



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0807544-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 20/02/2008**

**(45) Data de Concessão: 15/09/2020**

---

**(54) Título:** CORPO ALONGADO PARA INJEÇÃO PARENTERAL LIVRE DE AGULHA EM BAIXA VELOCIDADE DE UM DISPOSITIVO, MÉTODO PARA FAZER O REFERIDO CORPO, USO DO MESMO E EMBALAGEM DE DROGA PARA USO COM UM DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO DE DROGA

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/20; A61K 31/00; A61K 39/00; A61M 37/00.

**(30) Prioridade Unionista:** 22/02/2007 GB 0703507.4; 28/11/2007 GB 0723310.9.

**(73) Titular(es):** GLIDE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES LIMITED.

**(72) Inventor(es):** CHARLES DAVID OGILVY POTTER; SHOHRE NABAHI.

**(86) Pedido PCT:** PCT GB2008000589 de 20/02/2008

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/102136 de 28/08/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 24/08/2009

**(57) Resumo:** SÓLIDO FARMACÊUTICO A DOSE DE VACINA Um corpo para injeção parenteral em baixa velocidade a parti de um dispositivo é descrito. O corpo tem pelos menos uma terminação pontiaguda e compreende pelo menos um material ativo. Em adição, o corpo tem uma força compressora maior ou igual a 5 newton e a terminação pontiaguda tem um ângulo incluso entre cerca de 10-50°. Uma formulação de vacina sólida para distribuição parenteral livre de agulha, método para fazer o corpo, embalagem do corpo e uso do corpo, embalagem e dispositivo de distribuição adequado são também descritos.

“CORPO ALONGADO PARA INJEÇÃO PARENTERAL LIVRE DE AGULHA EM BAIXA VELOCIDADE DE UM DISPOSITIVO, MÉTODO PARA FAZER O REFERIDO CORPO, USO DO MESMO E EMBALAGEM DE DROGA PARA USO COM UM DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO DE DROGA”

[001]A presente invenção relaciona-se a um corpo alongado e formulação sólida para injeção parenteral em baixa velocidade a partir de um dispositivo, que pode ser utilizado com um injetor livre de agulha. O corpo tem pelo menos uma terminação pontiaguda indicada e compreende pelo menos um material ativo, que pode ser uma vacina. Em adição, o corpo tem uma força compressora de mais que ou igual a 5 Newton e a terminação indicada tem um ângulo incluído entre cerca de 10-50°.

[002]Uma vacina é uma preparação antigênica utilizada para estabelecer imunidade a uma doença. Vacinas podem ser profiláticas (por exemplo, prevenir ou melhorar os efeitos de uma futura injeção por qualquer patógeno natural ou “selvagem”), ou terapêuticas (por exemplo, vacinas contra câncer).

[003]Existem quatro tipos de vacinas tradicionais. Vacinas contendo micro-organismos mortos são derivadas a partir de micro-organismos previamente virulentos que tenham sido mortos com químicos ou calor. Exemplos são vacinas contra gripe, cólera, peste bubônica, e hepatite A. Vacinas contendo micro-organismos vivos atenuados são derivadas a partir de micro-organismos vivos que têm sido cultivados sob condições que desativam suas propriedades virulentas. Eles tipicamente provocam respostas imunológicas mais duráveis e é o tipo preferido para adultos saudáveis. Exemplos incluem febre amarela, sarampo, rubéola e caxumba. Toxicóides são compostos tóxicos inativados a partir de micro-organismos em casos onde esses (ao invés do micro-organismo por si mesmo) causam doença. Exemplos de vacinas baseadas em toxóide incluem tétano e difteria. Ao invés de introduzir um micro-organismo inativado ou atenuado a um sistema imune, um fragmento de mi-

cro-organismo pode criar uma resposta imune. Exemplos característicos incluem a subunidade da vacina contra HBV que é composto somente de proteínas de superfície do vírus (produzido em levedura) e a vacina de partícula do tipo vírus (VLP) contra papilomavírus humano (HPV) que é composta da proteína do capsídeo principal viral.

[004]Um número de vacinas inovativas está também em desenvolvimento e em uso. Certas bactérias têm polissacarídeo de revestimento externo que são pobremente imunogênicos. Ligando esses revestimentos externos às proteínas (por exemplo, toxinas), o sistema imune pode ser levado a reconhecer o polissacarídeo como se ele fosse um antígeno protéico. Esta abordagem é utilizada em vacina de *Haemophilus influenzae* do tipo B. Alternativamente, combinando a fisiologia de um micro-organismo e o DNA do outro, a imunidade pode ser criada contra doenças que têm processo de infecção complexo. Nos anos recentes um novo tipo de vacina, criada a partir de DNA de agentes infecciosos, chamada de vacina de DNA, tem sido desenvolvido. Esta trabalha por inserção (e expressão, reconhecimento do sistema imune em funcionamento) em células humanas ou animais, de DNA viral ou bacteriano. Algumas células do sistema imune que reconhecem as proteínas expressas montarão um ataque contra essas proteínas e células as expressando. Porque essas células vivem por um tempo muito longo, quando o patógeno que normalmente expressa essas proteínas é encontrado em um tempo mais tardio, eles serão atacados instantaneamente pelo sistema imune. Uma vantagem de vacinas de DNA é que elas são muito fáceis de produzir e estocar.

[005]O uso profilático de vacinas tem sido praticado por muitas décadas para proteger contra uma grande variedade de doenças. Algumas campanhas de vacinação têm sido tão bem sucedidas que um número de doenças são agora raro em muitas partes do mundo. Muitas vacinas novas estão em desenvolvimento para uso terapêutico e/ou profilático.

[006]A maioria das vacinas deve ser administrada através de injeção, embora umas poucas vacinas tenham sido desenvolvidas para administração oral ou nasal. Injeções têm tradicionalmente sido administradas com uma agulha e seringa, com a vacina em uma forma líquida. Esta técnica tem um número de desvantagens principais, em particular, fobia de agulha (adesão reduzida), formulação líquida (estabilidade e casos de estocagem em cadeia fria), e dispositivo de agulha (potencial para contaminação cruzada). Algumas vacinas não são suficientemente estáveis em uma forma líquida, mesmo se elas estão refrigeradas, e essas têm que ser mantidas como um pó. Antes da injeção esses pós devem ser reconstituídos, adicionando complexidade adicional ao processo.

[007]Adesivos com micro-agulhas estão em desenvolvimento para vacinações. Esses têm diminutas microagulhas que são ou revestidas com antígeno ou que têm pequenos buracos nelas através dos quais o antígeno pode ser empurrado. As microagulhas são inseridas em camadas externas da pele em benefício da imunogenicidade aumentada na pele.

[008]Vacinas para administração nasal têm também sido desenvolvidas, para benefício a partir da distribuição para a mucosa nasal. Entretanto, esses sistemas são muito caros para produzir. Um pequeno número de vacinas orais é comercialmente disponível e outras vias de administração estão em desenvolvimento, mas essas são improváveis de estarem em uso na rotina por muitos anos, se chegarem.

