 segundos a 3000 rpm para obter uma mistura,

colocando a mistura numa célula UV de comprimento de passagem óptica de 1mm e largura de passagem óptica de 10mm,

medindo imediatamente a turvação da mistura a um comprimento de onda de medida de 500nm utilizando um espectrofotómetro,

dividindo a turvação obtida pelo peso total da formulação, e

tomando nota do valor obtido como índice de desintegração.

21. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por o índice de desintegração da composição seca por congelação ser de 0,02 ou mais.

22. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de $10\mu\text{m}$ ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 2m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 17ml/seg.

23. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de $10\mu\text{m}$ ou menos ou uma fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção de um impacto de ar com uma velocidade de ar de, pelo menos, 1m/seg e um regime de fluxo de ar de, pelo menos, 20ml/seg.

24. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de $5\mu\text{m}$ ou menos ou uma fracção de partícula fina de 20% ou mais quando da recepção de um impacto de ar.

25. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação conter um medicamento sintético de baixo peso molecular como ingrediente activo.

26. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração tranpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação conter um medicamento de elevado peso molecular como ingrediente activo.

27. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a composição seca por congelação ser guardada num recipiente e por as partículas finas serem preparadas pela utilização de um dispositivo que compreende meios para aplicação de um impacto de ar pré-estabelecido à preparação seca por congelação guardada no recipiente e meios para descarga das partículas finas do recipiente resultantes e meios para descarga da composição seca por congelação em forma de pó de partículas finas resultantes para fora do recipiente.

28. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 27, utilizando um inalador de pó seco de (A) ou de (B) como dispositivo:

(A) inalador de pó seco para administração transpulmonar utilizado para transformação de uma composição seca por congelação guardada num recipiente não em forma de pó em partículas finas por um impacto de ar, e administração por inalação das partículas finas resultantes a um utilizador,

compreendendo uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de jacto de ar, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de descarga, meios para alimentação de ar à pressão para introdução de ar na passagem de fluxo de jacto de ar da referida porção em agulha e uma porta de inalação que

comunica com a referida passagem de fluxo de descarga da referida porção em agulha,

e sendo constituído de tal maneira que o bujão que veda o referido recipiente é perfurado pelas porções em agulha, comunicando assim a passagem de fluxo de jacto de ar e a passagem de fluxo de descarga com o interior do referido recipiente, e ar é introduzido no referido recipiente através da referida passagem de fluxo de jacto de ar utilizando os referidos meios de alimentação de ar à pressão, transformando assim a referida composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto do ar expelido, e descarregando as partículas finas da porta de inalação através da passagem de fluxo de descarga, ou

(B) um inalador de pó seco para administração transpulmonar utilizado para transformar uma composição seca por congelação, guardada não em forma de pó num recipiente, em partículas finas por um impacto de ar, administrando por inalação as partículas finas resultantes a um utilizador,

compreendendo a porção em agulha uma passagem de fluxo de sucção, uma porção em agulha com uma passagem de fluxo de introdução de ar e uma porta de inalação que comunica com a referida passagem de fluxo de sucção,

e sendo constituída de tal maneira que, num estado em que um bujão que veda o referido recipiente foi perfurado pelas referidas porções em agulha por meio da pressão de inalação do utilizador, o ar no referido recipiente é inalado da referida porta de inalação, e, ao mesmo tempo, o ar exterior circula para o interior do referido recipiente, que está agora a uma pressão negativa, através da referida passagem de fluxo de introdução de ar, e, como resultado, a referida composição seca por congelação é pulverizada em partículas

finas pelo impacto de ar circulando nela, e as partículas finas obtidas são descarregadas da porta de inalação através da referida passagem de fluxo de sucção.

29. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar de acordo com a reivindicação 20, utilizando uma composição seca por congelação com

(i) uma forma tipo bolo não em pó,

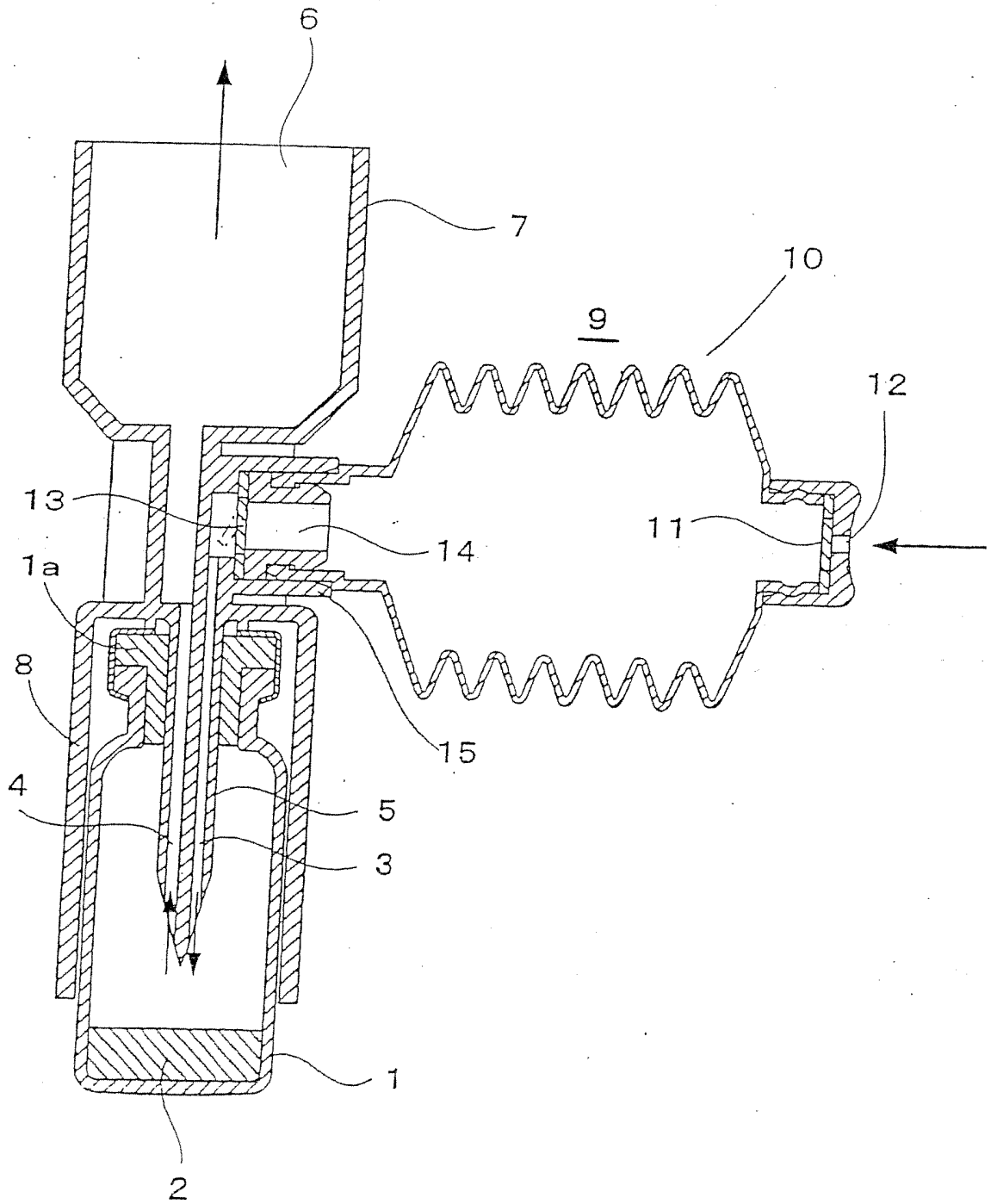
(ii) um índice de desintegração na faixa de 0,015 a 1,5, e

