

(11) *Número de Publicação:* **PT 682528 E**

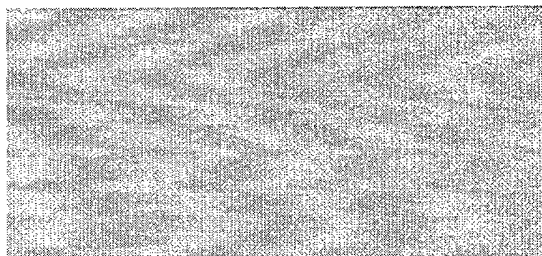
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K039/39 A A61K009/107 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.02.14	(73) Titular(es): LYFJATHROUN H.F. BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH GEIRSGATA 9 107 REYKJAVIK IS
(30) Prioridade: 1993.02.15 DK 17093	STATENS SERUMINSTITUT ARTILLERIVEJ 5 DK-2300 COPENHAGEN S DK
(43) Data de publicação do pedido: 1995.11.22	(72) Inventor(es): SVEINBJORN GIZURARSON IS IVER HERON DK
(45) Data e BPI da concessão: 2000.08.02	(74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: UMA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE ANTIGÉNIOS E/OU VACINAS A MAMÍFEROS VIA UMA MEMBRANA MUCOSA

(57) Resumo:





DESCRIÇÃO

"UMA PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE ANTIGÉNIOS E/OU VACINAS A MAMÍFEROS VIA UMA MEMBRANA MUCOSA"

A presente invenção relaciona-se com novas preparações farmacêuticas para administração tópica de antigénios e/ou vacinas a mamíferos, incluindo humanos, via uma membrana da mucosa.

A administração parentérica (intramuscular e subcutânea) de anti-génios e/ou vacinas é normalmente considerada a via de administração mais conveniente. Contudo, a administração através de injeção apresenta um conjunto de desvantagens. Assim, requer o uso de seringas esterilizadas e pode causar dor e irritação, particularmente no caso de injeções repetidas, incluindo o risco de infecção. Mais significativamente, no caso de injeções intramusculares há também o risco de a infecção ser fracamente tolerada. É provável que ocorra um endurecimento (espessamento dos tecidos), hemorragia (derrame de sangue) e/ou necrose (morte local de tecidos) no sítio de injeção. Por outro lado, uma injeção não pode ser administrada satisfatoriamente por pessoas não treinadas.

A administração de vírus, bactérias ou parasitas atenuados foi tentada por via intranasal bem como através de outras superfícies mucosas. O estabelecimento de uma resposta imunitária por tais antigénios através de superfícies de mucosa não pode ser considerada inesperada em tais casos, porque os patogénios vivos modificados da vacina estão a seguir a via natural de infecção das estirpes selvagens do patogénio criando imunidade através de uma



infecção sub-clínica. A utilização de patógeno vivo modificado para efectuar a imunização envolve um certo risco, contudo, porque os antígenos mais purificados são imunogénios muito fracos e por isso requer formulações e adjuvantes eficazes para produzir uma resposta imunológica clinicamente protectora.

A administração através de mucosa é actualmente objecto de um interesse especial, na tentativa de estimular anticorpos produzidos localmente (anticorpos IgA secretores) e também para evitar os inconvenientes causados pela intervenção directa no organismo relacionadas com a administração parentérica. Adicionalmente, esta via de administração pode convenientemente ser usada como uma alternativa à injeção parentérica, uma vez que pode bem ser realizada por uma pessoa não treinada. Além disso, com rianças pequenas será evitada a irritação psicológica durante a injeção (vacinação).

De modo a constituir uma alternativa atractiva à administração parentérica, a administração intranasal deveria ser capaz de estimular os factores humorais e celulares tanto sistemicamente (principalmente do isotipo IgG= como na ssuperfícies da mucosa através da qual a maioria dos patógenos entram no hospedeiro com produção local de anticorpos do isotipo IgA (IgA_s) secretores. Várias vacinas orais demonstraram que induzem respostas IgA_s apropriadas em secreções remotas incluindo saliva, fluido lacrimal, e fluidos obtidos de lavagens nasal e gastrintestinais. Tais vacinas administradas intranasalmente e/ou antígenos podem não causar qualquer dor ou irritação considerável no paciente nem qulaquer dano irreversível ou irritação das superfícies das mucosas.