[009]Existem muitas vias diferentes para distribuição de composições terapêuticas. Em geral, administração oral é a via preferida desde que muitas substâncias drogas são facilmente absorvidas no trato gastrointestinal. É também uma forma de administração que é bem aceita pelos pacientes e usualmente resulta em boa adesão do paciente. Entretanto, nem todas as substâncias drogas podem ser formuladas para distribuição oral e tal via administrativa nem sempre provê a biodisponibilidade ótima de uma droga.

[0010]Uma via de administração que evita o trato gastrintestinal é referida como administração parenteral e é comumente a via de escolha para drogas que são degradadas ou são erraticamente ou de modo não confiável absorvidas quando administradas oralmente.

[0011]A pele é uma das mais eficientes vias para distribuição parenteral de um composto terapêutico e tal administração é mais comumente usada utilizando uma agulha e seringa como um sistema de distribuição, com o composto terapêutico em uma forma líquida. O sistema de distribuição agulha e seringa têm um número de desvantagens, incluindo a dor e medo associado com agulhas, o requerimento para uma formulação líquida e o perigo de se furar criado pelo uso e descarte de agulhas.

[0012]Sistemas de distribuição de drogas livres de agulhas podem ser utilizados para injetarem líquidos através da pele. Tal método de distribuição é tipicamente alcançado por criar um jato líquido muito fino e de alta velocidade que cria seu próprio orifício através da pele. Existem, entretanto um número de problemas com tal método, incluindo respingar de volta.

[0013]Com ambas as formas de distribuição de líquido, volumes relativamente grande de líquido são injetados dos mesmos, porque o líquido é incompressível, ter que rasgar o tecido a fim de ser acomodado. Em adição, nem todos os compostos terapêuticos têm uma boa solubilidade em água, resultando no requerimento de adicionarem aditivos ou tensoativos potencialmente tóxicos à solução. Em adição, uma solução aquosa de qualquer dado terapêutico é tipicamente quimicamente menos estável que uma formulação seca do mesmo composto. Uma solução aquosa tende a ter contaminação microbiana e precisa ser esterilizada utilizando aquecimento, radiação, filtração ou meios químicos. Além disso, a meia vida de uma formulação aquosa deve usualmente ser aumentada ou pela adição de conservantes, estabilizadores, anti-oxidantes e semelhantes ou por condições de estocagem especial

em baixas temperaturas para evitar transtornos químicos ou microbianos dos ingredientes ativos.

[0014]Injeção da droga através da pele não tem que ser alcançada com a droga em uma forma líquida padrão. Drogas de forma sólida têm sido administradas com sucesso com o sistema de PowderJect, que usa uma fonte de gás comprimido para acelerar a pulverização de drogas para uma velocidade em que as camadas externas da pele possam ser penetradas. Tal sistema tipicamente usa partículas de droga pulverizadas tendo um diâmetro de menos que 100 micra e requer uma velocidade de várias centenas de metros por segundo para penetrar no tecido humano. Entretanto, o sistema tem seus próprios problemas inerentes, tais como distribuição controlada e penetração profunda precisa. Na injeção parenteral, é importante distribuir o composto terapêutico para o tecido correto desde que drogas que não penetram a cútis não sejam absorvidas pelo corpo, algumas drogas devem alcançar o tecido muscular ou serem absorvidas na corrente sanguínea através do tecido subcutâneo dentro de um espaço de tempo pré-determinado. Energizar significa que para injetar partículas pulverizadas podem-se incluir gases comprimidos e explosivos, tais como propano, gasolina ou pólvora. Tais meios explosivos provêm um aparato de administração com seu próprio potencial de perigo inerente.

[0015]Também tem sido mostrado que hastes sólidas ou pedaços de um composto terapêutico podem ser pressionados, em uma velocidade relativamente baixa, na pele sem o requerimento de uma agulha, embora essas sejam mais tradicionalmente distribuídas como implantes.

[0016]EP 0139286 (Sumitomo Chemical Co Limited) revela preparações de liberação controlada na forma de agulha ou tipo barra que compreendem um ingrediente ativo e um veículo biodegradável farmacologicamente aceitável. A preparação de liberação controlada pode ser administrada ao corpo pela injeção por pressioná-la através de uma agulha vazia ou por implante.

[0017]WO 96/08289, US 5542920, US 6117443 e US 6120786 (Cherif Cheikh) revelam dispositivos de introdução parenteral livre de agulhas e medicamentos na forma de uma agulha sólida tendo uma terminação pontiaguda e uma integridade estrutural suficiente para penetrar na pele. As agulhas são menores que 2 mm, preferivelmente 0,2 a 0,8 mm, em diâmetro e 10 a 30 mm em comprimento.

[0018]US 2005/202072 descreve formulações não cristalinas para administração parenteral, isto é, corpos amorfos, tais como os produzidos por extrusão a quente. Os corpos cristalinos referidos (ver WO 00/62759) são, no entanto, insuficientemente fortes para injeção parenteral livre de agulha e têm uma baixa resistência à compressão.

[0019]EP 0049068 descreve projéteis de dose sólida para injeção balística em alta velocidade com dimensões inadequadas para aplicação em baixa velocidade.

[0020]US 6102 896 (Roser) é primariamente direcionada a um dispositivo injetor descartável para injeção de agulhas de vidro solúveis em água de liberação controlada. Entretanto, é também reconhecido que essas agulhas de vidro, que são cerca de 1 mm em diâmetro por 10 mm em comprimento e contêm um medicamento, podem também ser utilizadas como projéteis pioneiros para produzir uma via de baixa resistência através do tecido ao longo do qual uma suspensão líquida (exemplificada como uma droga em uma suspensão de fluído PFC) pode fluir. Este documento parece o primeiro e único documento a reconhecer que um projétil pioneiro dissolvível pode ser utilizado para facilitar a introdução de um medicamento. Entretanto, ele falha no reconhecimento que ele pode ser utilizado como uma técnica geral para introduzir medicamentos em outras formas.

[0021]WO 03/23773 (Caretek Medical Limited) relaciona-se a um método de distribuição de uma formulação terapêutica sólida em que um projétil transparente é propulsionado em baixa velocidade a partir de um dispositivo. O projétil cria uma

passagem na pele que acomoda uma composição terapêutica que segue atrás, independentemente do projétil.

[0022]WO 94/22423 (Bukh Meditec A/S) revela uma composição farmacêutica sólida na forma de um corpo na forma de agulha que deve ter uma forma e força para facilitá-la a penetrar a pele não rompida causando o menor dano tissular possível. Para isto ser alcançado, o corpo é uma forma alongada com um terminal pontiagudo que é criado por um corte diagonal. A força é provida pela composição que inclui gelatina como uma substância base e cristalina ou carboidrato caramelizado. Porque o corpo é essencialmente pressionado na pele a partir de início estático sem propulsão anterior, o corpo deve ter uma força compressora mínima de 15.000 lbs/in<sup>2</sup> (aproximadamente 100 N/mm<sup>2</sup>). Para uma haste tendo um diâmetro de 0,85 mm, este pode resultar uma força de colisão de aproximadamente 56 Newton.