(iii) uma propriedade de se transformar em partículas finas com um diâmetro médio de partícula de 10 μ m ou menos ou numa fracção de partícula fina de 10% ou mais quando da recepção de um impacto de ar com uma velocidade de ar na faixa de 1 a 300m/seg e um regime de fluxo de ar numa faixa de 17 ml a 15L/seg.

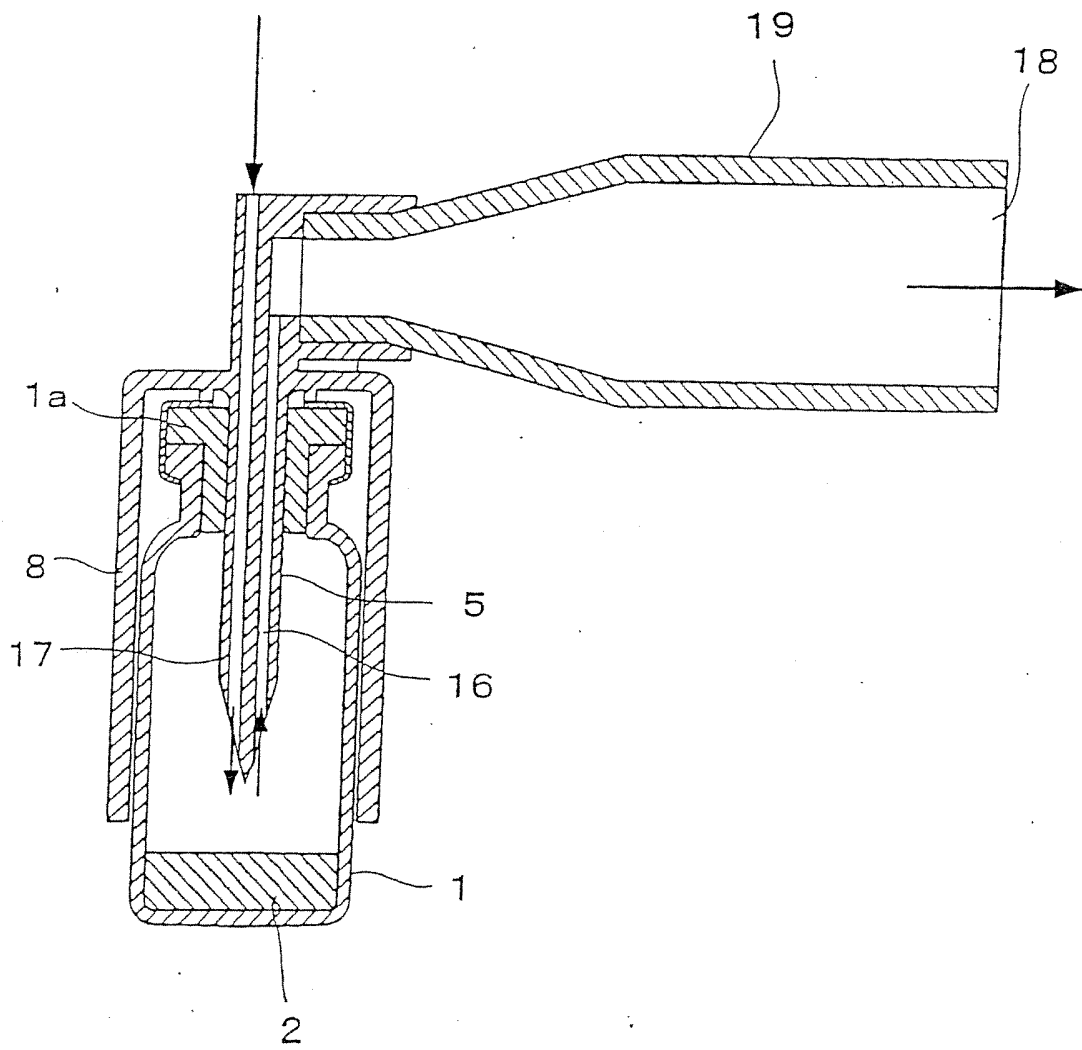
30. Utilização de uma composição seca por congelação para fabrico de uma preparação de pó seco para administração transpulmonar por inalação de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por a preparação de pó seco para administração transpulmonar ser fabricada utilizando um inalador de pó seco para administração transpulmonar capaz de aplicar um impacto de ar a uma composição seca por congelação que está guardada não em forma de pó num recipiente, transformando assim a composição seca por congelação em partículas finas pelo impacto de ar, e administrando por inalação as partículas finas resultantes a um utilizador.

