INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 912239 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
B01J002/22 A A61K041/00 B

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

(22) *Data de depósito:* 1997.06.17

(30) *Prioridade:* 1996.06.17 GB 9612629

(43) *Data de publicação do pedido:*
1999.05.06

(45) *Data e BPI da concessão:*
2001.09.26

(73) *Titular(es):*
POWDERJECT RESEARCH LIMITED
4 ROBERT ROBINSON AVENUE, THE OXFORD SCIENCE PARK
OXFORD OX4 4GA GB

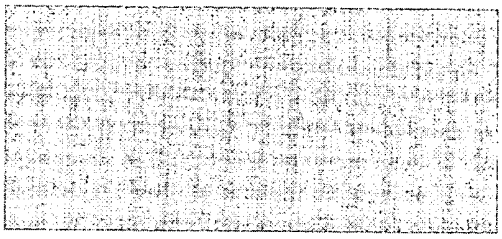
(72) *Inventor(es):*
DAVID FRANCIS SARPHIE GB
TERRY LEE BURKOTH US

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MÉTODO PARA PROPORCIONAR COMPOSIÇÕES DE PARTÍCULAS DENSAS PARA UTILIZAÇÃO EM ENTREGA TRANSDÉRMICA DE PARTÍCULAS

(57) *Resumo:*

MÉTODO PARA PROPORCIONAR COMPOSIÇÕES DE PARTÍCULAS DENSAS PARA UTILIZAÇÃO EM ENTREGA TRANSDÉRMICA DE PARTÍCULAS



DESCRIÇÃO

"Método para proporcionar composições de partículas densas para utilização em entrega transdérmica de partículas"

Campo Técnico

O invento refere-se a um método para densificar composições farmacêuticas processadas.

Antecedentes do Invento

A capacidade para entregar fármacos através de superfícies cutâneas (entrega transdérmica) proporciona muitas vantagens sobre as técnicas de entrega oral ou parentérica. Em particular, a entrega transdérmica proporciona uma alternativa segura, conveniente e não invasiva aos sistemas de administração de fármacos tradicionais, evitando convenientemente os principais problemas associados à entrega oral, p.ex., taxas variáveis de absorção e metabolismo, irritação gastrointestinal e/ou sabores amargos ou desagradáveis dos fármacos. A entrega transdérmica evita também problemas associados à entrega parentérica, p.ex., a dor da agulha, o risco de introdução de infecção nos indivíduos tratados, o risco de contaminação ou infecção dos profissionais de cuidados de saúde causados por picadas de agulha acidentais e o descarte de agulhas usadas. Adicionalmente, tal entrega permite um elevado grau de controlo sobre as concentrações sanguíneas dos fármacos administrados.

No entanto, apesar das suas claras vantagens, a entrega transdérmica de fármacos apresenta vários problemas logísticos próprios inerentes. A entrega passiva de fármacos através de pele intacta implica necessariamente o transporte de moléculas através de vários tecidos estruturalmente diferentes, incluindo o estrato córneo, a epiderme viável, a derme papilar e as paredes capilares de forma a que o fármaco consiga penetrar no sistema sanguíneo ou linfático. Os sistemas de entrega transdérmicos têm portanto de ser capazes de superar as várias resistências apresentadas por cada tipo de tecido. À luz disto, foram desenvolvidas várias alternativas à entrega transdérmica passiva. Estas alternativas incluem a utilização de agentes estimuladores da penetração na

pele, ou "estimuladores de permeação", para aumentar a permeabilidade da pele, bem como modos não químicos tais como a utilização iontoforese, electroporação e ultra-sons. No entanto, tais técnicas dão frequentemente origem a efeitos secundários indesejados, tais como irritação ou sensibilização da pele. Assim, o número de fármacos que podem ser administrados segura e eficazmente utilizando métodos tradicionais de entrega transdérmica tem permanecido limitado.

Mais recentemente, foi descrito um novo sistema de entrega transdérmica de fármacos que implica a utilização de uma seringa sem agulha para disparar partículas sólidas contendo fármacos em doses controladas para e através de pele intacta. Em particular, o Pedido de Patente U.S. Número de Série 08/474367, intitulado "Transdermal Drug Delivery" e apresentado a 7 de Junho de 1995 por Bellhouse *et al.* (actualmente US-A-5630796) descreve uma seringa sem agulha que entrega partículas farmacêuticas arrastadas num fluxo gasoso supersónico. A seringa sem agulha é utilizada para entrega transdérmica de compostos e composições de fármacos em pó, para entrega de material genético em células vivas (p.ex., terapia génica) e para a entrega de produtos biofarmacêuticos na pele, músculo, sangue e linfa. A seringa sem agulha pode também ser utilizada em conjunto com cirurgia para entregar fármacos e produtos biológicos por superfícies de órgãos, tumores sólidos e/ou por cavidades cirúrgicas (p.ex., leitos de tumores ou cavidades após ressecção de tumores). Em teoria, praticamente qualquer agente farmacêutico que possa ser preparado numa forma particulada substancialmente sólida pode ser segura e facilmente entregue utilizando tais dispositivos.

Uma seringa sem agulha particular compreende geralmente um bico tubular alongado possuindo uma membrana rompível que fecha inicialmente a passagem através do bico e disposta substancialmente adjacente à extremidade a montante do bico. As partículas de um agente terapêutico a serem entregues estão dispostas de forma adjacente à membrana rompível e são entregues utilizando um meio de compressão que aplica uma pressão gasosa ao lado a montante da membrana suficiente para rebentar a membrana e produzir um fluxo gasoso supersónico (contendo as partículas farmacêuticas) através do bico para entrega a partir da extremidade a jusante deste. As partículas podem assim ser entregues a partir da seringa sem agulha a velocidades de entrega de

entre Mach 1 e Mach 8 que são prontamente obtidas após o rebentamento da membrana rompível.

Outra configuração de seringa sem agulha inclui geralmente os mesmos elementos tal como descrito acima, excepto que, em vez das partículas farmacêuticas serem arrastadas num fluxo gasoso supersónico, a extremidade a jusante do bico é proporcionada com um diafragma bi-estável que é móvel entre uma posição "invertida" de repouso (na qual o diafragma apresenta uma concavidade na face a jusante para conter as partículas farmacêuticas) e uma posição "evertida" activa (na qual o diafragma é convexo para fora na face a jusante em resultado de uma onda de choque supersónica que foi aplicada à face a montante do diafragma). Deste modo, as partículas farmacêuticas contidas na concavidade do diafragma são expelidas a uma velocidade inicial supersónica do dispositivo para entrega transdérmica destas a uma superfície cutânea ou mucosa alvo.