[0023]WO 94/22423 também revela um processo para preparação da formulação compreendendo i) mistura de um polímero e opcionalmente um enchimento com uma droga substância ativa, ii) extruindo a mistura contendo a droga ativa através de um molde para formar um corpo alongado, iii) secando o corpo, e iv) cortando o corpo para formar um terminal pontiagudo.

[0024]WO 00/62759 (Novo Nordisk) descreve uma composição farmacêutica sólida para injeção parenteral compreendendo pelo menos um agente terapêutico e um ligador carboidrato em uma quantidade de pelo menos 0,5% por peso, em que o ligador carboidrato forma uma matriz amorfa. A adição de um agente não cristalino é opcional. Os aplicantes de WO 00/62759 têm encontrado que o uso de uma matriz amorfa permite a composição ter uma força compressora inferior, tipicamente pelo menos 5 Newton e preferivelmente 10 a 40 Newton. Entretanto, extrusão padrão da composição tende a incorporar ar na composição resultando em uma composição que não é suficientemente forte para penetrar o tecido e deve ser injetada por uma agulha hipodérmica, um trocar ou meios similares. Além disso, força é dada para a

composição por moldagem da injeção.

[0025]O aplicante tem identificado que existe uma necessidade para um melhoramento da composição sólida para distribuição parenteral livre de agulha. Em particular, o Aplicante tem reconhecido que ela é o formato da composição, especialmente a geometria de uma terminação pontiaguda, que tem uma influência na força requerida para facilitar a composição penetrar a pele causando mínima dor e dano. O Aplicante tem também encontrado que uma combinação de força da formulação e velocidade da formulação que a composição golpeia a pele provê o desenho ótimo para penetração efetiva. Realmente, provendo a composição com alguma velocidade ante dela golpear a pele permite à composição ter uma força inerente inferior. Isto em contraste a WO 94/22423 que requer uma força compressora muito alta (aproximadamente 56 Newton) porque pouca ou nenhuma velocidade é dada à composição antes dela golpear a pele.

[0026]Estabilidade de vacinas é um dos maiores problemas dentro da indústria da vacina. Grandes quantidades de vacinas perdidas a cada ano devido a transtorno na cadeia fria. Esses problemas são particularmente agudos em países desenvolvidos. Então, o desenvolvimento de vacinas que não requerem refrigeração pode ser um grande reforço para a indústria de vacina. Em adição, muitas vacinas são instáveis e então elas são estocadas em uma forma sólida, tipicamente como um pó liofilizado, que é mais estável que um líquido. Entretanto, mesmo as formas sólidas correntemente disponíveis requerem refrigeração. Correntemente, vacinas em formulações sólidas precisam ser reconstituídas antes para injeção com uma agulha e seringa. Se a vacina pode ser fabricada e estocada em uma forma de dosagem sólida e também administrada na mesma forma então ela tem os benefícios de uma formulação mais estável sem as complicações dos passos de reconstituição. Em adição às complicações adicionadas de reconstituição existem os custos adicionais de requerer não somente a vacina, mas também um frasco separado de dilu-

ente tal com água.

[0027]Também, muitas vacinas não constroem a resposta imune requerida após a única administração e uma administração anterior seguido por ou um ou dois “reforços” de administração para alcançar a imunização suficiente é requerido. Antígenos diferentes têm regimes de tratamento diferentes, mas o primeiro reforço da injeção é tipicamente administrado duas a quatro vezes após o primeiro, e um segundo reforço pode ser dado em um adicional de um a seis meses depois. Algumas vacinas (por exemplo, para influenza) não provêem proteção duradoura e então um paciente pode precisar ser vacinado a cada ano. Em adição, algumas vacinas (por exemplo, para influenza) precisam ser regularmente mudadas (anualmente para a gripe) para garantir que a proteção tenha sido dada contra as cepas apropriadas.

[0028]Com alguns antígenos, a resposta imune pode também ser aumentada pela adição de adjuvantes para as formulações. O adjuvante mais comum é alume (hidróxido de alumínio) que é insolúvel embora outros adjuvantes estejam no desenvolvimento ou estão também no mercado.

[0029]Tem sido demonstrado que a pele é muito imunogênica e então, se uma injeção intradérmica pode ser feita, ela deve resultar em uma resposta imune aumentada. Esta oferece o potencial para usar doses inferiores de antígeno para alcançar a resposta imune requerida. Fazer uma injeção intradérmica verdadeira com uma agulha e seringa é muito difícil e, além disso, injeções são normalmente dadas em ou tecido muscular ou subcutâneo.

[0030]Injetores de jato líquidos têm sido desenvolvidos para campanhas de vacinação em massa. Essas tecnologias ainda têm todos os problemas associados com formulações líquidas e tendem a requerer fontes de pulverização caras ou complicadas. Confiança foi perdida neste tipo de sistema no passado quando contaminação cruzada de doenças foi vista em pacientes devido ao procedimento de vacinação.

[0031]A tecnologia PowderJet (agora pertencendo a Pfizer) dispara pós na pele que ou contém o antígeno ou que têm o antígeno revestido neles. O sistema tem sido mais bem sucedido para a distribuição das vacinas de DNA que são revestidas em veículos de partículas de ouro. É acreditado que as partículas de ouro sejam pequenas o suficiente para ser distribuídas nas células da derme e é a administração intracelular que provê a imunogenicidade aumentada. Entretanto, o sistema tem seus próprios problemas inerentes, tal como distribuição controlada e penetração profunda precisa em tipos de pele e localizações diferentes no corpo. Energizar significa usar para injetar partículas pulverizadas gases comprimidos e explosivos, tais como hélio, propano, gasolina ou pólvora. Tais meios explosivos provêm o aparato de administração com seus próprios perigos potenciais inerentes. Esses dispositivos são também complicados e, além disso, caros.

[0032]A indústria de vacinas pode ser dividida em pelo menos três áreas distintas:

- Países industrializados
- Países em desenvolvimento
- Biodefesa

[0033]Cada uma dessas três áreas tem necessidades particulares e prioridades como mostrado na Tabela 1. A tabela ilustra a relativa importância de diferentes características nas três áreas da indústria da vacina. Quanto mais alto o número, mais importante a característica é para aquele território.

Características Chaves	Países em Desenvolvimento	Países Industrializados	Uso emergencial (biodefesa, pandemia)
Custo (barato)	5	2	3
Estabilidade	4	2	4
Facilidade de uso	4	1	4
“Livre de dor”/ fobia de agulha	1	5	1
Nenhum efeito ad-	1	4	1

verso			
Nenhuma contaminação cruzada	5	4	4
Rápida distribuição	2	3	5

Tabela 1: Dados a partir de Gideon Kersten, Needle-free & Autoinjectors, Management Forum, 22-23 de março de 2007, Londres.