Lisboa, 7 de Novembro de 2006

1/16
FIG. 1



2/16
FIG. 2



3/16
FIG. 3

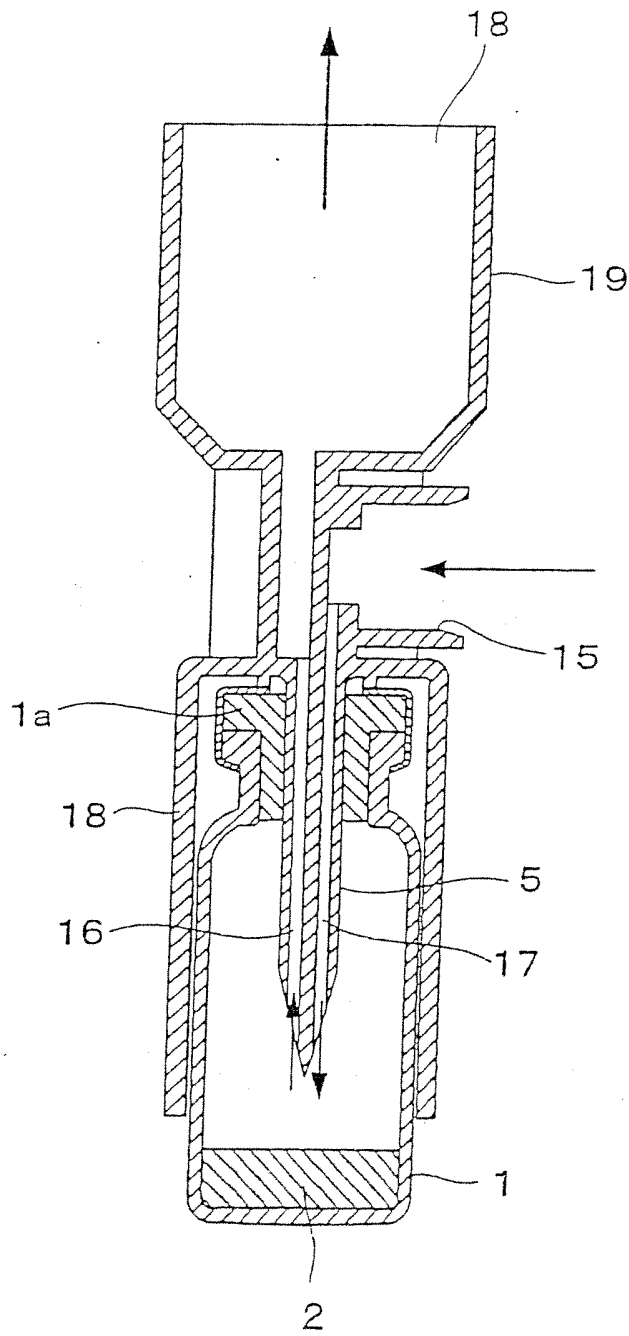


FIG. 4