A entrega transdérmica utilizando as configurações de seringa sem agulha acima descritas é efectuada com partículas possuindo um tamanho aproximado que varia geralmente entre 0,1 e 250 μm. Para entrega de fármacos, um tamanho de partículas óptimo é normalmente pelo menos cerca de 10 a 15 μm (o tamanho de uma célula típica). Para entrega de genes, um tamanho de partículas óptimo é geralmente substancialmente inferior a 10 μm. Partículas maiores que cerca de 250 μm podem também ser entregues a partir do dispositivo, sendo a limitação superior o ponto ao qual o tamanho das partículas causaria danos inconvenientes às células da pele. A distância real que as partículas entregues penetrarão depende do tamanho da partícula (p.ex., o diâmetro nominal da partícula assumindo uma geometria aproximadamente esférica da partícula), densidade da partícula, da velocidade inicial à qual a partícula colide com a superfície da pele e da densidade e viscosidade cinemática da pele. Tendo isto em consideração, as densidades de partículas óptimas para utilização em injecção sem agulha variam geralmente entre cerca de 0,1 e 25 g/cm^3, de preferência entre cerca de 0,8 e 1,5 g/cm^3 e as velocidades de injecção variam geralmente entre cerca de 200 e 3000 m/seg.

Uma característica particularmente única da seringa sem agulha é a capacidade de controlar de perto a profundidade de penetração das partículas

entregues, permitindo deste modo a administração direccionada de produtos farmacêuticos a vários locais. Por exemplo, as características da partícula e/ou os parâmetros de operação do dispositivo podem ser seleccionados para proporcionar profundidades de penetração de menos de cerca de 1 mm para entrega intradérmica ou de aproximadamente 1-2 mm para entrega subcutânea. Uma abordagem implica a selecção do tamanho das partículas, da densidade das partículas e da velocidade inicial para proporcionar um momento de densidade de (p.ex., o momento da partícula dividido pela área frontal da partícula) de entre cerca de 2 e 10 kg/s/m, sendo preferível entre cerca de 4 e 7 kg/s/m. Tal controlo sobre o momento de densidade permite uma entrega selectiva no tecido controlada com precisão das partículas farmacêuticas.

De forma concordante, existe a necessidade de proporcionar um método fiável para preparação de partículas suficientemente densas (possuindo uma densidade de cerca de 0,8 a 1,5 g/cm^3) que tenham um tamanho médio de cerca de 0,1 a 150 μm a partir de uma grande variedade de composições farmacêuticas. As partículas farmacêuticas densificadas podem ser assim entregues transdermicamente a um sujeito utilizando um sistema de seringa sem agulha.

Sumário do Invento

O presente invento proporciona um método para formar partículas densificadas a partir de uma preparação farmacêutica particulada, compreendendo a compactação da preparação para proporcionar uma preparação farmacêutica compactada e redução do tamanho da preparação compactada em partículas densificadas de tamanho e densidade adequados para entrega transdérmica destas através de injecção sem agulha.

Um tal método adequado compreende a compactação da preparação farmacêutica particulada para proporcionar uma preparação farmacêutica compactada, redução do tamanho da preparação compactada em partículas densificadas e depois selecção de partículas densificadas de tamanho e densidade adequados para entrega transdérmica destas através de injecção sem agulha. A compactação é geralmente efectuada sem aquecimento ou tensão de corte. A redução de tamanho do material compactado é tipicamente efectuada através de moagem e/ou crivagem.

O invento proporciona também uma composição farmacêutica particulada densificada formada a partir de uma preparação farmacêutica liofilizada ou seca por pulverização, possuindo a referida composição densificada um tamanho médio de partículas no intervalo de 0,1 a 250 μm e uma densidade de partículas no intervalo de 0,1 a 25 g/cm^3. É adicionalmente proporcionada uma seringa sem agulha carregada com partículas do presente invento.

Numa concretização do presente invento é portanto proporcionado um método para conversão de pós ou formulações particuladas farmacêuticos não densos (p.ex., possuindo densidades de partículas abaixo das necessárias para entrega transdérmica a velocidades supersónicas) em partículas densificadas que são optimamente adequadas para entrega transdérmica utilizando uma seringa sem agulha. Tais partículas têm uma densidade de partículas óptima que varia de 0,1 a cerca de 25 g/cm^3, variando de preferência de cerca de 0,5 ou 0,8 a cerca de 3,0 g/cm^3, sendo ainda preferível que variem de cerca de 0,8 a cerca de 1,5 g/cm^3. As partículas densificadas são processadas para obter tamanhos de partícula óptimos que variem de cerca de 0,1 a cerca de 250 μm, variando de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 150 μm, sendo ainda preferível que variem de cerca de 20 a cerca de 60 μm. O método implica a compactação de uma composição farmacêutica utilizando pressão elevada e opcionalmente vácuo, para densificar a composição. O material compactado resultante é então reduzido no tamanho utilizando métodos convencionais para proporcionar partículas densificadas de tamanho optimizado.

Numa concretização relacionada do presente invento, é proporcionado um método para optimização da densidade e tamanho de partículas de uma composição farmacêutica particulada que possua características de tamanho e densidade de partículas que caiam dentro dos intervalos de cima utilizando as técnicas de compactação e redução de tamanho acima descritas. Deste modo, as profundidades de penetração que são obtidas quando as partículas optimizadas são entregues a velocidades supersónicas utilizando uma seringa sem agulha podem ser ajustadas para proporcionar uma entrega intradérmica dirigida (p.ex., o tamanho e densidade das partículas são optimizados para penetração de menos de cerca de 1 mm) ou entrega subcutânea (p.ex., o tamanho e densidade das partículas são optimizados para penetração de aproximadamente 1-2 mm).