[0034]Países Industrializados: vacinação de crianças é o tipo mais comum de vacinação no mundo industrializado, mas existe também um grande mercado para vacinas de viagens. O principal problema para vacinações nos países industrializados é adesão. Pacientes devem acreditar que as vacinas são seguras e, se elas podem ser administradas em uma maneira mais “amigável ao paciente”, mais pessoas serão vacinadas. Em 1998 foram relatados no RU (Reino Unido) que as vacinas de sarampo, caxumba e rubéola em bebês podiam estar causando autismo em algumas das crianças. Esses relatos levam muitas crianças a não serem vacinadas, que por sua vez levam ao aumento de erupções de sarampo no RU. Muitas novas vacinas estão em desenvolvimento e essas podem inicialmente somente ser comercializadas em países industrializados devido aos custos limitantes. Essas incluem vacinas contra infecções tal como papilomavírus humano (HPV).

[0035]Países em desenvolvimento: O principal problema para programas de vacinação em países em desenvolvimento são 1) evitar agulhas, que são rotineiramente reutilizadas e assim causam a disseminação de doenças transmitidas pelo sangue tais como hepatite B e HIV, e 2) ter mais vacinas estáveis que não precisam de refrigeração. Manter o armazenamento de cadeia fria em países industrializados é desafiador o suficiente sem ter que manter materiais frios em partes do mundo onde as temperaturas ambientes podem ser altas e que sempre não possuem suprimentos de eletricidade confiáveis. Relatos atestam que até 50% das vacinas têm que ser jogadas devido à falha no armazenamento de cadeia fria. Em adição aos dois critérios principais iniciados acima, programas de vacinação em países em de-

envolvimento são sempre financiados por doações e então somente tecnologias de baixo custo podem ser empregadas a fim de vacinar quantas pessoas for possível.

Uso emergencial: seguindo os ataques terroristas na América em 2001, o Governo dos EUA começou a estocar vacinas para proteger contra outros potenciais ataques. Isto inclui vacinas tais como antrax e varíola. Em adição a ameaça terrorista, existe também o perigo de início de pandemia de doenças tal como influenza. No presente, os estoques de vacinas de antrax e varíola têm sido substituídos a cada dois a três anos devido ao limitado de tempo de estoque do material, mesmo quando ele está refrigerado. Então, a vacina ideal para estocagem deve ser estável por muitos anos em temperatura ambiente e não deve requer profissionais da saúde treinados para fazer as injeções no caso de uma emergência. Uma tecnologia ideal para distribuição de vacinas estocadas deve ser de fácil distribuição e fácil uso em situações emergenciais, preferivelmente por pessoas não médicas ou não da área de saúde. É contra este antecedente que o Aplicante tem investigado soluções alternativas para as tecnologias correntemente disponíveis. Em adição, as tecnologias correntes tipicamente não levam em consideração os diferentes requerimentos demandados pelas três áreas principais do mercado de vacina. Então, o Aplicante tem tentado prover uma formulação de vacina e sistema de distribuição que englobe substancialmente todos os problemas das tecnologias existentes enquanto provê uma solução que é adequada para uso nas três principais áreas comerciais.

[0036]Consequentemente, no mais amplo aspecto, a invenção reside em um corpo alongado livre de agulha para injeção parenteral em uma baixa velocidade a partir de um dispositivo, o corpo tendo pelo menos uma terminação pontiaguda e compreendendo pelo menos um material ativo, caracterizado em que o corpo tem uma força compressora maior que ou igual a 5 Newton e a terminação pontiaguda tem uma ângulo incluso de entre cerca de 10-50°, e em que o corpo é uma formulação sólida de vacina que é pelo menos parcialmente cristalina, o referido corpo

compreendendo um ou mais agentes antigênicos ou imunogênicos e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes. A terminação pontiaguda pode ter um ângulo incluso de entre cerca de 10-40°.

[0037]O ativo pode ser entre outras coisas, uma vacina. Onde a formulação sólida compreende uma vacina, os termos “corpo alongado” e “formulação sólida” são utilizados de modo passível de mudança.

[0038]Um agente antigênico ou imunogênico é um agente que é capaz de induzir uma resposta imune dentro de um animal. Um termo alternativo utilizado para tal agente é “antígeno” e os dois termos serão utilizados de modo passível de mudança através desta especificação.

[0039]O termo “sólido” é utilizado no contexto de um estado em que a matéria é firme e estável na forma de maneira que a matéria retém sua própria forma. Em particular, a formulação sólida tem a forma de uma haste, pedaços, barra ou agulha sólida.

[0040]A formulação sólida tem pelo menos uma terminação pontiaguda e uma força compressora maior ou igual a 5 Newton. A terminação pontiaguda tem um ângulo incluso de entre cerca de 10-50°. Uma formulação adequada é descrita no Pedido GB No. 0703507.4 (Glide Pharmaceutical Technologies Limited).

Idealmente o corpo alongado tem uma forma e força inerente para permitir que ele penetre na pele não danificada.

[0041]O termo força compressora refere-se à força do corpo quando comprimido longitudinalmente, de terminação para terminação, ao invés de circunferencialmente. O Apicante tem encontrado que o corpo pode ter uma força suficiente para penetração da pele, tal força tipicamente precisando ser maior que ou igual a 5 Newton. Entretanto, uma força de entre 5 a 500 Newton é adequada para alcançar a penetração do corpo com uma força preferida sendo entre 5 a 50 Newton. Uma força ainda mais preferida está entre 5 a 20 Newton e mais preferivelmente, aproximada-

mente 10 Newton. Uma força compressora de entre 20 a 50 Newton é preferida com uma força mais preferida sendo aproximadamente 30 Newton.

[0042]Em um exemplo, a formulação compreende um projétil pioneiro em combinação com uma formulação sólida compreendendo um ou mais antígenos. Neste exemplo, o projétil pioneiro cria uma passagem na pele que acomoda a formulação sólida que segue atrás, independentemente do projétil pioneiro. Tal arranjo é descrito em WO 03/023773 (Glide Pharmaceutical Technologies Limited).

[0043]O corpo ou formulação sólida da invenção é provido com inércia, pressionando, de forma que ele golpeia a pele em uma baixa velocidade. Esta inércia permite a provisão de um material com uma força compressora inferior e provê distribuição melhorada do corpo para a localização parenteral desejada. Uma velocidade de entre 0,5 a 50 m/s é preferida, mais preferivelmente entre 0,5 a 20 m/s, opcionalmente entre 0,5 a 10 m/s.

[0044]O corpo terá tipicamente uma terminação pontiaguda com a outra terminação não sendo pontiaguda. Por exemplo, um corpo pode ter uma terminação reta e uma terminação pontiaguda, onde a terminação pontiaguda assiste à penetração do tecido alvo. Em uma modalidade alternativa, o corpo pode ter uma ponta em ambas as terminações. O Apicante tem encontrado que tal modalidade fará o processo de corte mais fácil e também facilitará a embalagem do corpo desde que a orientação específica na embalagem não seja requerida.