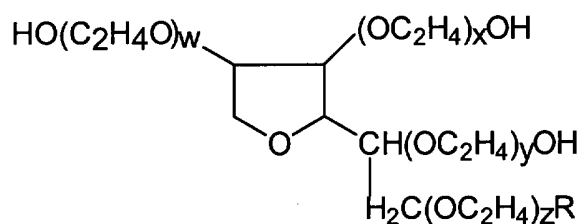
Na administração nasal, o antígeno e/ou vacina deve ser aplicado na mucosa em tal condição que seja capaz de penetrar ou de ser absorvido através da mucosa. De modo a penetrar no muco, o veículo deve ser biocompatível com o muco e consequentemente apresentar um certo grau de hidrofília.



As vacinas e/ou antigénios não estão preparadas para ser administradas na forma pura. É necessário misturar com outros componentes para obter uma preparação que esteja pronta a ser usada. Dependendo das propriedades químicas do antigénio e/ou vacina será necessário ter em conta várias considerações a estabelecer antes de pode ser produzida uma preparação farmacêutica para humanos ou animais.

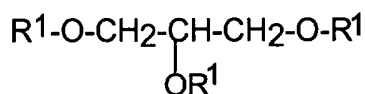
Foi agora observado surpreendentemente que a administração tópica de antigénios e/ou vacinas a mamíferos via membranas mucosas pode ser conseguida de uma maneira significativamente melhorada através da utilização de um novo tipo de formulação, consistindo a dita numa preparação compreendendo um adjuvante que consiste numa combinação de:

- a) monoésteres de polioxietileno-sorbitano de fórmula geral



em que R é seleccionado entre laurato, palmitato, estearato e oleato, e onde a soma de w, x, y e z é 4, 5 ou 20; e

- b) glicéridos de ácido cáprico/caprílico de fórmula geral





em que cada R¹ independentemente é H ou um grupo acilo C8-C10 contendo uma mistura de mono-, di- e tri-glicéridos, sendo as quantidades de monoésteres de polioxietileno-sorbitano e de glicéridos de ácido cáprico/caprílico as necessárias para profuzir efeito adjuvante com a condição de a preparação farmacêutica não seja uma microemulsão de a/o convertível contendo uma mistura tensoactiva que compreende monoésteres de polioxietilenossorbitano e glicéridos de ácido caprílico/cáprico.

Incorporações preferidas são as reivindicadas nas Reivindicações 2-13.

A invenção também se refere ao uso de tais preparações farmacêuticas com a condição de se destinar à preparação de uma vacina para administração nasal, tal como reivindicado na reivindicação 14.

A membrana epitelial nasal consiste de praticamente uma camada única de células epiteliais (epitélio pseudoestratificado) e é por isso ainda mais adequado para administração de antígeno e/ou vacina que outras superfícies mucosas tendo camadas epiteliais escamosas tal como a boca, vagina, etc. Estas superfícies, contudo, são também bem adequadas para a administração de antígeno e/ou vacina com a preparação farmacêutica de acordo com a invenção. A rede extensa de capilares sanguíneos sob a mucosa nasal é- em conjunto com a alta densidade de células T e B- particularmente adequada para fornecer um reconhecimento rápido do antígeno e/ou vacina, o qual pode também fornecer uma resposta imunológica rápida.

Para composições líquidas é essencial que a quantidade eficaz do antígeno e/ou da vacina possa ser administrada num volume de pelo menos 300 μ L para indivíduos humanos. Um volume maior pode ser desagradável para o



paciente e drenará evidentemente na posição anterior através das narinas ou na posição posterior em direcção à faringe. O resultado é que uma parte de antigénio e/ou da vacina é perdida do sítio de absorção.

O volume é preferencialmente desde cerca de 20 μL a cerca de 125 μL e administrado preferencialmente em ambas as narinas.

Foi desenvolvida uma variedade de sistemas veículos para a libertação de antigénios e/ou vacinas. A literatura até à data sugere que a retoma de antigénios e/ou vacinas da mucosa nasal é frequentemente tornada possível através da incorporação de um sistema veículo especial na formulação, através da adição de uma certa quantidade de agentes estimulantes de absorção ou de uma certa quantidade de adjuvantes.