Noutra concretização relacionada, o presente invento refere-se a um método para optimização do tamanho e densidade de partículas de uma composição biofarmacêutica liofilizada ou seca por pulverização. O método implica a compactação de um pó farmacêutico liofilizado ou seco por pulverização para obter um material densificado. O material densificado pode então ser novamente moído para produzir composições nas quais as partículas individuais se aproximam da densidade máxima teórica e são assim óptimas para entrega através de impacto e penetração na pele a velocidades supersónicas quando entregues a partir de uma seringa sem agulha. Numa concretização particular, é densificado pó de hormona de crescimento humana recombinante liofilizada (rhGH) para obter partículas no intervalo de cerca de 20 a 50 μm e possuindo uma densidade de cerca de 0,8 a 1,5 g/cm^3. As partículas de rhGH densificadas são idealmente adequadas para entrega a partir de um dispositivo de seringa sem agulha.

Estas e outras concretizações do presente invento ocorrerão prontamente aos vulgares peritos na arte tendo em conta a presente descrição.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 representa uma comparação dos níveis séricos médios *in vivo* da hormona de crescimento humana recombinante (rhGH) em animais aos quais foi administrado pó de rhGH liofilizada através de injecção sem agulha (▲), partículas de rhGH densificadas (preparadas através do método do presente invento) através de injecção sem agulha (■), ou pó de rhGH liofilizada através de injecção subcutânea (●).

Descrição Detalhada das Concretizações Preferidas

Antes de descrever o presente invento em pormenor, deve ser entendido que este invento não se limita a determinadas formulações farmacêuticas ou parâmetros de processo uma vez que, obviamente, tais podem variar. Deve também ser entendido que a terminologia aqui utilizada é apenas para fins de descrição das concretizações específicas do invento e não se pretende que seja limitante.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados, *supra* ou *infra*, são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

Deve-se notar que, tal como se utiliza nesta descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um(a)" e "o(a)" incluem correspondentes plurais a menos que o conteúdo dite claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "um agente farmacêutico" inclui uma mistura de dois ou mais agentes farmacêuticos, a referência a "um excipiente" inclui misturas de dois ou mais excipientes, e semelhantes.

A. Definições

A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que o normalmente entendido por um vulgar perito na arte à qual o invento se refere. Embora vários métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos possam ser utilizados na prática do presente invento, os materiais e métodos preferidos são aqui descritos.

Na descrição do presente invento, serão empregues os seguintes termos e pretende-se que sejam definidos como abaixo indicado.

Por entrega "transdérmica", os requerentes pretendem incluir tanto administração transdérmica (ou "percutânea") como transmucosa, i.e., entrega por passagem de um fármaco ou agente farmacêutico através da pele ou de um tecido mucoso. Ver, p.ex., *Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives*, Hadgraft e Guy (eds.), Marcel Dekker, Inc., (1989); *Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications,* Robinson e Lee (eds.), Marcel Dekker Inc., (1987); e *Transdermal Delivery of Drugs*, Vols. 1-3, Kydonieus e Berner (eds.), CRC Press, (1987). Pretende-se que os aspectos do invento que são aqui descritos no contexto de entrega "transdérmica", a menos que especificado em contrário, se apliquem tanto a entrega transdérmica como transmucosa. Isto é, deve presumir-se que as composições, sistemas e métodos do invento, a menos que explicitamente afirmado em contrário, são igualmente aplicáveis com modos de entrega transdérmica e transmucosa.

Tal como aqui se utiliza, o termo "fármaco" ou "agente farmacêutico" significa qualquer composto ou composição de matéria que, quando administrado a um organismo (humano ou animal) induz um efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado através de acção local e/ou sistémica. O termo engloba portanto os compostos ou produtos químicos tradicionalmente considerados como fármacos, bem como produtos biofarmacêuticos incluindo moléculas tais como péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, construções génicas e semelhantes. Mais especificamente, o termo "fármaco" ou "agente farmacêutico" inclui compostos ou composições para utilização em todas as principais áreas terapêuticas incluindo, mas não se limitando a, anti-infecciosos tais como antibióticos e agentes antivirais; analgésicos e combinações analgésicas; anestésicos locais e gerais; anoréxicos; antiartríticos; agentes antiasmáticos; anticonvulsivos; antidepressivos; anti-histamínicos; agentes anti-inflamatórios; antinauseantes; antineoplásicos; antipruríticos; antipsicóticos; antipiréticos; anti-espasmódicos; preparações cardiovasculares (incluindo bloqueadores do canais do cálcio, beta-bloqueadores, beta-agonistas e anti-arrítmicos); anti-hipertensores; diuréticos; vasodilatadores; estimulantes do sistema nervoso central; preparações para tosse e constipações; descongestionantes; diagnósticos; hormonas; estimulantes do crescimento ósseo e inibidores da reabsorção óssea; imunossupressores; relaxantes musculares; psicoestimulantes; sedativos; tranquilizantes; proteínas, péptidos e fragmentos destes (de ocorrência natural, sintetizados quimicamente ou produzidos de forma recombinante); e moléculas de ácido nucleico (formas poliméricas de dois ou mais nucleótidos, ribonucleótidos (ARN) ou desoxirribonucleótidos (ADN) incluindo tanto moléculas de cadeia dupla como de cadeia simples, construções génicas, vectores de expressão, moléculas anti-sentido e semelhantes).

Os fármacos ou agentes farmacêuticos de cima, sozinhos ou em combinação com outros fármacos ou agentes, são tipicamente preparados como composições farmacêuticas que podem conter um ou mais materiais adicionados tais como transportadores, veículos, e/ou excipientes. "Transportadores", "veículos" e "excipientes" referem-se geralmente a materiais substancialmente inertes que não são tóxicos e que não interagem com outros componentes da composição de uma forma deletéria. Estes materiais podem ser utilizados para aumentar a quantidade de sólidos em composições farmacêuticas particuladas, tais como as preparadas utilizando técnicas de

secagem por pulverização ou liofilização. Exemplos de transportadores adequados incluem água, silicone, gelatina, ceras e materiais semelhantes. Exemplos de "excipientes" normalmente empregues, incluem qualidades farmacêuticas de dextrose, sacarose, lactose, trealose, manitol, sorbitol, inositol, dextrano, amido, celulose, fosfatos de sódio ou de cálcio, sulfato de cálcio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina, polietilenoglicóis de elevado peso molecular (PEG) e combinações destes.

"Entrega de genes" refere-se a métodos ou sistemas para inserção fiável de ADN estranho em células hospedeiras. Tais métodos podem resultar em expressão de ADN transferido não integrado, replicação extracromossómica e expressão de replicões transferidos (p.ex., episssomas) ou integração de material genético transferido no ADN genómico de células hospedeiras.