[0045]O Apicante tem encontrado que a geometria da terminação pontiaguda tem uma influência na força requerida para penetração do corpo: quanto mais agudo o ângulo da terminação, menor a força requerida para empurrar o corpo no tecido alvo. Entretanto, se o ângulo é muito agudo então é difícil fabricar uma boa terminação pontiaguda repetidamente. Assim, um ângulo preferido incluso da terminação pontiaguda é 20-30° e um ângulo de cerca de 23° tem sido encontrado ser o ótimo. O ângulo incluso é o ângulo incluso pelas faces convergentes opostas da

terminação pontiaguda, por exemplo, cruzando o diâmetro de um cone, ou faces convergentes opostas de uma terminação com uma seção cruzada de um quadrado ou um triângulo. Onde a terminação tem mais que um par de faces opostas diferentes, por exemplo, com uma seção cruzada elíptica, ou onde ele diminui a espessura com uma seção cruzada retangular, ele é o menor ângulo incluso por duas faces opostas. A terminação pontiaguda pode compreender uma ponta “cinzel” central. A ponta cinzel pode ter um ângulo incluso de entre cerca de 10-50° ou 10-40°. Em uma modalidade, o ângulo preferido para um corte oblíquo da terminação é cerca de 23 graus; a terminação pode assim ter um ângulo incluso de 46 graus de acordo com nossa definição.

[0046]A terminação pontiaguda tem uma ponta que pode ser reta, cônica, parte esferoidal, esfenoïdal ou fraturada. Enquanto a terminação da ponta em uma ponta afiada é ideal, Em alguns exemplos algumas moldagens ou embotamento da ponta são desejados ou inevitáveis como parte do processo de fabricação. Dependendo da estrutura química do material ativo e o método utilizado para fazer o corpo, o corpo pode ser pelo menos parcialmente cristalino ou pelo menos parcialmente amorfo ou transparente.

[0047]O material ativo no corpo pode ser selecionado a partir do grupo compreendendo peptídeos, proteínas, DNA, RNA, moléculas pequenas, moléculas marcadas, corantes, antígenos, vacinas e vacinas de células inteiras. Pequenas moléculas podem ser de ocorrência natural ou sintética e podem ser orgânicas ou inorgânicas. Será entendido que as moléculas marcadas podem ser marcadas com qualquer marcador adequado, incluindo marcador radioativo ou químico. Tais moléculas marcadoras, bem como corantes, podem ser utilizadas para propósitos de diagnósticos. Em uma modalidade preferida, o material ativo é um composto farmacologicamente ativo e pode ser qualquer tipo de droga ou vacina, ou pode ser uma combinação de uma ou mais drogas ou vacinas. No caso de alguns materiais farmacêuticos ativos,

tais como vacinas, um antígeno ou antígenos podem ser combinados com, ou adsorvidos a, um adjuvante.

[0048]Em particular, o composto farmacologicamente ativo pode ser utilizado no tratamento de doenças nos campos da endocrinologia, oncologia, cardiologia, infecções, dermatologia, obstetrícia, ginecologia, respiratório, imunologia, tratamento de deficiências hormonais, doença do SNC, medicina de emergência, vacinações, controle da dor ou diabetes. Tal tratamento inclui profilaxia e tratamento preventivo. O ou cada antígeno pode ser adsorvido em uma superfície do corpo, ou contido dentro ou como parte do corpo.

[0049]A formulação sólida pode ainda compreender um ou mais adjuvantes. Nesta modalidade, o ou cada antígeno pode ser combinado com, ou adsorvido a, um adjuvante. Adjuvantes adequados incluem hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio. Outros adjuvantes que têm sido incorporados em produtos ou estão no desenvolvimento incluem esqualeno, MF59 (propriedade da Novartis), microesferas de polímeros e óleos.

[0050]A formulação sólida da invenção pode ser utilizada para injetar uma ou mais doses simultaneamente em uma forma de dosagem sólida. Alternativamente, a invenção permite a injeção de uma ou mais formulações simultaneamente. Isto prevê a oportunidade para administração simultânea de uma formulação de dissolução rápida e uma dissolução mais lenta ou uma formulação pulsada. Neste caminho, ambas, administração inicial e reforços podem ser dados ao mesmo tempo. As formulações podem incluir uma formulação de liberação imediata e/ou uma formulação de liberação controlada. As formulações podem incluir uma formulação de liberação contínua e/ou formulação de liberação pulsada.

[0051]Ter a vacina em uma forma de dosagem sólida com estabilidade aumentada é importante se o antígeno é para permanecer viável no tecido por um número de dias ou semanas. A habilidade para imunizar paciente completamente com

uma injeção não irá somente ganhar tempo e dinheiro por somente tratar o paciente uma vez, mas irá garantir que o paciente esteja completamente imunizado.

[0052]Adjuvantes são pensados causar uma “irritação” local na pele, assim causar uma resposta imune aumentada. Uma dosagem sólida facilmente causa irritação local na pele e este efeito pode ser utilizado em adição à inclusão de qualquer adjuvante que forme parte da forma de dosagem inicial. Expresso de outra forma, uma formulação baseada em açúcar pode ter um efeito adjuvante inicial. Dissolução rápida do açúcar deixa outras partículas adjuvantes no tecido criando uma duração maior e/ou irritação secundárias. Então, a dosagem sólida pode elicitar um efeito adjuvante suficiente para evitar a necessidade de partículas adjuvantes ser incluídas na formulação. Alternativamente, a dosagem sólida pode elicitar um efeito adjuvante suficiente de modo que a dose de partículas adjuvantes adicionadas à formulação pode ser reduzida. Se níveis reduzidos de partículas adjuvantes são utilizados dentro da formulação, custos podem ser reduzidos no adjuvante, e mais importantemente, a formulação tem menos material estranho ao humano, animal ou pássaro que será injetado. Isto é importante porque os adjuvantes do tipo hidróxido de alumínio não dissolvem em tecidos.

[0053]Uma forma de dosagem sólida também provê a opção de uma formulação de liberação controlada. Desta forma, a imunogenicidade da vacinação pode ser aumentada, ou por liberação contínua de antígeno ao longo do tempo e/ou liberação pulsada de alguns antígenos em um tempo pré-determinado após a injeção. A liberação pulsada pode ser alcançada automaticamente pela formulação no tecido, por exemplo, uma dissolução lenta do revestimento ao redor de um núcleo contendo antígeno de dissolução rápida, de modo que o antígeno é liberado como uma pílula quando o revestimento externo se dissolve. Alternativamente, liberação pulsada do antígeno pode ser iniciada por um estímulo externo no tempo que o antígeno é para ser liberado.

[0054]Alternativamente, a formulação sólida pode ser dissolvida rapidamente, provendo um volume concentrado de antígeno. Esta alta concentração pode ter um efeito na imunogenicidade da vacinação.