Muito tem sido escrito no que respeita ao uso potencial de vários veículos como sistema de libertação controlada para administração intranasal. Em tais sistemas veículos, o medicamento é rapidamente absorvido na corrente sanguínea. Um dos problemas encontrados no uso de tais sistemas veículos é que o antigénio e/ou a vacina é absorvida e degradada sem reconhecimento e, consequentemente, sem estimulação de uma resposta imunológica. A preparação de acordo com a invenção descreve um sistema de libertação de vacina/antigénio que fornece uma resposta imunológica transparente apesar do curto tempo de contacto dentro da cavidade nasal.

Não foi nunca sugerido na arte prévia um aumento possível da resposta imunológica após administração de uma combinação de monoésteres de polioxietileno-sorbitano e glicéridos de ácido caprílico/cáprico juntamente com um antigénio ou uma vacina na mucosa.



A patente dos EUA Nº. 4,610, 868 descreve uma matriz lipídica como veículo para administração parentérica de fármacos. Este sistema requer uma matriz lipídica veículo compreendendo um composto hidrofóbico, um composto anfipático e um agente bioactivo com uma estrutura globular com um diâmetro entre 500 e 100 000 nm. Aqui o composto hidrofóbico pode compreender uma mistura de glicéridos e o composto anfipático pode compreender um esfingolípido. Além disso, esta formulação pode ser administrada na área nasal. Contudo, este sistema não é aceitável como formulação nasal, devido à eliminação rápida dentro do nariz e da estrutura globular grande. Por esta razão, este sistema será transferido para o estômago pelos cílios antes de o agente bioactivo ser libertado.

A patente dos EUA Nº. 4,985,242 descreve uma composição farmacêutica aplicável intranasalmente em pó compreendendo um polipeptido com actividade fisiológica, um composto de amónio quaternário, e um alquiléter mais baixo de celulose- Agentes tensoactivos típicos nesta composição são ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano. Estabeleceu-se que esta composição farmacêutica em pó tem uma excelente capacidade de conservação e estabilidade química dos polipetidos. Além disso, quando a composição é administrada à cavidade nasal na forma de um aerossol, os polipetidos são absorvidos efectivamente através da mucosa nasal. Contudo, a concentração de tensoactivo é crítica uma vez que, por um lado, altas concentrações conduzem a preparações espessas sem características de pós. Por outro lado, baixas concentrações não permitirão a indução de uma resposta imunológica. Se o objectivo da patente dos EUA No. 4,985, 242 foi o de induzir uma resposta imunológica, que não é o caso, isto seria considerado como um sério drawback quando fármacos de proteína peptidos estivessem para ser administrados. Estes agentes tensoactivos não seriam consequentemente utilizáveis para o objectivo da presente invenção.



São conhecidas diversas outras referências relativas ao uso de um derivado polioxietileno de um éster sorbitano em preparações nasais. Contudo, nenhuma referência descreve a substância de acordo com a invenção como um adjuvante ou um imunomodulador. Este efeito é na verdade surpreendente e inesperado.

Um novo método de administração das hormonas sexuais femininas naturais 17β -estradiol e progesterona como soluções, suspensões, géis e unguentos, contendo 1% a 2% de Tween 80, é descrito na Patente dos EUA 4,315,925. A partir da Patente EP No. 246,625 é conhecida uma formulação aquosa de esteróide para administração nasal ou uma preparação de esteróide anti-inflamatório contendo propilenoglicol, polietilenoglicol 400 e 1% a 4% de Tween 20. A Patente EP No. 242,643 descreve uma administração intranasal de fármacos, especialmente insulina, usando e.g. 0.01% a 0.5% de Tween 80 para reduzir a irritação nasal através de outros promotores da absorção. Finalmente, na PCT/AT87/00015 é descrita uma formulação pulverizável contendo Tween por e.g. benzodiazepinas. Contudo, esta formulação requer o uso de um gás propulsor.

O principal objectivo desta invenção é fornecer uma preparação farmacêutica que seja capaz de produzir uma resposta sistémica imunitária alta (humoral e celular, principalmente do isotipo IgG) bem como anticorpos localmente produzidos do isotipo IgA secretório nas superfícies mucosas sem causar lesão inaceitável da membrana epitelial nasal.

A composição pode ser usada para aplicação intranasal, é bio-compatível com o muco e é capaz de dissolver quantidades requeridas de antígenos e/ou vacinas em pequenos volumes.