Por "vector" entenda-se qualquer elemento genético, tal como um plasmídeo, fago, transposão, cosmídeo, cromossoma, vírus, virião, etc., que seja capaz de replicação quando associado com os elementos de controlo correctos e que possa transferir sequências génicas entre células.

B. Métodos Gerais

Numa concretização, o presente invento implica um procedimento para formação de partículas densas a partir de preparações farmacêuticas particuladas de baixa densidade. Em particular, processos de fabrico para preparação de partículas farmacêuticas a partir de moléculas delicadas tais como proteínas ou péptidos resultam geralmente em partículas de baixa densidade possuindo uma estrutura esférica oca ou monolítica de matriz aberta. Tais partículas são pouco adequadas para utilização em sistemas de entrega por seringa sem agulha, em que as partículas têm de ter uma força física suficiente para suportar uma súbita aceleração para várias vezes a velocidade do som e o impacto com, e passagem através da pele e tecidos.

Um método vulgar de preparação de produtos farmacêuticos, particularmente de partículas biofarmacêuticas sensíveis ao calor, é a liofilização (criodessecagem). A liofilização refere-se a uma técnica para remoção da humidade de um material e envolve a congelação rápida a uma temperatura muito baixa, seguida de rápida desidratação por sublimação em alto vácuo. Esta

técnica produz tipicamente partículas porosas de baixa densidade possuindo uma estrutura de matriz aberta. Tais partículas são quimicamente estáveis, mas são rapidamente reconstituídas (desintegradas e/ou trazidas para solução) quando introduzidas num ambiente aquoso. Produtos biofarmacêuticos exemplificativos disponíveis como partículas liofilizadas incluem o factor de crescimento humano recombinante (p.ex., Genotropin®, Pharmacia, Piscataway, NJ); somatrem (p.ex., Protropin®, Genentech, S. San Francisco, CA); somatropina (p.ex., Humatrope®, Eli Lilly, Indianapolis, IN); interferão recombinante α-2a (p.ex., Roferon®-A, Hoffman-La Roche, Nutley, NJ); interferão recombinante α-2b (p.ex., Intron A®, Schering-Plough, Madison, NJ); e alteplase recombinante (p.ex., Activase®, Genentech, S. San Francisco, CA).

Outro método de preparação de partículas farmacêuticas que é frequentemente utilizado com biomoléculas delicadas ou sensíveis ao calor é a secagem por pulverização. A secagem por pulverização refere-se à atomização de uma solução de um ou mais sólidos utilizando um atomizador, um disco giratório ou outro dispositivo, seguido de evaporação do solvente das gotículas. Mais especificamente, a secagem por pulverização envolve a combinação de uma preparação farmacêutica líquida altamente dispersa (p.ex., uma solução, lama, emulsão ou semelhante) com um volume adequado de ar quente para produzir evaporação e secagem das gotículas líquidas. Os produtos farmacêuticos secos por pulverização são geralmente caracterizados como partículas esféricas homogéneas que são frequentemente ocas. Tais partículas têm baixa densidade e exibem uma rápida taxa de solução. Produtos farmacêuticos sensíveis ao calor exemplificativos que são preparados utilizando técnicas de secagem por pulverização incluem aminoácidos, antibióticos tais como aureomicina, bacitracina, penicilina e estreptomicina; ácido ascórbico; extractos de cáscara; pepsina e enzimas semelhantes; hidrolisados proteicos; e tiamina.

Quando as partículas farmacêuticas secas por pulverização e liofilizadas são moídas ou trituradas, produzem partículas muito pequenas, leves e não densas que são pouco adequadas para entrega através da pele ou de tecidos mucosos. Em particular, tais partículas, quando entregues a partir de uma seringa sem agulha, são frequentemente demasiado leves para terem o momento necessário para penetrar na pele intacta (p.ex., atravessarem o

estrato córneo) e não conseguiriam assim entrar na circulação sistémica. A este respeito, o estrato córneo é uma fina camada de células densamente compactadas, altamente queratinizadas, geralmente de cerca de 10-15 μm de espessura e que cobre a maior parte do corpo humano. O estrato córneo proporciona assim a barreira primária da pele que uma partícula entregue transdermicamente tem de atravessar.

De forma concordante, o presente método implica densificação de tais preparações para proporcionar partículas que são muito mais adequadas para entrega a partir de uma seringa sem agulha (p.ex., partículas substancialmente sólidas possuindo um tamanho de cerca de 50 μm e uma densidade de pelo menos cerca de 0,8 a 1,5 g/cm^3). Em particular, partículas de matriz aberta ou de concha oca proporcionadas através de secagem por pulverização ou liofilização são condensadas sem aquecimento ou tensão de corte para proporcionar materiais densos que podem ser triturados ou de outro modo reduzidos no tamanho para produzir partículas farmacêuticas possuindo características de tamanho e densidade adequadas para entrega através de injecção sem agulha.

A condensação de pós secos por pulverização ou liofilizados é conduzida através de compactação numa prensa adequada (p.ex., uma prensa hidráulica, prensa de compressão ou prensa rotativa), em que os pós são comprimidos a cerca de $7{,}03\times10^4$ a $1{,}68\times10^6$ g/cm^3 (1000 a 24000 libras/polegada quadrada, 0,5 a 12 toneladas/polegada quadrada) durante um período de tempo adequado. A compactação pode ser efectuada sob vácuo se desejado. O material compactado resultante é então grosseiramente moído de novo até estar visivelmente quebrado. O tamanho das partículas é então reduzido para cerca de 20 a 50 μm de tamanho médio para produzir uma densidade de cerca de 0,8 a 1,5 g/cm^3. A redução do tamanho das partículas pode ser conduzida utilizando métodos bem conhecidos na arte incluindo, mas não se limitando a, moagem por cilindro, moagem por bolas, moagem por martelo ou impacto, moagem por atrito, crivagem, ultra-sons ou combinações destas. Os parâmetros de compressão e o tamanho das partículas variarão, como é claro, dependendo do material de partida utilizado, do tamanho e densidade das partículas alvo desejados e de considerações semelhantes. O material de partida pode ser qualquer preparação farmacêutica possuindo um tamanho e densidade de

partículas que se pretenda alterar para se obter características de tamanho e densidade óptimas para utilização em seringas sem agulha.