[0055]Produzindo as vacinas em uma forma de dosagem sólida significa que um número de antígenos pode ser formulado junto. Vacinas multivalentes são fáceis de serem produzidas, mas elas requerem testes significantes para garantir que os antígenos individuais não reajam entre si quando em contato em solução. Isto é superado com formulações de dose sólidas como antígenos são muito menos prováveis de reagirem entre si quando em um estado sólido.

[0056]Uma vantagem adicional de uma formulação sólida é que a resposta imune ótima pode não ser encontrada nas áreas padrões do tecido que são alvos por uma injeção de agulha e seringa. Então, uma formulação sólida permite administração de um antígeno para os tecidos e áreas que provêm uma resposta imune mais alta e mais eficiente, tal como a pele. Então, em uma modalidade preferida, a formulação é adequada para administração dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea ou intramuscular.

[0057]Ainda uma vantagem adicional de uma formulação sólida é que uma dose inferior de antígeno pode ser requerida para alcançar uma resposta imune adequada quando comparada a uma formulação de agulha e seringa. Expresso em outra forma, a formulação pode produzir uma resposta imune aumentada. Em outras palavras, um aumento na eficiência da vacinação é vista com uma formulação sólida quando comparada a uma formulação líquida administrada através de seringa e agulha. Alternativamente ou em adição, a administração dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea ou intramuscular da formulação pode produzir uma resposta imune aumentada. Isto significa que ou o título do anticorpo mais alto pode ser alcançado para a mesma dose do antígeno ou alternativamente uma dose inferior do antígeno pode ser utilizada. Deste modo, uma formulação sólida provê uma oportu-

nidade para poupar dose o que, por sua vez, tem um impacto no custo do material da vacina. Isto também significa que mais doses podem ser obtidas a partir de um lote de material de vacina. Isto é particularmente importante em cenários tais como início de pandemia de influenza onde a demanda por uma vacina irá ultrapassar em muito o fornecimento disponível.

[0058]Mesmo uma redução de dez por cento em cada injeção pode prover redução de custos, mas eficácia maior com uma formulação sólida pode levar a somente 75%, 50% ou 25% do antígeno requerido comparado a uma injeção líquida padrão com uma agulha e seringa. Entretanto, doses de antígenos não mostram tipicamente uma dose-resposta linear em humanos e outros animais. Além disso, se uma formulação ou modo de distribuição resulta em uma resposta imune aumentada, quando comparada a uma injeção com agulha e seringa, então somente um décimo, ou um centésimo ou mesmo um milésimo da dose do antígeno tipicamente requerida para administração com agulha e seringa pode ser requerida para produzir a mesma ou aumentada resposta imune.

[0059]Se a dose de antígeno pode ser reduzida então a dose de adjuvante, se requerida, pode também ser reduzida a 75%, 50% ou 25% do adjuvante requerido comparado a uma injeção líquida padrão com uma agulha e seringa. Entretanto, se o adjuvante produz uma dose-resposta não linear então uma formulação de dose sólida deve somente requerer um décimo, ou um centésimo ou mesmo um milésimo da dose do adjuvante para dar a mesma resposta imune como uma agulha e seringa.

[0060]Será apreciado que o antígeno que possa estar em qualquer forma adequada, tais como morto, atenuado ou micro-organismos combinados, compostos tóxicos inativados, inteiros ou fragmentos de proteínas ou polissacarídeos, DNA ou RNA. O antígeno pode também ser um virossomo, uma partícula tipo vírus (PTV), DNA complexado ou não complexado, vírus adeno-associado, um vetor alfavírus,

um vetor adenovírus ou um vetor poxvírus.

[0061]A vacina pode ser utilizada no tratamento de doenças em campos particulares de oncologia, infecções, imunologia, medicinas emergenciais e vacinações. Tal tratamento inclui profilaxia e tratamento preventivo.

[0062]Enquanto a quantidade de material ativo ou antígeno será determinada pela dose requerida, o material ativo estará presente em uma quantidade de entre 0,1% e 99,9% por peso do corpo, preferivelmente entre 0,1 e 60% por peso e mais preferivelmente em uma quantidade de entre 0,1 e 35% por peso. Se um adjuvante é desejado ou requerido a fim de melhorar a eficácia da vacina então este pode estar presente em uma quantidade entre 0,5% e 99,9% por peso do corpo, preferivelmente entre 0,5% e 60% por peso e mais preferivelmente em uma quantidade entre 0,5% e 35% por peso.

[0063]O material ativo pode incluir, ou pode estar incluso dentro de uma formulação de liberação imediata e/ou formulação de liberação controlada. O material ativo pode incluir, ou pode estar incluso dentro de uma formulação de liberação contínua e/ou formulação de liberação pulsada.

[0064]Em outra modalidade, o corpo ainda compreende um ou mais excipientes. Os excipientes são tipicamente requeridos para acumular o material ativo, bem como agir como um misturador para prover uma dose robusta adequada para administração. Em alguns casos, o material ativo pode ser capaz de agir como um ligador e agente de volume, significando que o corpo pode compreender 100% de material ativo. Em alguns casos, o antígeno pode ser capaz de agir como o ligador e agente de volume, significando que o corpo pode compreender 100% do antígeno. Onde baixas doses de material ativo são requeridas, proporções mais altas de excipientes podem ser utilizadas. Idealmente, quaisquer excipientes são GRAS (Geralmente Observado Como Seguro) registrados para uso farmacêutico, especialmente administração parenteral.

[0065]Uma variedade de excipientes pode ser utilizada, mas excipientes diferentes têm propriedades físicas diferentes e agem como ligadores de formas diferentes. Excipientes que são tipicamente utilizados em formulações de comprimidos são sempre os melhores agentes ligantes embora, se possível, excipientes selecionados são aqueles já utilizados em produtos farmacêuticos parenterais. Excipientes podem ser selecionados para dar uma liberação imediata do ativo para a circulação sistêmica ou podem ser selecionados para prover uma liberação sustentada ou controlada. Se liberação imediata é requerida, um excipiente de alta solubilidade em água ou excipientes pode ser utilizado, por exemplo, açúcares, polivinil pirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG). Em contraste, se liberação sustentada ou controlada do material ativo é desejada então materiais tais como polímero biodegradável pode ser utilizado como os excipientes. A frase “liberação controlada” refere-se a formulações onde a liberação do material ativo inclui liberação lenta ou pulsada, bem como misturas de liberação lenta e rápida. Tais formulações podem ser para uso profilático ou preventivo, bem como para uso terapêutico.

[0066]Desintegrantes podem também serem adicionados, se desejados, para assistir na desintegração do material ativo. Por exemplo, desintegrantes solúveis em água tais como celuloses, incluindo cabóxi metilcelulose de sódio ou PVP ou povidona-cruzada (CPVP), podem ser utilizados.