De acordo com um aspecto da invenção o sistema de libertação presente é também utilizável para outras superfícies de mamíferos tais como a vagina, os olhos, a boca, pulmões, ouvidos, tracto genital, tracto gastrointestinal, recto, pele, etc.

O monoéster de polietoxietileno (a) preferido é o Polissorbato 20, que é um éster laurato de sorbitol e seus anidridos copolimerizados com aproximadamente 20 moles de óxido de etileno para cada mole de sorbitol e de anidridos de sorbitol.

Numa incorporação, os glicéridos de ácido cáprico/caprílico (b) são principalmente uma mistura de mono-, di- e triglicéridos em que os grupos ácido são unicamente grupos ácido caprílico e cáprico. Eles são conhecidos comercialmente com o nome comercial Imwitor.

Numa outra incorporação, a preparação farmacêutica compreende ainda gangliósidos tal como reivindicado na reivindicação 3, uma mistura de sialo-, monosialo-, disialo- e trisialogangliósidos.

A composição de acordo com a invenção pode compreender um ou mais excipientes farmacêuticos adicionais, seleccionados entre os agentes tensoactivos e promotores de absorção, tais como éteres de álcool polioxi-etilénico, sais biliares e derivados subsequentes, ácido oleico, lecitina, lisolecitinas, Tween® 21 a 85, etc, polímeros absorventes de água, tais como glicofurol, polietilenoglicol ou ácido poliacrílico, gelatina, celulose e derivados, etc.; substâncias que inibem a degradação enzimática, tal como aprotinina, etc.; solventes orgânicos tais como álcoois, e.g. etanol, glicerol, álcool benzílico, etc.; ou acetato de etilo, etc.; agentes hidrofóbicos, tal como óleo vegetal, óleo de semente de soja, óleo de amendoim, óleo de coco, óleo de milho, óleo de oliva, óleo de girassol, "Miglyols" ou misturas resultantes, etc.; agentes controladores



de pH, tal como ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, citratos, etc.; agentes conservantes e agentes controladores da pressão osmótica, tal como glicerol, cloreto de sódio, para-oxibenzoato de metilo, ácido benzóico, etc.; liposoma e/ou formulações de emulsão, tal como lecitinas, etc.; formulações microencapsuladas; propulsores, tal como butano; água, etc. O uso de propulsores é não compulsório na preparação de acordo com a invenção.

A preparação farmacêutica da invenção da invenção pode compreender alguns antigénios e/ou vacinas. As vacinas podem ser seleccionadas entre todas as vacinas causando doenças em humanos ou animais. Estas incluem vacinas bacterianas tal como de clamídia, cólera, difteria, *haemophilus influenzae*, lepra, meningocócica, da tosse convulsa, pneumocócica, *Shigela*, do tétano e da tuberculose, etc.; vacinas virais tais como de vírus de hepatite, vírus de herpes, vírus de imunodeficiência humana (HIV), vírus de influenza, vírus do sarampo, vírus de papeira, vírus de parainfluenza, vírus paramixo, vírus da poliomielite, vírus da raiva, vírus sinciciais respiratórios, tipos de rinovírus, rotavírus, vírus da rubéola, etc., e vacinas de parasitas tais como vacinas para leishmaniose, bilharzise e tripanossomíase, que pode ser usado para produzir anticorpos locais ou sistémicos.

A invenção é descrita a seguir em pormenor nos exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

Três solventes, solução salina tamponada com fosfato (PBS), glicéridos de ácido cáprico/caprílico (CCG) e monoésteres de polioxietileno-sorbitano (PS), foram misturados em várias concentrações de modo a conhecer a sua inter-relação (diagrama de fase). A figura mostra que dentro de certos intervalos de concentração é conseguida uma emulsão ou uma solução semi-



sólida. Com CCG e PBS observa-se após mistura uma solução heterogênea quando não está presente PS no sistema. A viscosidade, bioadesividade, pulverizabilidade e homogeneidade (no caso de um sistema de liberação do tipo emulsão) podem ser controladas, dependendo da concentração de cada substância.