A densidade real das partículas, ou "densidade absoluta", pode ser rapidamente determinada utilizando técnicas de quantificação conhecidas tais como picnometria com hélio e semelhantes. Alternativamente, podem ser utilizadas medições da densidade de envelope para avaliar a densificação adequada das composições farmacêuticas particuladas. A informação da densidade de envelope é útil na caracterização da densidade de objectos porosos de tamanho e forma irregulares. A densidade de envelope, ou "densidade aparente", é a massa de um objecto dividida pelo seu volume, em que o volume inclui o dos seus poros e pequenas cavidades. São conhecidos na arte vários métodos de determinação da densidade de envelope, incluindo imersão em cera, deslocamento de mercúrio, absorção de água e técnicas de densidade específica aparente. Estão também disponíveis vários dispositivos adequados para determinação da densidade de envelope, por exemplo, o GeoPyc™ Modelo 1360, disponível em Micromeritics Instrument Corp. A diferença entre a densidade absoluta e a densidade de envelope de uma composição farmacêutica de amostra proporciona informação acerca da percentagem de porosidade total e do volume específico de poros da amostra. Na prática do presente invento, a compactação de composições farmacêuticas particuladas porosas resultará geralmente numa redução da porosidade e num aumento concomitante da densidade de envelope.

Assim, o método pode ser utilizado para obter partículas possuindo um tamanho que varie de cerca de 0,1 a cerca de 250 μm, , de preferência de cerca de 0,1 a cerca de 150 μm, sendo ainda preferível de cerca de 20 a cerca de 60 μm; e uma densidade de partículas que varie de cerca de 0,1 a cerca de 25 g/cm^3, de preferência de cerca de 0,5 ou 0,8 a cerca de 3,0 g/cm^3, sendo ainda preferível de cerca de 0,8 a cerca de 1,5 g/cm^3.

O método acima descrito pode também ser utilizado para optimizar a densidade e o tamanho de partículas de uma composição farmacêutica particulada que tem características de tamanho de partículas e de densidade que caem dentro do limites de cima. Deste modo, as profundidades de penetração que se obtêm quando as partículas optimizadas são entregues a

velocidades supersónicas utilizando uma seringa sem agulha podem ser ajustadas para proporcionar uma entrega intradérmica direccionada (p.ex., o tamanho e a densidade das partículas são optimizados para penetração de menos de cerca de 1 mm) ou entrega subcutânea (p.ex., o tamanho e densidade das partículas são optimizados para penetração de aproximadamente 1-2 mm).

No entanto, tal como aqui e acima observado, o presente invento é particularmente adequado para preparação de partículas densificadas com densidade optimizada a partir de preparações biofarmacêuticas sensíveis ao calor de péptidos, polipéptidos, proteínas e outras moléculas biológicas do mesmo tipo. Formulações de péptidos e proteínas exemplificativas que podem ser densificadas utilizando o presente método incluem, sem limitação, insulina; calcitonina, octreótido; endorfina; liprecina; hormonas pituitárias (p.ex., hormona de crescimento humana e hormona de crescimento humana recombinante (hGH e rhGH), HMG, acetato de desmopressina, etc.); luteóides foliculares; factores de crescimento (tais como o factor de libertação do factor de crescimento (GFRF), somatostatina, somatotropina e factor de crescimento derivado de plaquetas); asparaginase; gonadotropina coriónica; corticotropina (ACTH); eritropoietina (EPO); epoprostenol (inibidor de agregação de plaquetas); glucagon; interferões; interleucinas; menotropinas (hormona estimulante do folículo urofolitropina (FSH) e hormona luteinizante (HL); oxitocina; estreptoquinase; activador de plasminogénio dos tecidos (TPA); uroquinase; vasopressina; desmopressina; análogos de ACTH; antagonistas da angiotensina II; agonistas da hormona antidiurética; antagonistas da bradiquinina; moléculas CD4; moléculas de anticorpos e fragmentos de anticorpos (p.ex., moléculas Fab, Fab_2, Fv e sFv); IGF-1; factores neurotróficos; factores estimulantes de colónias; hormona paratiróide e agonistas; antagonistas da hormona paratiróide; antagonistas das prostaglandinas; proteína C, proteína S; inibidores da renina; trombolíticos; factor de necrose tumoral (TNF); vacinas (particularmente vacinas peptídicas incluindo preparações de subunidades e de péptidos sintéticos); antagonistas e análogos da vasopressina; e antitripsina α-1. Adicionalmente, preparações não densas de vectores ou construções génicas para utilização em subsequente entrega de genes são também particularmente bem adequadas para densificação utilizando o método do presente invento.

C. Parte Experimental

Abaixo estão exemplos de concretizações específicas para realizar o presente invento. Os exemplos são oferecidos apenas com fins ilustrativos e não se pretende de nenhum modo que limitem o âmbito do presente invento.

Foram feitos esforços para assegurar precisão em relação aos números utilizados (p.ex., quantidades, temperaturas, etc.) mas como é claro deve-se tolerar algum erro e desvio experimentais.

Exemplo 1

Densificação da Hormona de Crescimento Humana Recombinante (rhGH)

Obteve-se e reprocessou-se pó de hormona de crescimento humana recombinante liofilizada (Genotropin®, disponível em Pharmacia, Piscataway, NJ) utilizando o método do presente invento. Especificamente, aproximadamente 30 mg de Genotropin foram compactados sob pressão utilizando uma prensa Carver Laboratory Pellet Press (Modelo 3620, disponível em Carver, Inc., Wabash, IN). A pressão de compactação foi de $1,05 \times 10^6$ g/cm^2 (15000 lbs/pol^2) a qual foi aplicada durante aproximadamente 45 segundos. Foi obtido um compactado que foi moído utilizando almofariz e pilão até estar visivelmente quebrado. O compactado reduzido resultante foi então passado por crivo utilizando um crivo de 53 μm (Endecott, Londres). As partículas com um tamanho superior a 53 μm foram seleccionadas e foram medidas dosagens apropriadas destas em cassetes de fármaco para entrega a partir de uma seringa sem agulha.

Exemplo 2

Avaliação Visual da Penetração de Partículas de rhGH

Pó de hormona de crescimento humana recombinante liofilizada (rhGH) e partículas densificadas de rhGH preparadas tal como descrito no Exemplo 1 foram administrados a indivíduos suínos utilizando uma seringa sem agulha. O grau de penetração das partículas foi visualmente avaliado tal como se segue.