[0067]Bem como prover a força física para a formulação, os excipientes podem também precisar prover qualquer estabilidade química requerida pelo material ativo ou antígeno. Tais excipientes podem facilitar as doses finais para serem estocadas em temperatura ambiente ou temperaturas maiores ao invés de requererem estocagem em cadeia fria. Esses excipientes podem também prover uma meia vida aumentada e/ou proteger o material ativo ou antígeno através de processos, tais como radiação ionizante ou outras formas de esterilização, para garantir que a dose final seja estéril. Exemplos de agentes estabilizantes incluem trealose, histidina, ci-

tratos, lactatos, aminoácidos, poliéteres e edetato disódico. Drogas e vacinas são tipicamente mais estáveis quando estocadas em uma forma de dosagem sólida e muitas drogas correntes e vacinas são estocadas como pós liofilizados e reconstituídos antes da injeção com uma agulha e seringa. Enquanto os agentes antigênicos ou imunogênicos podem ser necessários para serem liofilizados antes se serem formulados em uma formulação sólida, é a formulação sólida que é então administrada. Nenhuma reconstituição é requerida e a formulação sólida dá uma meia vida mais longa para a vacina. A consideração adicional com pós liofilizados e estabilidade é que um pó tem uma área de superfície relativamente grande. Em contraste, a formulação sólida da presente invenção apresenta uma área de superfície menor para a atmosfera comparada a um pulverizado e não deve mostrar estabilidade e meia vida melhorada.

[0068]Consequentemente, os excipientes podem ser selecionados a partir do grupo compreendendo agentes de volume, anti-oxidantes tais como Vitamina C e metabissulfitos, desintegrantes, ligadores, polímeros biodegradáveis, sais e tampões, agentes umidificantes tais como poloxâmeros e polivinil álcool (PVA), adjuvantes e agentes estabilizantes.

[0069]Materiais típicos que podem ser utilizados como excipientes incluem açúcares e carboidratos tais como manitol, lactose, sorbitol, sacarose, frutose, trealose, rafonise, maltose, glicose, dextrose, dextrans, ciclodextrinas, maltodextrinas e alginato de sódio. Alguns desses materiais podem agir como ligadores e/ou agentes de volume e/ou estabilizantes dependendo do material ativo. Formulações baseadas em açúcar tipicamente produzem formulações de dissolução muito rápida. Sorbitol é um excipiente preferido como ele age como ambos, ligador e um agente de enchimento/de volume e é aprovado para administração parenteral. Agentes de volume alternativos podem ser sais de metal alcalino, incluindo sódio e magnésio, lactato, citrato, tartarato e gluconato. Um ligador alternativo pode ser o PVP. Alginato de só-

dio tem também sido utilizado como um excipiente para produzir formulações robustas. O excipiente pode assim ser alginato de sódio.

[0070]Estabilizadores podem ser adicionados para aumentar a meia vida do produto e evitar refrigeração. Também, estabilizadores podem ser adicionados para proteger a droga/vacina de radiação ionizante durante a esterilização. O corpo pode compreender um excipiente estabilizante que desempenha cada uma dessas funções, ou o corpo pode compreender dois ou mais excipientes estabilizantes, cada um desempenhando uma dessas funções.

[0071]Sais e tampões adequados incluem ácido cítrico e citrato de sódio, ácido tartárico e tartarato de sódio, ácido láctico e lactato de sódio, ácido maléico e maleato de sódio.

[0072]Outros materiais que podem ser utilizados incluem poliéteres, tais como polietileno glicol; poliéteres são particularmente adequados para formulações de rápida dissolução. Será apreciado que poliéteres devem ter um peso molecular de cerca de 1000 KDa porque, abaixo deste peso molecular, os compostos são líquidos em temperatura ambiente.

[0073]Se uma liberação mais lenta do material ativo para a circulação sistêmica é requerida, materiais de polímero biodegradável podem ser incorporados. O polímero, tais como poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLG), ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona, polianidro e poliortoésteres, podem ser incorporados como microsferas em uma matriz de dissolução rápida. Alternativamente, o polímero pode ser utilizado como o principal agente de volume ou ligador na formulação.

[0074]Pode ser também desejado revestir uma formulação de dissolução rápida com um material de dissolução mais lenta de modo que o material ativado dentro da formulação de dissolução rápida seja liberado para a circulação sistêmica por horas, dias, semanas ou meses após a administração do corpo da invenção para o tecido alvo.

[0075] Preferivelmente, o material ativo é homogeneamente disperso através do corpo. Entretanto, o corpo pode ter uma terminação pontiaguda inerte ou ponta com um material ativo sendo encontrado na parte alongada do corpo. Em tal modalidade, o material ativo pode ser separado a partir do material não ativo no corpo por qualquer meio adequado.

[0076] Alternativamente, o antígeno pode ser pulverizado do lado de fora do corpo que assim age como um veículo. Preferivelmente, o antígeno é homogeneamente disperso através do corpo. Entretanto, o corpo pode ter uma terminação pontiaguda inerte ou ponta com o antígeno sendo encontrado na parte alongada do corpo. Em tal modalidade, o antígeno pode ser separado a partir do material não ativo no corpo por qualquer meio adequado.

[0077] Vantajosamente, o corpo alongado tem um diâmetro entre cerca de 0,5 mm a 3 mm, embora um diâmetro ideal esteja entre cerca de 0,6 mm a 1,5 mm. O corpo pode ter um comprimento de uns poucos milímetros até cerca de 15 mm, embora um comprimento de 2-8 mm seja preferido.

[0078] Será apreciado que o corpo pode ser de qualquer forma seccional cruzada adequada, incluindo ovóide, triangular, circular, obround (uma figura fechada tendo dois lados paralelos e duas terminações semicirculares), retangular e poligonal.

[0079] Em um aspecto, a invenção reside em um método para fazer o corpo alongado da invenção. O método compreende:

- i) mistura de pelo menos um material ativo e qualquer excipiente como material seco com um fluído para produzir uma pasta;
- ii) formação da pasta;
- iii) corte da pasta em um formato tendo pelo menos uma terminação pontiaguda com um ângulo incluso de entre cerca de 10-50°, o método ainda compreendendo secagem da pasta, ou antes, ou depois do passo de corte.

[0080]Em particular, o método compreende i) mistura de pelo menos um material ativo e qualquer excipiente como material seco com um fluido para produzir uma pasta; ii) formar a pasta; iii) secar a pasta; e iv) cortar a pasta para uma forma tendo pelo menos uma terminação pontiaguda com um ângulo incluso de entre cerca de 10-50°.

[0081]O método pode compreender i) mistura de pelo menos um material ativo e qualquer excipiente como material seco com um fluido para produzir uma pasta; ii) formar a pasta; iii) cortar a pasta para uma forma tendo pelo menos uma terminação pontiaguda com um ângulo incluso de entre cerca de 10-50°; e iv) secar a pasta.

[0082]O ângulo incluso pode ser entre cerca de 10-40°.