EXEMPLO 2

O efeito sinérgico entre glicéridos de ácido cáprico/caprílico (CCG) e monoésteres de polioxietileno-sorbitano (PS) foi determinado como se segue:

Foram preparadas quatro formulações de vacina diftérica (1,5 Lf): (a) em solução salina tamponada com fosfato (PBS); b) vacina adsorvida em $\text{Al}(\text{OH})_3$ comercialmente disponível para injeção subcutânea; (c) em solução PBS contendo 40% de polissorbato 20, ou em 40% de polissorbato 20 e 10% de glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di-* glicéridos) e monoésteres de polioxietileno-sorbitano (PS). As formulações foram administradas intranasalmente a ratos (2,5 μL /nostril) sob anestesia i.p. de nembutal. Três semanas depois os ratos receberam um reforço contendo as mesmas formulações, e uma semana depois foram sacrificados e foi determinado o título de anticorpos séricos. Foram obtidos os resultados seguintes:

Formulações	IgG Diftérica
a	0,0004
b	0,354
c	0,448
d	7,3



Parece que nem PS nem CCG isolados podem fornecer um efeito satisfatório. Este caso é apenas com a combinação de PS e CCG.

EXEMPLO 3

Neste exemplo o efeito sinérgico entre os glicéridos de ácido cáprico/caprílico (CCG) e monoésteres de polioxietileno-sorbitano (PS) foi posteriormente investigado.

Foram preparadas três formulações de vacina de influenza A: (a) em solução salina tamponada com fosfato (PBS); (b) em solução de PBS contendo 40% de polissorbato 20; e (c) em 40% de polissorbato 20 e 10% glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di-*glicéridos). As formulações foram administradas intranasalmente aos ratos (2,5 µL/nostril) sob anestesia com nembutal i.p.. Três semanas depois os ratos receberam um reforço, contendo as mesmas formulações, e uma semana mais tarde foram sacrificados e medidos os títulos dos anticorpos do soro. Foram obtidos os resultados seguintes:

Formulação	IgG
a	0,072
b	0,114
c	0,354

Os glicéridos do ácido caprílico/cáprico não foram testados isoladamente, uma vez que são insolúveis em água.



EXEMPLO 4

Este exemplo ilustra a selecção da CCG óptima e da concentração de PS óptima.

Foram preparadas sete formulações de vacina diftérica: (a) em solução salina tamponada com fosfato (PBS); (b) em solução de PBs contendo 35% de polissorbato 20; (c) em solução de PBS contendo 57,5% de polissorbato 20; (d) em solução de PBS contendo 35% de polissorbato 20 e 10% de glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di*-glicéridos); (e) em solução de PBS contendo 57,5 % de polissorbato 20 e 10% de glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di*-glicéridos); (f) em solução de PBS contendo 35% de polissorbato 20 e 24% glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di*-glicéridos); e (g) em 57,5% de polissorbato 20 e 24% de glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di*-glicéridos). As formulações foram administradas intranasalmente aos ratos (2,5 μ L/nostril) sob anestesia de nembutal i.p.. Três semanas mais tarde os ratos receberam um reforço, contendo as mesmas formulações, e uma semana mais tarde foram sacrificados e o título de anticorpos do soro foi medido. Foram obtidos os resultados seguintes:

Formulação	IgG
a	0,365
b	1,22
c	0,092
d	9,65
e	2,33
f	1,31
g	26,6



Os glicéridos do ácido caprílico/cáprico não foram testados isoladamente uma vez que são insolúveis em água.

EXEMPLO 5

A selecção do CCG óptimo e da concentração de PS é de seguida ilustrada neste exemplo.

Sete formulações de vacina do tétano e diftérica foram preparadas usando uma concentração fixa (10%) de glicéridos de ácido cáprico/caprílico (*mono-* e *di*-glicéridos) mas concentração variável de polissorbato 20 (mono-éster), oscilando desde 28% (a) com incrementos de 2% até 40% (g). As formulações foram administradas por via intranasal aos ratinhos (2,5 µL/nostiril) sob anestesia i.p. com nembutal. Três semanas mais tarde os ratinhos receberam um reforço, contendo as mesmas formulações, e uma semana mais tarde foram sacrificados e foram então medidos os títulos de anticorpos no soro. Os resultados seguintes foram obtidos:

Formulação	IgG Diftérica	IgG Tetânica
a	0,07	0,04
b	0,17	0,04
c	0,10	0,02
d	0,16	0,03
e	1,60	0,01
f	1,25	0,06
g	0,27	0,004