Trituraram-se suavemente 36 UI de pó liofilizado de Genotropin®, divididos em doses individuais de aproximadamente 0,8 mg de pó e carregados num dispositivo de seringa sem agulha para entrega. A Genotropin® densificada foi preparada tal como descrito no Exemplo 1 e aproximadamente 0,8 mg das partículas densificadas foram carregadas num dispositivo de seringa sem agulha para entrega.

Foram preparados indivíduos suínos rapando uma área suficiente nos quartos traseiros. O pó liofilizado e as partículas densificadas foram entregues na pele dos suínos sob alta velocidade. Após uma comparação lado-a-lado, observou-se que uma proporção mais elevada de partículas densificadas penetrou a pele tal como evidenciado pela presença visual do pó liofilizado que permanece largamente à superfície da pele enquanto que não se observaram substancialmente partículas não densificadas que permanecessem à superfície da pele.

Exemplo 3

Níveis Séricos de rhGH Entregue Transdermicamente

Para determinar a eficiência com que a rhGH densificada é entregue utilizando um sistema de seringa sem agulha, foi efectuado o seguinte estudo. Três grupos de 5 coelhos Brancos da Nova Zelândia saudáveis foram preparados tosquiando o pêlo da área do flanco para expor uma área suficiente para entrega de pó de hormona de crescimento humana recombinante liofilizada (rhGH) ou de rhGH densificada através de seringa sem agulha.

Aproximadamente 0,8 mg de pó de Genotropin® liofilizado foram reconstituídos em 1,8 ml de um tampão adequado sem conservantes (p.ex., solução salina tamponada com fosfato estéril (PBS)) para proporcionar uma solução de Genotropin® com uma concentração de 20 UI/ml. Foram retiradas dosagens de 1 ml através de seringa e misturadas suavemente com 1 ml de tampão para proporcionar uma solução de injecção com uma concentração de 10 UI/ml.

A cada animal no primeiro grupo foi dado 0,1 ml/kg da solução de injecção através de injecção subcutânea e o local de injecção foi observado para

assegurar que não houve perda da solução de injecção após a administração. Foram tomadas amostras de sangue venoso da veia marginal da orelha da orelha direita de cada animal a 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a administração. Os níveis séricos de rhGH foram avaliados utilizando um imunoensaio com anticorpos anti-rhGH marcados. Os níveis séricos médios de Genotropin® entregue subcutaneamente (●) encontrados nos animais do Grupo 1 em cada tempo estão representados na Figura 1.

Foram carregados aproximadamente 2 mg de Genotropin® liofilizada numa seringa sem agulha. O pó liofilizado foi administrado a cada animal no segundo grupo através de injecção sem agulha a elevada velocidade. Foram tomadas amostras de sangue venoso da veia marginal da orelha da orelha direita de cada animal a 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a administração. Os níveis séricos da rhGH administrada foram avaliados utilizando um imunoensaio com anticorpos anti-rhGH marcados. Os níveis séricos médios de pó de Genotropin® liofilizada injectado transdermicamente (▲) encontrados nos animais do Grupo 2 em cada tempo estão representados na Figura 1.

Foram carregados numa seringa sem agulha aproximadamente 2 mg de partículas densificadas de Genotropin® preparadas tal como no Exemplo 1. As partículas densificadas foram administradas a cada animal no terceiro grupo através de injecção sem agulha a elevada velocidade. Foram tomadas amostras de sangue venoso da veia marginal da orelha da orelha direita de cada animal a 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 e 24 horas após a administração. Os níveis séricos da rhGH administrada foram avaliados utilizando um imunoensaio com anticorpos anti-rhGH marcados. Os níveis séricos médios das partículas densificadas de Genotropin® injectadas transdermicamente (■) encontrados nos animais do Grupo 3 em cada tempo estão representados na Figura 1.

Tal como pode ser observado, obteve-se um marcado aumento dos níveis séricos de partículas densificadas de Genotropin® administradas através de seringa sem agulha em comparação com o pó de Genotropin® liofilizada.

Exemplo 4

Determinação das Condições Óptimas para Entrega através de Seringa sem Agulha de rhGH

Para determinar as condições óptimas para entrega de rhGH utilizando um sistema de entrega de seringa sem agulha, é efectuado o seguinte estudo. É preparado um grupo de 8 coelhos Brancos da Nova Zelândia saudáveis (2±0,25 kg) tosquiando o pêlo da área do flanco para expor uma área suficiente para entrega de pó de hormona de crescimento humana recombinante liofilizada (rhGH) ou rhGH densificada através de seringa sem agulha, injecção subcutânea (SC) ou intravenosa (IV). Os animais são pesados no início do estudo e semanalmente ao longo do estudo para determinar as dosagens apropriadas de Genotropin®. Os animais permanecem num grande grupo para ser obter dados estatisticamente significativos.

Para uma série inicial de injecções com seringa sem agulha, são moídas suavemente 36 UI de pó liofilizado de Genotropin® e colocam-se num frasco de vidro. O pó liofilizado moído é pesado em dosagens individuais e carregado em dispositivos de seringa sem agulha a aproximadamente 0,8 mg de pó/kg. A injecção é conduzida na primeira semana do estudo e são tomadas várias amostras de sangue venoso (1 ml de sangue completo) a partir da veia marginal da orelha nos tempos 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas após a administração. Os animais são alojados individualmente em gaiolas em todos os tempos com comida e água disponível *ad libitum*.

As amostras sanguíneas são manuseadas e processadas tal como se segue: deixa-se a coagular cada uma das amostras de sangue venoso à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos e depois mais 30 minutos a aproximadamente 4°C. As amostras coaguladas são centrifugadas durante 10 minutos e o soro é aspirado e armazenado a -20°C para análise.

Na segunda semana do estudo (aproximadamente 1 semana após a injecção inicial sem agulha), é administrada aos animais uma formulação de Genotropin® preparada tal como se segue: são reconstituídos 36 UI (aproximadamente 30 mg) do pó liofilizado de Genotropin® em 1,8 ml de um tampão adequado sem conservantes (p.ex., solução salina tamponada com

fosfato estéril (PBS)) para proporcionar uma solução de Genotropin® com uma concentração de 20 UI/ml. Dosagens de 1 ml são retiradas através de uma seringa e misturadas suavemente com 1 ml de tampão para proporcionar uma solução de injecção com uma concentração de 10 UI/ml. É dada a cada animal uma injecção IV de 0,1 ml/kg da solução na orelha esquerda.