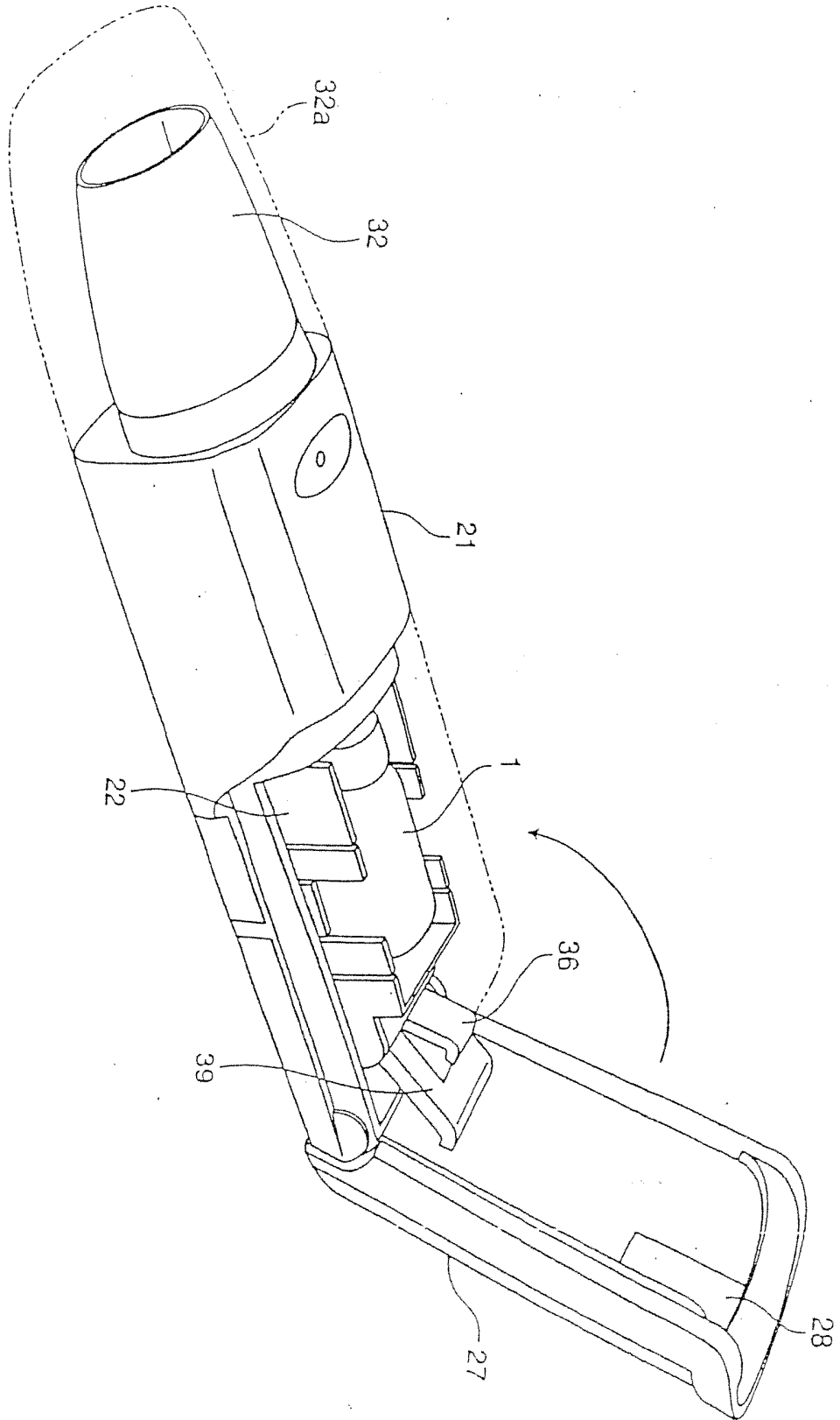
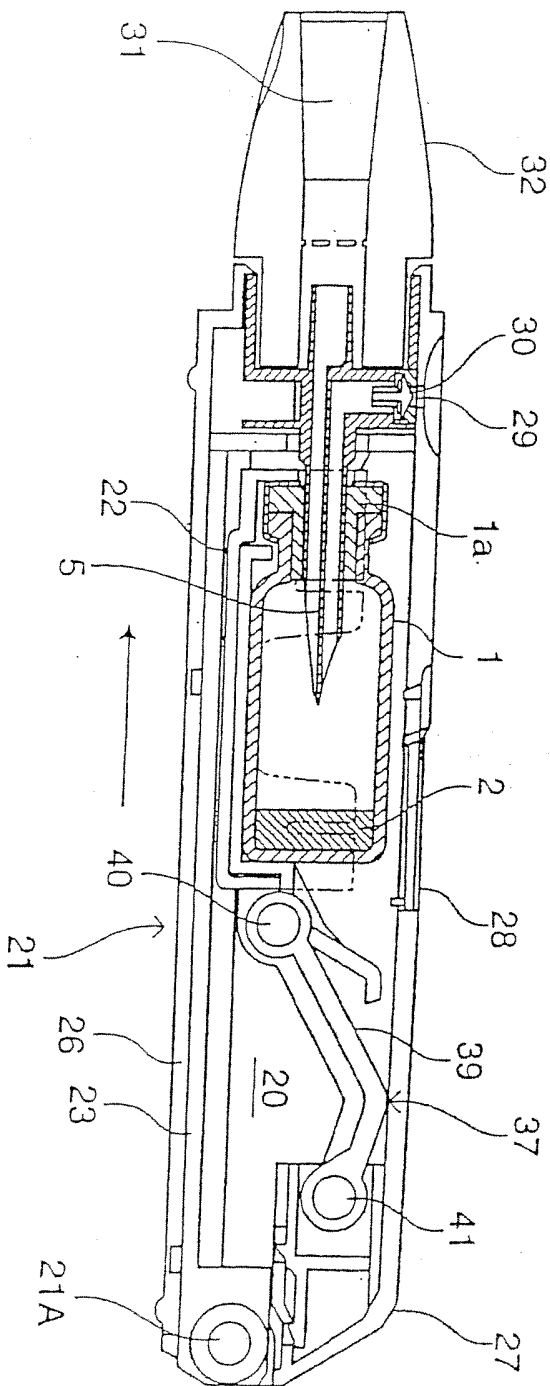
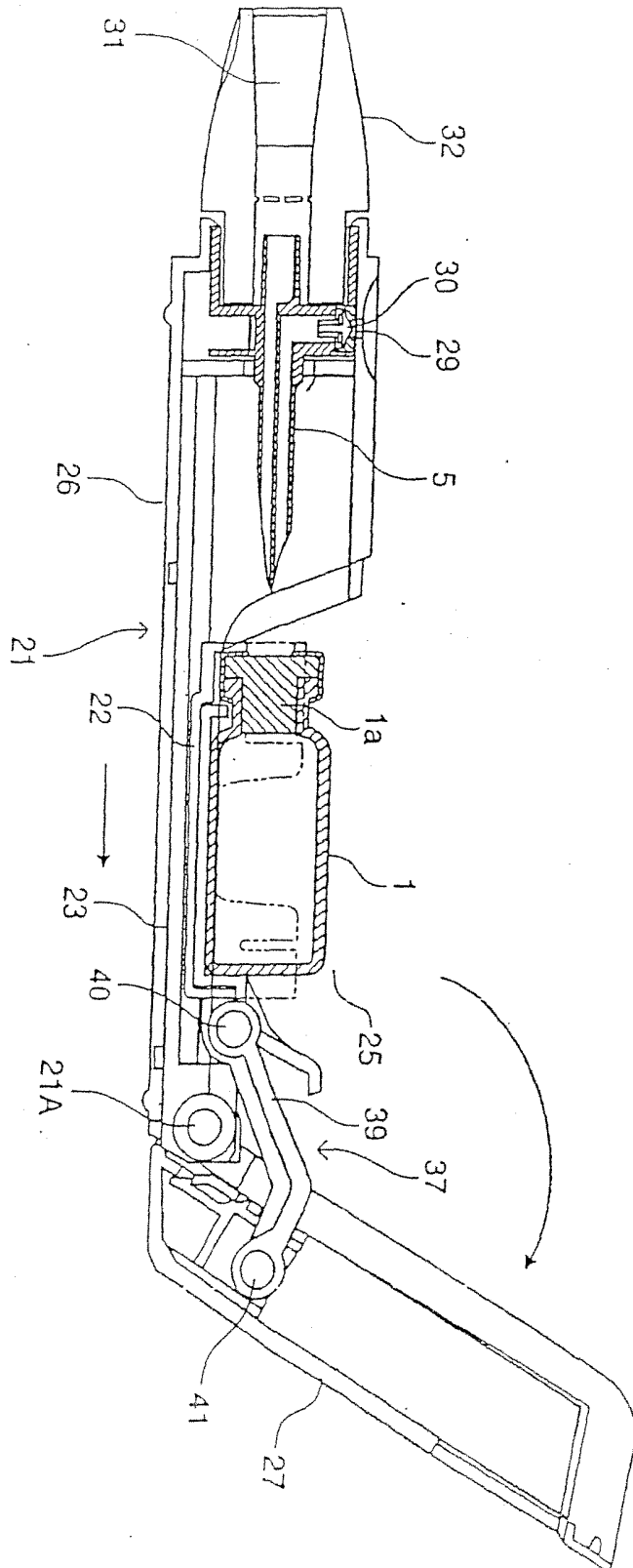