EXEMPLO 6

Este exemplo está relacionado com a selecção de ésteres de ácidos gordos de polioxietileno. Tais ésteres de ácido gordo de polioxietileno são encontrados como mono- e tri-ésteres. Difterias toxoides foram formuladas nas seguintes composições distintas: (a) em solução salina isotónica tamponada com fosfato (PBS); (b) em solução de PBS contendo 47% de polissorbato 80 (*tri-éster*) ; e (c) em solução de PBS contendo 47% de polissorbato 20 (*mono-éster*). As formulações foram administradas intranasalmente a ratinhos (2,5 µL/narina) sob anestesia i.p. de nembutal. Quatro semanas mais tarde, os ratinhos foram sacrificados e os títulos de anticorpos foram medidos. Os resultados seguintes foram obtidos:

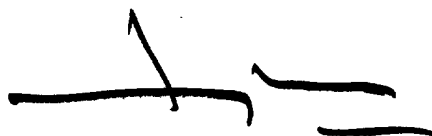
Formulação	IgG
a	0,001
b	0,002
c	0,006

EXEMPLO 7

A selecção de ésteres de glicéridos foi realizada como se segue: Foram preparadas seis formulações de vacinas de tétano (1.5 Lf) e de difteria (1.5 Lf). As formulações foram administradas por via intranasal aos ratinhos (2.5 µL/nostiril) sob anestesia i.p. com nembutal. Quatro semanas mais tarde os ratinhos foram sacrificados e foram medidos os títulos de anticorpos do soro e lavagens nasais. Foram obtidos os resultados seguintes:

Formulação	IgG Diftérica	IgG Tetânica
Controlo negativo	0,0013	0,0078
Éster de diglicérido C ₈ e C ₁₀ (Miglyol 829) (3,5%)	0,0003	0,0030
Éster de mono-diglicérido C ₈ e C ₁₀ (Imwitor 742) (7%)	0,0027	0,2580
Éster de tri-glicérido C ₁₆ (Dynasan 116) (2,5%)	0,0014	0,0057

Lisboa, 12 de Outubro de 2000

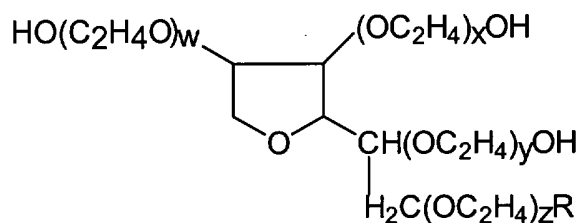


JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

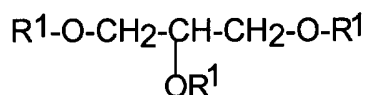
1. Uma preparação farmacêutica para administração tópica de antígenos e/ou vacinas a mamíferos via uma membrana mucosa, compreendendo um adjuvante contendo:

(a) monoésteres de polioxietileno-sorbitano da fórmula geral



em que R é seleccionado entre laurato, palmitato, estearato e oleato, e em que a soma de w, x, y e z é 4.5 ou 20; e

(b) glicéridos de ácido caprílico/cáprico da fórmula geral



em que cada R^1 independentemente é H ou um grupo C8-C10 acilo contendo uma mistura de mono-, di- e triglicéridos,

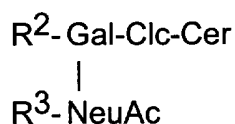
sendo as quantidades de monoésteres de polioxietileno-sorbitano e glicéridos de ácido caprílico/cáprico as que fornecem um efeito adjuvante,

com a condição de a preparação farmacêutica não ser uma microemulsão a/o convertível tendo uma mistura de agente tensoactivo compreendendo mono-

ésteres de polioxietileno-sorbitano e glicéridos de ácido caprílico/cáprico.

2. Uma preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 CARACTERIZADA por os glicéridos de ácido caprílico/cáprico conterem 1-6% de glicerol livre, 45-50% de monoglicéridos, 30-40% de diglicéridos e 5-9% de triglicéridos.

3. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2 CARACTERIZADA por ainda compreender gangliósidos da fórmula geral



em que Gal é galactose, Glc é glucose, Cer é ceramida (N-esfingosina acilgordo) e NeuAc é ácido N-acetil-neuramínico (ácido siálico), e em que R^2 pode ser uma ou mais substâncias seleccionadas entre N-acetilgalactosamina, galactose, ácido N-acetil-neuramínico ou combinações resultantes, e R^3 é H ou ácido N-acetilneuramínico numa quantidade de 0.01 a 15% em volume calculado em relação ao volume total da preparação.

4. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3 CARACTERIZADA pelo facto de antigénios e/ou vacinas são seleccionadas entre vacinas bacterianas, vacinas virais e vacinas de parasitas, os quais podem ser usados para produzir anticorpos locais ou sistémicos, ou misturas resultantes.

5. Uma preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 CARACTERIZADA pelo facto de as vacinas bacterianas serem seleccionadas



entre as de clamídia, cólera, difteria, *haemophilus influenza*, lepra, meningocócica, da tosse convulsa, pneumocócica, *shigella*, do tétano e da tuberculose, ou misturas resultantes.

6. Uma preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 CARACTERIZADA pelo facto de as vacinas virais serem seleccionadas entre vírus hepáticos, vírus de herpes, vírus da imunodeficiência hepática (VIH), vírus da influenza, vírus do sarampo, vírus da papeira, vírus de parainfluenza, vírus paramixo, vírus da poliomielite, vírus da raiva, vírus sinciciais respiratórios, tipos de rinovírus, rotavírus e vírus da rubéola, ou misturas resultantes.

7. Uma preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 CARACTERIZADA pelo facto de as vacinas parasitas serem seleccionadas entre vacinas para leishmaniose, bilharzíase e tripanossomíase, ou misturas resultantes.

8. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, CARACTERIZADA por ainda compreender pelo menos um composto seleccionado do grupo consistindo de agentes tensoactivos, promotores de absorção, polímeros de absorção de água, óleos, emulsões, lipossomas, substâncias inibindo a degradação enzimática, solventes orgânicos, água, agentes hidrofóbicos, agentes controladores de pH, conservantes, agentes controladores da pressão osmótica, ciclodextrinas, agentes propulsores, e misturas resultantes.

9. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADA por cada 100 mL conter:

de 0,01 a 90 mL de vacina activa/componente antigénio,

de 0,01 a 75 mL de glicéridos de ácido caprílico/cáprico,

de 0,1 a 95 mL de monoésteres de polioxietileno-sorbitano,



e opcionalmente um ou mais adjuvantes ou excipientes.

10. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADA por 100 mL da preparação conter:

de 0,01 a 90 mL de vacina activa/componente antigénio,
de 0,01 a 90 mL de gangliósidos,
de 0,1 a 95 mL de monoésteres de polioxietileno-sorbitano,
de 0,1 a 75 mL de glicéridos de ácido caprílico/cáprico

e opcionalmente um ou mais adjuvantes ou excipientes.

11. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADA pelo facto de 100 mL da preparação conter:

de 0,01 a 90 mL de vacina activa/componente antigénio,
de 0,01 a 90 mL de gangliósidos,
de 0,1 a 95 mL de monoésteres de polioxietileno-sorbitanos,
de 0,1 a 75 mL glicéridos de ácido caprílico/cáprico,
de 0,01 a 99 mL de PBS/solução salina
de 0,01 a 90 mL de água destilada, e opcionalmente um ou mais adjuvantes ou excipientes.

12. Uma preparação farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 a 8 CARACTERIZADA por compreender:

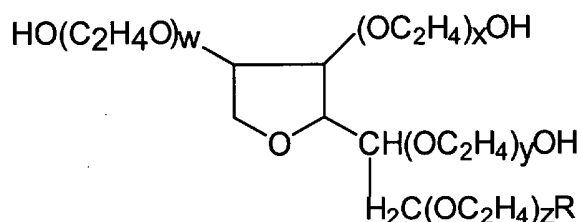
de 35 a 57,5 % por volume de monoésteres de polioxietileno-sorbitano, e

de 10 a 24% por volume de glicéridos de ácido caprílico/cáprico.

13 Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12 para administração tópica de antígenos e/ou vacinas a mamíferos via uma membrana mucosa do nariz, boca, olho, vagina ou recto.

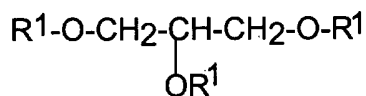
14 Uso de uma composição compreendendo um adjuvante contendo ambos:

(a) Monoésteres de polioxosorbitano da fórmula geral



em que R é seleccionado entre laurato, palmitato, estearato e oleato, e em que a soma de w, x, y e z é 4, 5 ou 20; e

(b) glicéridos de ácido caprílico/cáprico da fórmula geral



em que cada R¹ independentemente é H ou um grupo C₈-C₁₀ acilo contendo uma mistura de mono-, di-, e triglicéridos,

sendo as quantidades dos monoésteres do polioxietileno-sorbitano e glicéridos do ácido caprílico/cáprico as que fornecem um efeito adjuvante, como adjuvante para a preparação de uma vacina para administração nasal.