Após a injecção IV, são tomadas várias amostras de sangue venoso a partir da veia marginal da orelha da orelha direita nos tempos 0, 5, 10, 30 minutos, 1, 2, 4, 6 e 12 horas após a injecção.

Na terceira semana do estudo, é administrado aos animais 0,1 ml/kg de uma solução tamponada de Genotropin® (preparada tal como acima) através de injecção subcutânea. O local de injecção é observado para assegurar que não existe perda após a administração. Após a injecção SC são tomadas várias amostras de sangue venoso da veia marginal da orelha da orelha direita nos tempos 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas após a administração.

Na quarta semana do estudo, é administrado aproximadamente 0,8 mg de pó/kg de partículas densificadas de Genotropin® (preparadas tal como descrito no Exemplo 1) a cada animal utilizando uma seringa sem agulha e são tomadas várias amostras de sangue venoso a partir da veia marginal da orelha da orelha direita nos tempos 0, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12, 24 e 48 horas após a administração.

Os níveis séricos de rhGH são determinados tal como anteriormente descrito e as variáveis farmacocinéticas são calculadas para cada uma das técnicas de administração de fármacos. Espera-se que a administração por seringa sem agulha das partículas densificadas de Genotropin® resulte na obtenção e manutenção de níveis terapêuticos *in vivo* do fármaco administrado.

Exemplo 5

Bioactividade de rhGH Densificada Entregue *in vivo* a Ratos Deficientes em Hormona de Crescimento

Para avaliar a bioactividade da hormona de crescimento humana recombinante que foi densificada utilizando o método do presente invento é efectuado o seguinte estudo.

São administradas a ratos anões ou hipofisectomizados (deficientes em hormona de crescimento) preparações farmacêuticas contendo: partículas densificadas de Genotropin®; pó liofilizado de Genotropin®; ou placebo, a aproximadamente 4 UI de rhGH por animal/semana através de injecção subcutânea (SC) diária. Em particular, em 5 dias sucessivos, o pêlo da região peritoneal dos sujeitos animais é tosquiado antes da administração da rhGH densificada, da rhGH liofilizada ou do placebo através de injecção SC. O peso corporal e, se desejado, o tamanho e comprimento dos ossos são monitorizados diariamente.

A bioactividade da formulação de partículas densificadas de rhGH é determinada medindo as alterações do peso corporal ao longo do tempo. Espera-se que a formulação de partículas densificadas de rhGH mantenha uma bioactividade suficiente.

Exemplo 6

Densificação de Excipientes Vulgarmente Utilizados

Obtiveram-se e reprocessaram-se pós finamente moídos de qualidade farmacêutica de manitol e lactose utilizando o método do presente invento. Especificamente, aproximadamente 30 a 50 mg de manitol ou lactose foram compactados sob pressão utilizando uma prensa Carver Laboratory Pellet Press (Modelo 3620, disponível em Carver, Inc., Wabash, IN). A pressão de compactação foi de $7{,}03\times10^5$ g/cm^2 (10000 lbs/in^2) a qual foi aplicada durante aproximadamente 30 segundos. Os compactados resultantes foram moídos utilizando almofariz e pilão até estarem visivelmente quebrados e foram então passados por um crivo para seleccionar partículas com um tamanho superior a cerca de 50 μm utilizando os métodos descritos no Exemplo 1. Em ambas as preparações, de manitol e de lactose, observou-se uma redução de tamanho

significativa quando se compararam as partículas compactadas com pesos semelhantes dos materiais de partida não densificados.

Exemplo 7
Quantificação de Excipientes Densificados

Obtiveram-se e processaram-se excipientes de trealose e manitol de qualidade farmacêutica de acordo com o método do presente invento. Ambas as preparações de excipiente foram processadas de várias maneiras diferentes e foram medidas a densidade absoluta, a densidade de envelope e o tamanho médio das partículas das preparações resultantes tal como descrito abaixo.

A trealose 45H3830 (Sigma) e o manitol K91698380-703 (Merck) foram crivados ou criodessecados, compactados, moídos e depois passados por crivo. Uma gradação das preparações resultantes foi então analisada quanto ao tamanho das partículas e medições de densidade.

Porções de cada um dos excipientes de açúcar foram passadas por crivo para obter preparações com tamanhos de partícula reduzidos. A passagem por crivo foi efectuada utilizando crivos de aço inoxidável durante duas horas numa amplitude de 3 mm utilizando três tamanhos de crivo (75 μm, 53 μm e 38 μm) sem processamento adicional.

Alternativamente, porções de cada um dos excipientes de açúcar foram processadas utilizando os métodos do presente invento tal como se segue. Foram dissolvidos 40 g de cada um dos açúcares em água, congelados rapidamente e depois criodessecados de um dia para o outro. Foram guardadas amostras de cada preparação criodessecada e o restante foi compactado em discos numa matriz de compressão de 13 mm ($1{,}05\times10^6$ g/cm^2 (15000 lbs/polegada^2) durante 45 segundos). Os discos de manitol foram moídos utilizando almofariz e pilão e depois passados por crivo tal como descrito acima numa amplitude de 3 mm, utilizando três tamanhos de crivo. Os discos de trealose foram primeiro moídos num moinho de bolas vibratório (moinho de Retsch), depois moídos através de almofariz e pilão e passados por crivo tal como acima.

Amostras de cada uma das preparações de excipiente acima descritas foram então analisadas quanto à densidade absoluta e de envelope. A densidade absoluta foi determinada utilizando picnometria com hélio e a densidade de envelope foi determinada utilizando um Analisador de Densidade de Envelope GeoPyc™ Modelo 1360 (Micromeritics Instrument Corp.). Os resultados da análise estão apresentados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1

Pré-tratamento	Densidade da Trealose (g/cm^3)		Densidade do Manitol (g/cm^3)	
	Absoluta	Envelope	Absoluta	Envelope
Crivado	1,5	0,5	1,5	0,5
Liofilizado	1,5	0,3	1,5	0,3
Liofilizado, Comprimido, Moído, Crivado	1,5	0,8	1,5	0,8

Tal como pode ser observado na Tabela 1, nenhum dos vários métodos de processamento teve um efeito significativo na densidade absoluta dos excipiente em pó. Mais, tal como esperado, os açúcares não compactados, criodessecados tinham uma densidade de envelope muito menor que as outras preparações e uma porosidade concomitantemente maior (medição não mostrada). As medições de densidade para as amostras de trealose e de manitol demonstram claramente que os métodos do presente invento (compressão, moagem, passagem por crivo) conduzem a um aumento significativo da densidade de envelope relativamente a ambas as preparações, criodessecada e passada por crivo. Estes resultados indicam que os novos métodos aqui descritos podem ser utilizados para proporcionar preparações farmacêuticas particuladas densificadas que são adequadas para entrega através de técnicas de injecção sem agulha.