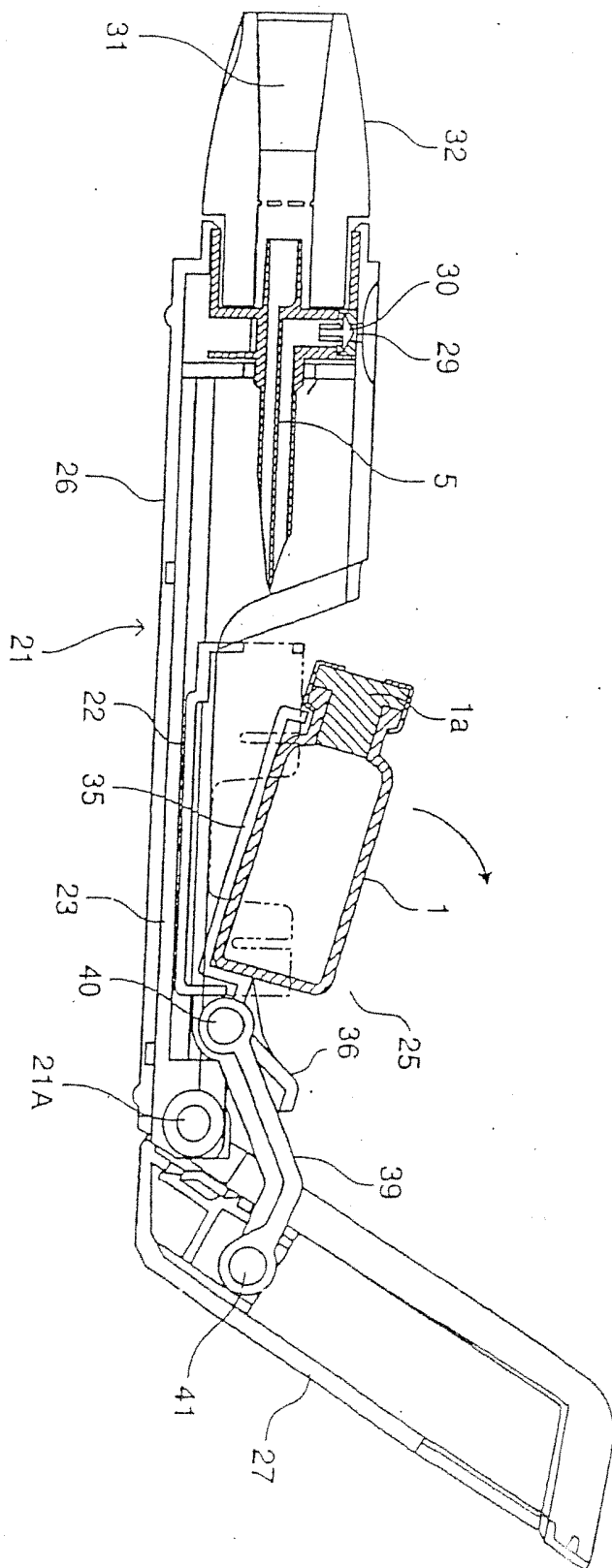
FIG. 8



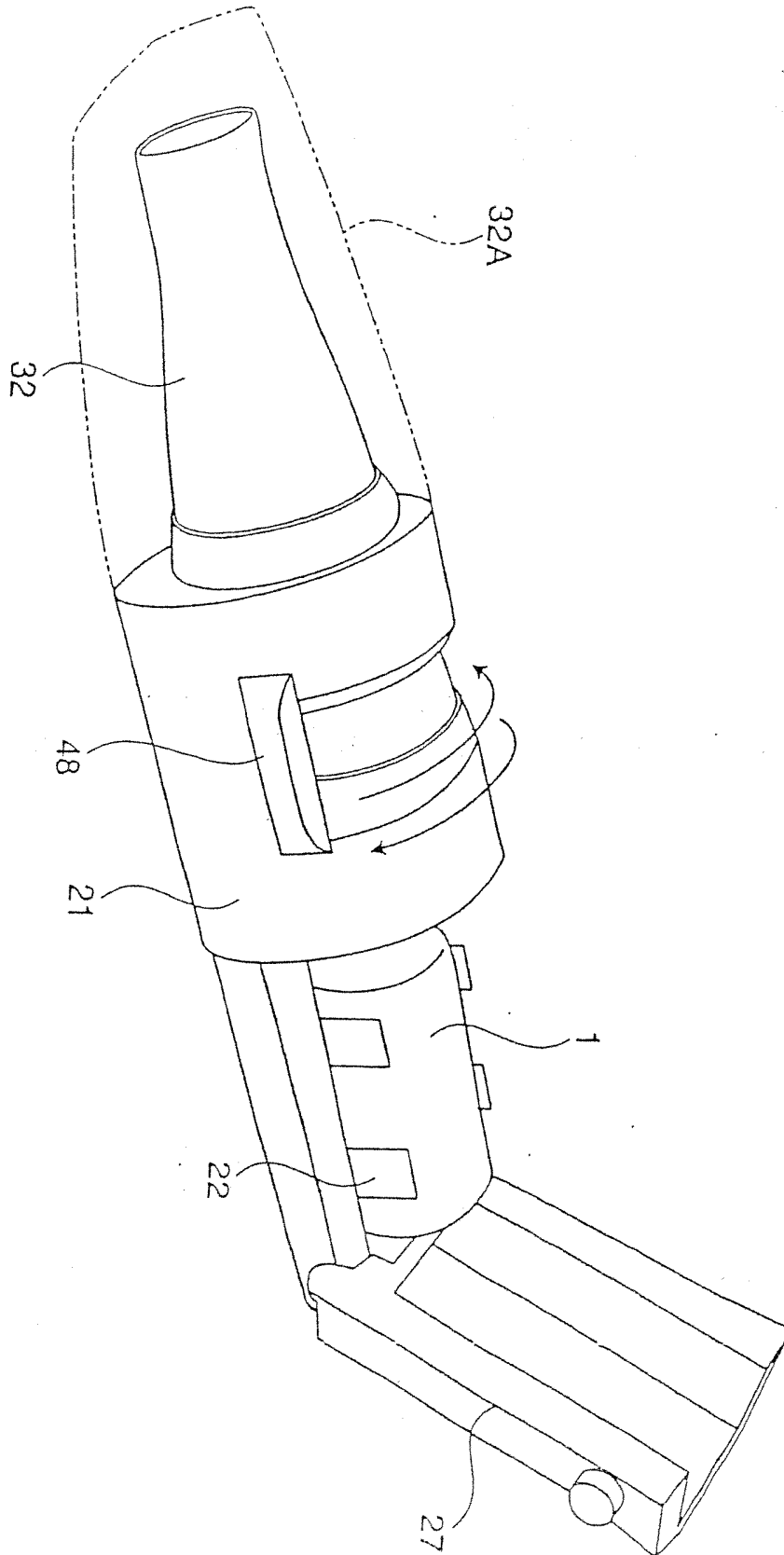
9/16
FIG. 9