Lisboa, 12 de Outubro de 2000



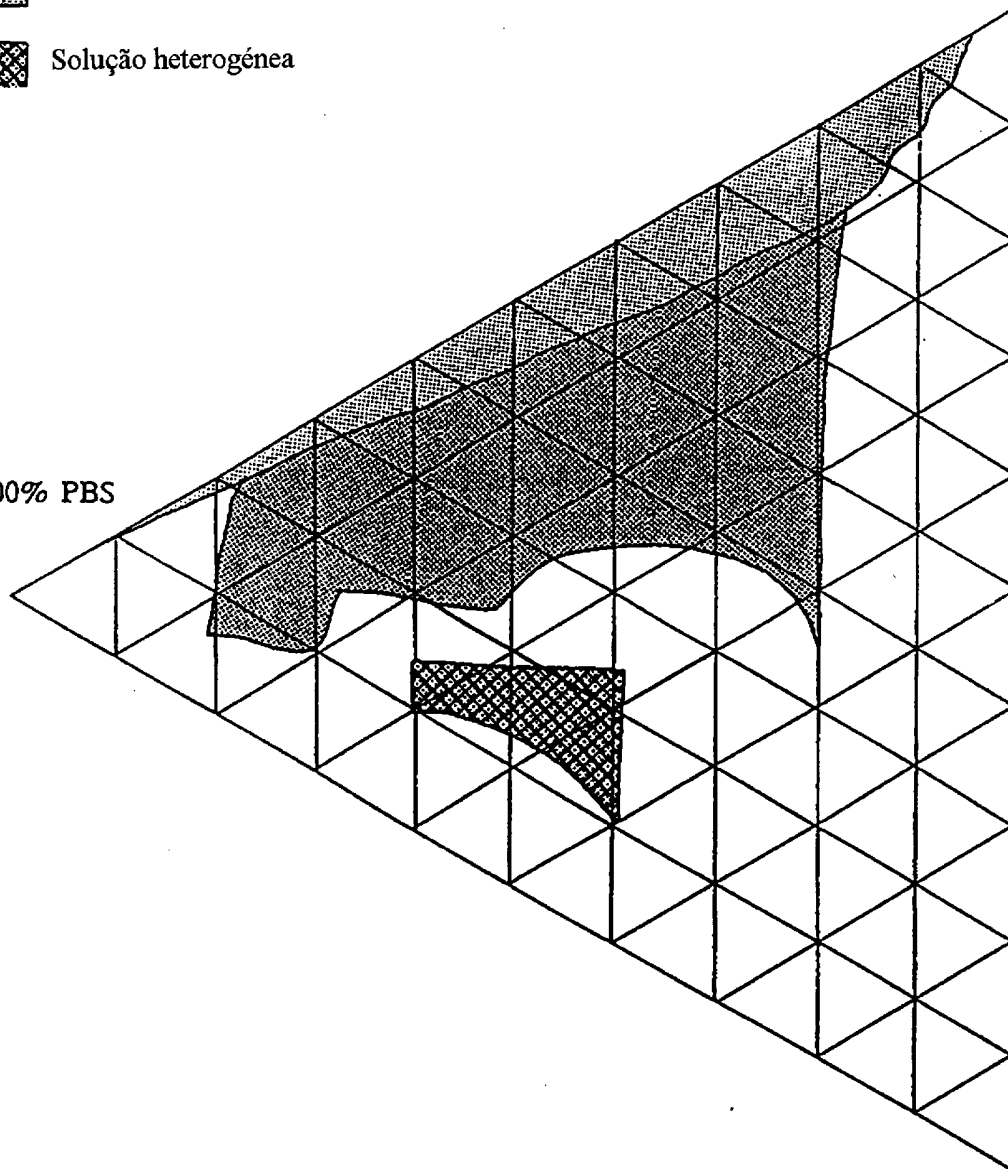
JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

151

-  Solução semi-sólida
-  Emulsão
-  Solução heterogênea

100% CCG

100% PBS



100% PS