De forma concordante, foram descritos novos métodos para densificação de composições farmacêuticas particuladas e composições farmacêuticas densificadas formadas a partir destas. Embora as concretizações preferidas do presente invento tenham sido descritas com algum pormenor, entenda-se que

podem ser feitas variações óbvias sem se sair do âmbito do presente invento tal como definido pelas reivindicações anexas.

Lisboa, 19. DEZ. 2001

Por PowderJect Research Limited

- O AGENTE OFICIAL -

Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Método para formação de partículas densificadas a partir de uma preparação farmacêutica particulada, compreendendo a compactação da preparação para proporcionar uma preparação farmacêutica compactada e a redução do tamanho da preparação compactada em partículas densificadas de tamanho e densidade adequados para entrega transdérmica destas através de injecção sem agulha.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que as partículas densificadas têm um tamanho na gama de 0,1 a 150 μm.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que a gama é de 20 a 60 μm.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que as partículas densificadas têm uma densidade de partícula na gama de 0,8 a 3,0 g/cm^3.

5. Método de acordo com a reivindicação 4, em que a gama é de 0,8 a 1,5 g/cm^3.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a preparação farmacêutica particulada é uma composição liofilizada ou seca por pulverização.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a compactação é efectuada numa prensa a $7,03 \times 10^4$ a $1,68 \times 10^6$ g/cm^2 (1000 a 24000 libras por polegada quadrada).

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a compactação é efectuada sob vácuo.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a compactação é efectuada sem aquecimento ou tensão de corte.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a redução do tamanho do material compactado é efectuada através de moagem e/ou passagem por crivo.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a preparação farmacêutica particulada é uma preparação de um péptido ou proteína.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que o péptido ou proteína é seleccionado de insulina, calcitonina, octreótido, endorfina, liprecina, hormonas pituitárias, luteóides foliculares, factores de crescimento, asparaginase, gonadotropina coriónica, corticotropina e seus análogos, eritropoietina, epoprostenol, glucagon, interferões, interleucinas, menotropinas, oxitocina, estreptoquinase, activador de plasminogénio dos tecidos, uroquinase, vasopressina, desmopressina, antagonistas da angiotensina II, agonistas da hormona antidiurética, antagonistas da bradiquinina, moléculas CD4, moléculas de anticorpos e fragmentos de anticorpos, factores neurotróficos, factores estimulantes de colónias, hormona paratiróide e agonistas, antagonistas da hormona paratiróide, antagonistas das prostaglandinas, proteína C, proteína S, inibidores da renina, trombolíticos, factor de necrose tumoral, vacinas peptídicas, antagonistas da vasopressina e antitripsina α-1.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que o péptido ou proteína é seleccionado a partir de hormona de crescimento humana, HMG, acetato de desmopressina, factor de libertação do factor de crescimento, somatostatina, somatotrofina, factor de crescimento derivado de plaquetas, hormona estimulante do folículo urofolitropina, hormona luteinizante, factor-1 de crescimento semelhante a insulina e fragmentos de anticorpos Fab, Fab_2, Fv e sFV.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, em que a preparação farmacêutica particulada é uma preparação de uma construção génica.

15. Composição farmacêutica particulada densificada formada a partir de uma preparação farmacêutica liofilizada ou seca por pulverização, tendo a

referida composição densificada um tamanho médio de partículas na gama de 0,1 a 250 μm e uma densidade de partículas na gama de 0,1 a 25 g/cm^3.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, em que a preparação farmacêutica liofilizada ou seca por pulverização é uma preparação biofarmacêutica sensível ao calor.

17. Composição de acordo com a reivindicação 15 ou 16, em que a preparação farmacêutica liofilizada ou seca por pulverização é uma preparação de um péptido ou proteína.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, em que o péptido ou proteína é seleccionado de insulina, calcitonina, octreótido, endorfina, liprecina, hormonas pituitárias, luteóides foliculares, factores de crescimento, asparaginase, gonadotropina coriónica, corticotropina e seus análogos, eritropoietina, epoprostenol, glucagon, interferões, interleucinas, menotropinas, oxitocina, estreptoquinase, activador de plasminogénio dos tecidos, uroquinase, vasopressina, desmopressina, antagonistas da angiotensina II, agonistas da hormona antidiurética, antagonistas da bradiquinina, moléculas CD4, moléculas de anticorpos e fragmentos de anticorpos, factores neurotróficos, factores estimulantes de colónias, hormona paratiróide e agonistas, antagonistas da hormona paratiróide, antagonistas das prostaglandinas, proteína C, proteína S, inibidores da renina, trombolíticos, factor de necrose tumoral, vacinas peptídicas, antagonistas da vasopressina e antitripsina α-1.

19. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o péptido ou proteína é seleccionado de hormona do crescimento humana, HMG, acetato de desmopressina, factor de libertação do factor de crescimento, somatostatina, somatotrofina e factor de crescimento derivado de plaquetas, hormona estimulante do folículo urofolitropina, hormona luteinizante, factor-1 de crescimento semelhante a insulina e fragmentos de anticorpos Fab, Fab_2, Fv e sFV.

20. Composição de acordo com a reivindicação 15 ou 16, em que a preparação farmacêutica liofilizada ou seca por pulverização é uma preparação de uma construção génica.

21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 20, em que a gama de tamanho das partículas é de 0,1 a 150 μm.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, em que a gama é de 20 a 60 μm.

23. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 22, em que a gama de densidades das partículas é de 0,8 a 3,0 g/cm^3.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, em que a gama é de 0,8 a 1,5 g/cm^3.

25. Seringa sem agulha carregada com partículas produzidas através de um método tal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14 ou com uma composição tal como definida em qualquer uma das reivindicações de 15 a 24.

Lisboa, 19. DEZ. 2001

Por PowderJect Research Limited
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

Eng.º ANTÓNIO JOÃO DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA

Fig.1.