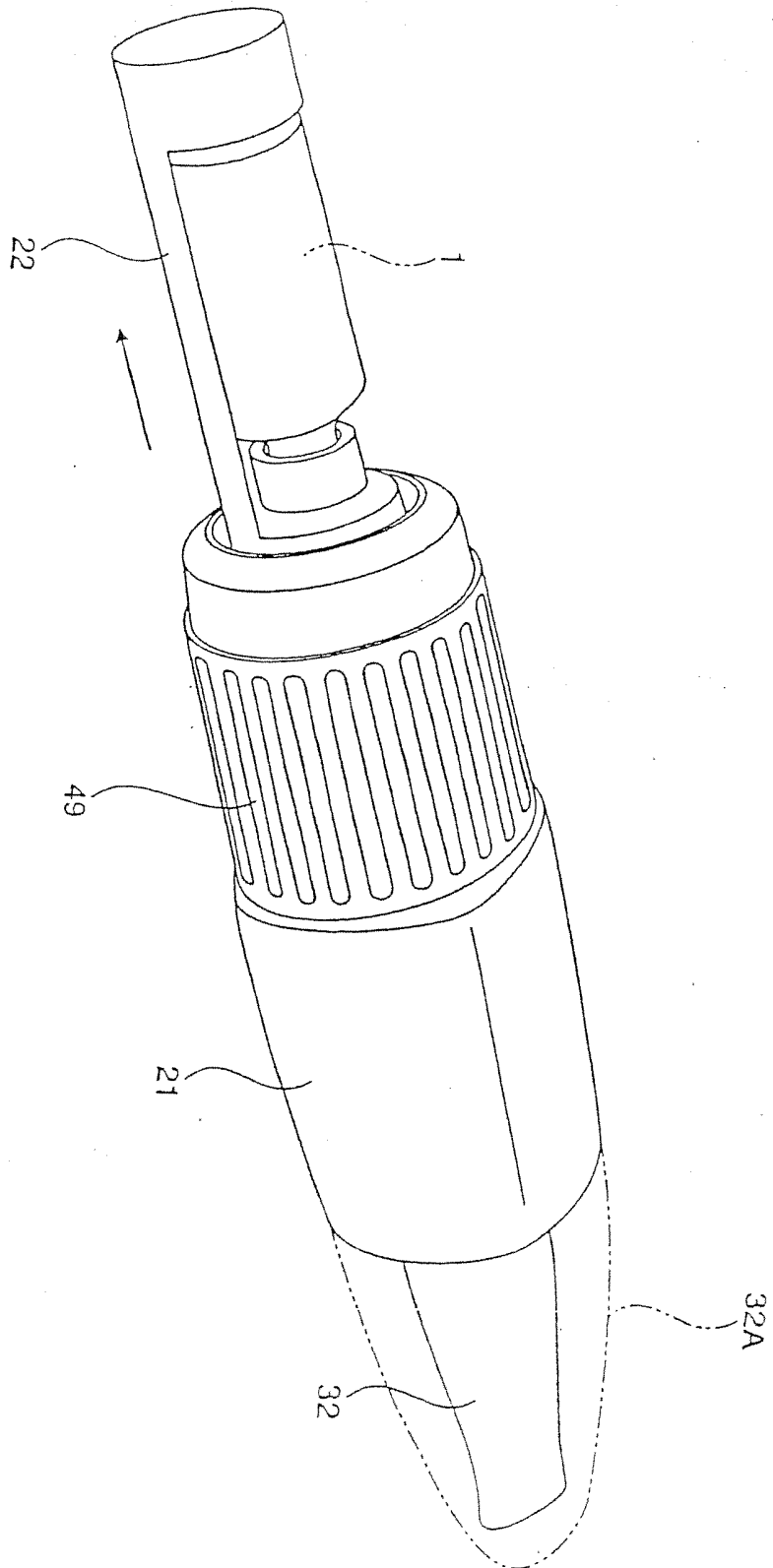
10/16
FIG. 10



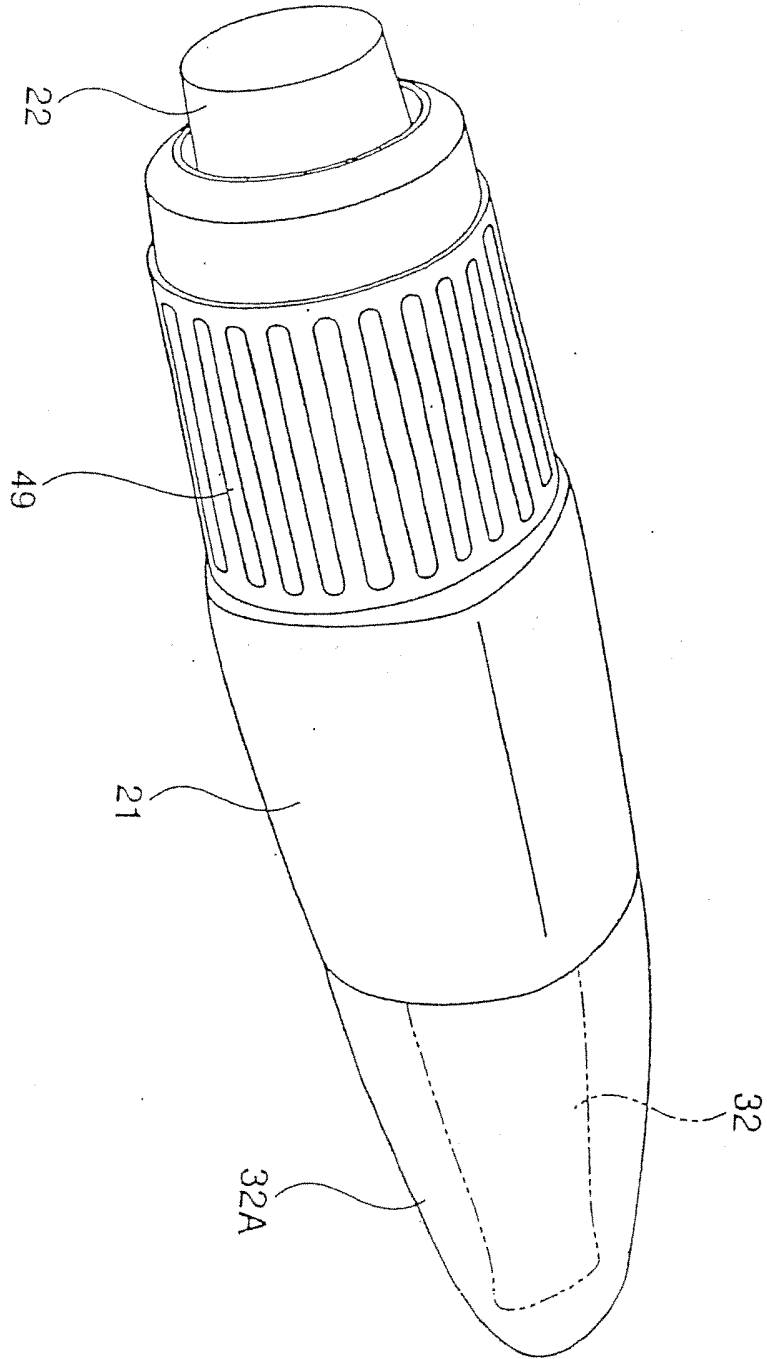
11/16
FIG. 11



12/16
FIG. 12



13/16
FIG. 13



14/16
FIG. 14

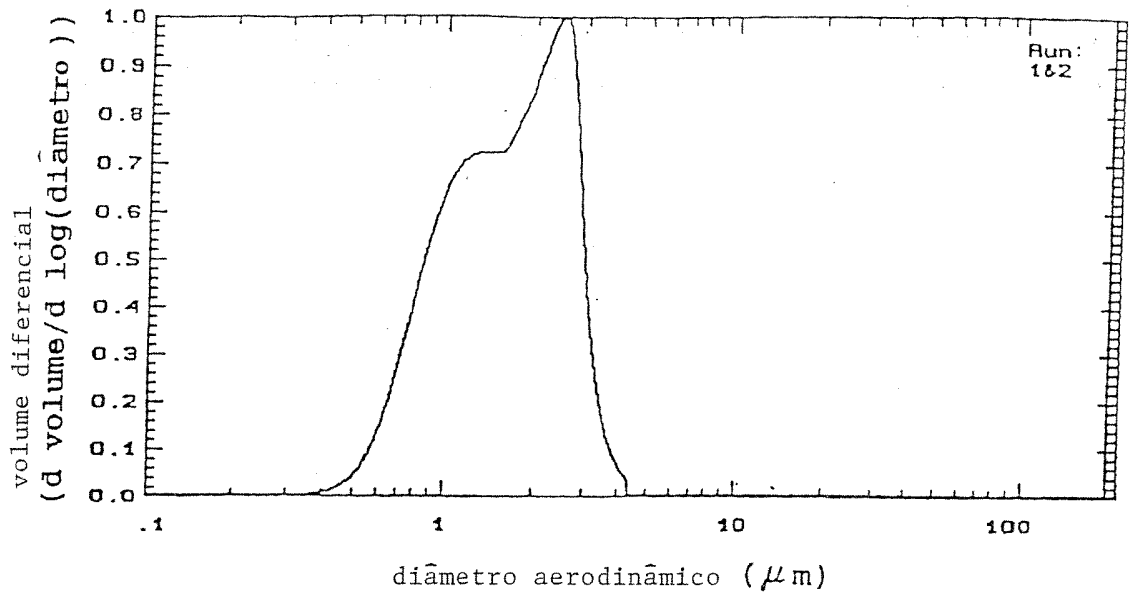
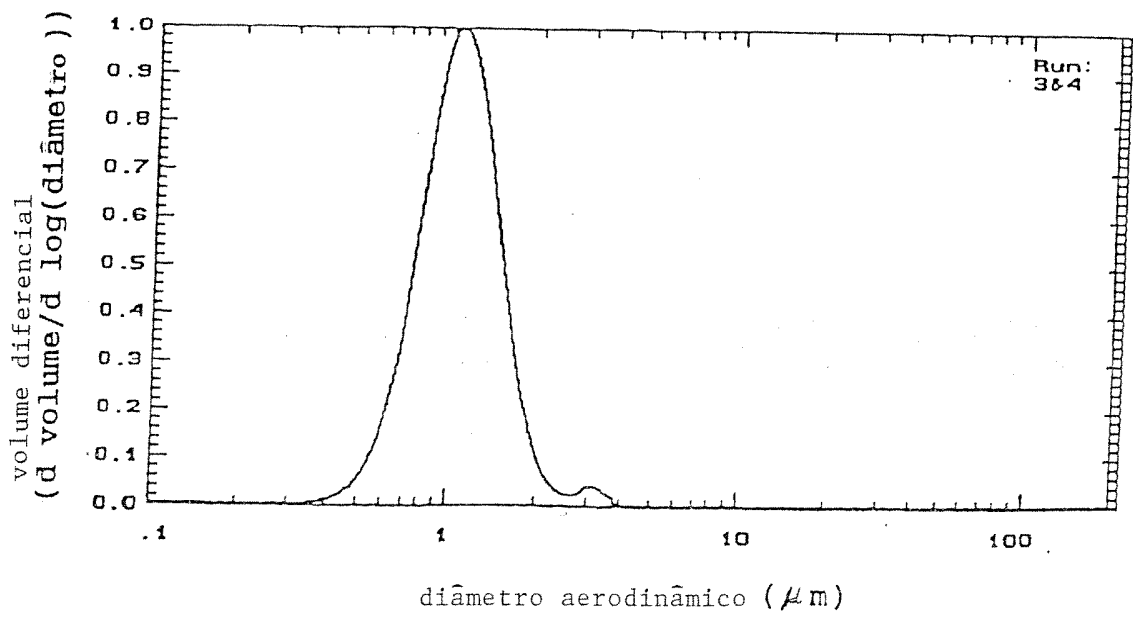


FIG. 15



15/16

FIG. 16

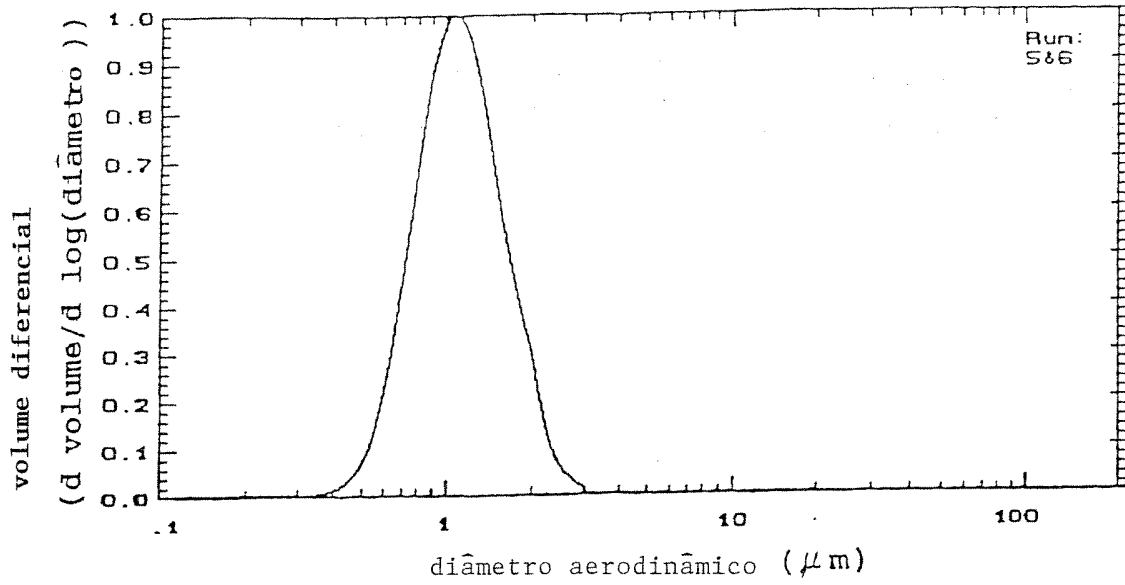
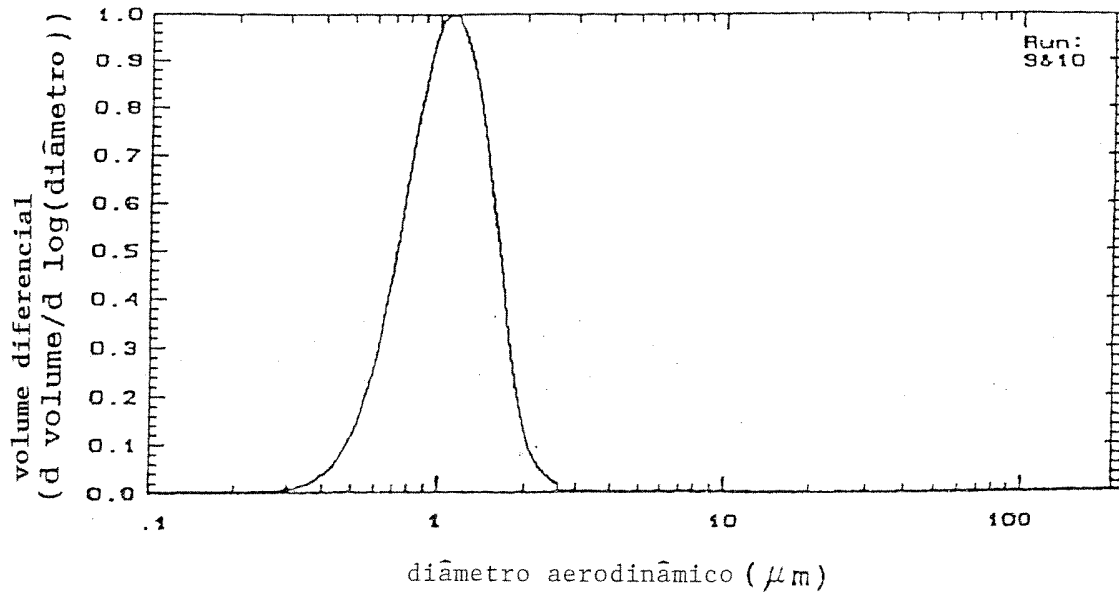


FIG. 17



16/16
FIG. 18

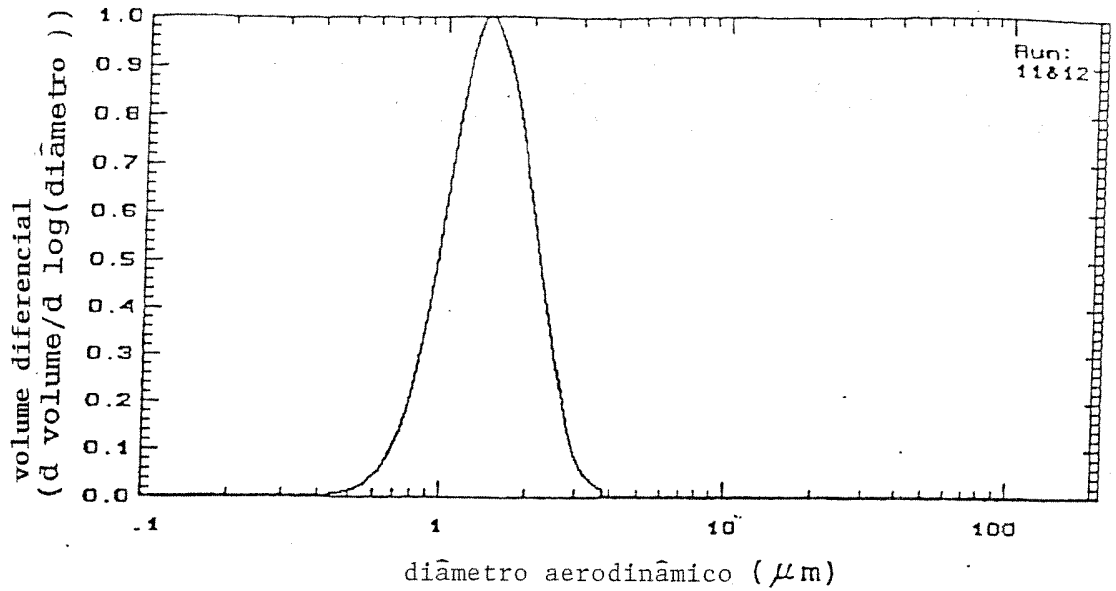


FIG. 19