[0083]Em uma modalidade, qualquer excipiente pode ser misturado em uma mistura homogênea seca antes de ser adicionado ao material ativo e fluido. Alternativamente, algum ou todo o material ativo e algum ou todo de um ou mais excipientes podem ser adicionados para o fluido antes de misturar com o material seco remanescente. Uma vantagem de adicionar o material ativo ao fluido é que é possível alcançar muito boa mistura do material ativo através da formulação. Em ainda outra alternativa, algum ou todo de um ou mais excipientes podem ser adicionados ao fluido antes da mistura com o material ativo e qualquer material remanescente.

[0084]Em uma modalidade adicional, uma mistura seca do material ativo e qualquer excipiente podem ser preparadas antes da adição ao fluido se o material ativo não for dissolvido ou incorporado em uma pequena quantidade de fluido. Nesta modalidade, o material ativo é idealmente misturado com aproximadamente uma quantidade igual dos excipientes e misturado perfeitamente antes de adicionar outra quantidade igual de excipientes e misturas até todos os excipientes serem utilizados. Os excipientes são preferivelmente adicionados em quantidades pequenas para garantir uma boa mistura. Uma vez a mistura homogênea tenha sido criada, o fluido é

preferivelmente adicionado ao material seco e a mistura resultante formada.

[0085] Outra vantagem deste processo é que o método pode ser feito em ou abaixo da temperatura ambiente. Temperaturas elevadas, mesmo por períodos curtos de tempo, podem causar degradação de proteínas e peptídeos. Então, uma temperatura acima de 4 °C, preferivelmente temperatura ambiente é vantajosa, com uma temperatura ótima sendo entre 18°C e 22°C.

[0086] O Aplicante tem encontrado que a adição de um fluido ao material seco lubrifica a mistura e faz a formação mais fácil e mais confiável e significativamente aumenta a produtividade do processo. O fluido é, em essência, um fluido de granulação como ele granula os materiais secos. Enquanto o fluido de granulação preferido é água, qualquer outro fluido pode ser utilizado que não cause dano à formulação e será permitido às formulações secarem (isto é, não óleos). O fluido de granulação é preferivelmente uma mistura e pode ser um álcool, solvente ou outra solução tamponada. Neste contexto, uma solução tamponada é uma solução que contém sais ou químicos. Tais sais ou químicos tipicamente agem para estabilizar o material ativo.

[0087] Um importante aspecto do processo é a quantidade de fluido de granulação que é adicionado ao material seco para garantir que o material formado não seja nem muito seco (tenha uma “pele áspera” ao invés de uma aparência lisa) ou muito úmido (não pode manter sua forma sob seu próprio peso). Então, o fluido é preferivelmente adicionado ao material seco em uma quantidade de menor que ou igual a 10-30% do volume pelo, idealmente aproximadamente 15% de volume por peso do material seco.

[0088] O tamanho da partícula pode fazer uma diferença na força das formulações. Pelo menos um material ativo e/ou qualquer excipiente pode estar na forma de partículas. As partículas podem ser de um tamanho padrão ou uniforme, por exemplo, um diâmetro padrão ou uniforme, ou dimensão mais comprida. Tais partí-

culas padronizadas podem prover melhor força para o corpo alongado da invenção.

[0089]Em outra modalidade, o método adicionalmente inclui triturar o material seco.

[0090]Um tamanho de partícula de 0,1-1000 micrômetros em diâmetros é vantajoso, enquanto um tamanho de partícula menor que 500 micrômetros em diâmetro é preferido e um tamanho de partícula menor que 300 micrômetros em diâmetro é ainda mais preferido.

[0091]O método pode assim incluir ou iniciar com ativo(s)/excipiente(s) na forma particulada, ou triturar as mesmas em partículas.

[0092]Em alguns casos, pode ser desejável o uso de temperaturas maiores para a formação do corpo. Assim, o método pode ainda incluir amolecimento ou derretimento da pasta antes ou depois da pasta ser formada. A temperatura da pasta é aumentada tal que pelo menos um dos excipientes do material ativo está mole ou derretido e, quando ele arrefece, ele endurece e age como um ligante. Uma desvantagem do aumento da temperatura da pasta é que o material ativo é necessariamente aquecido o que pode causar alguma degradação do material ativo. Em adição, os materiais ou precisam ser misturados perfeitamente na forma sólida antes para o derretimento parcial, que significa que uma mistura homogênea é mais difícil de alcançar, ou os materiais são misturados em uma forma derretida ou parcialmente derretida requerendo os materiais sejam mantidos em uma temperatura mais alta por um longo período de tempo.

[0093]Entretanto, o Aplicante tem encontrado que, em alguns exemplos, o aumento da temperatura para amolecer ou derreter a mistura é desejado e mesmo preferido. O material amolecido ou derretido está uma condição pastosa para formação adicional. Conseqüentemente, em uma modalidade ainda adicional, a invenção também reside em um método para fazer o corpo alongado da invenção, o método compreendendo i) mistura de pelo menos um material ativo e qualquer excipiente

em uma forma seca para produzir uma mistura seca; ii) amolecimento ou derretimento da mistura; iii) formando a mistura; iv) arrefecendo a mistura; e v) opcionalmente cortando a mistura para uma forma, em que a mistura é formada ou cortada em uma forma tendo pelo menos uma terminação pontiaguda com um ângulo incluído entre cerca de 10-50°. O ângulo incluído pode ser entre cerca de 10-40°.

[0094]Este método é particularmente adequado onde a mistura inclui um ou mais carboidratos ou poliéteres como um excipiente. Preferivelmente, os excipientes são um ou mais poliéteres.

[0095]Preferivelmente, o método é realizado em uma temperatura entre 30°C e 150°C, mais preferivelmente em uma variação de 40°C a 100°C. Enquanto a escolha da temperatura é parcialmente dependente da natureza do material ativo e qualquer excipiente, uma temperatura mais baixa é desejada, assim facilitando qualquer dano e desintegração de um ou mais materiais ativos.

[0096]Com o método, a pasta ou mistura seca pode ser formada por extrusão, compressão ou injeção no molde. Idealmente, a pasta ou mistura seca é formada por extrusão através de um molde.

[0097]Entretanto, extrusão tem suas dificuldades e desvantagens e o desenho do molde é também importante. Para trabalho de formulação em pequena escala ou quando se trabalha com drogas potentes onde tamanhos do lote, mesmo em escala comercial será pequeno, o Aplicante tem encontrado que é mais eficiente usar um extrusor bate-estacas ao invés de um extrusor de parafuso. Em particular, tem sido encontrado que um extrusor de parafuso resulta em quantidades relativamente grandes de material sendo perdido no parafuso. Então um extrusor bate-estacas é preferido para produzir uma produção maior.

[0098]Para ajudar a extrusão, o molde por si só pode ser aquecido de forma que toda a mistura no molde está na mesma forma física antes da extrusão. Alternativamente, os elementos de aquecimento devem ser dirigidos à saída do molde, in-

duzindo o material do lado de fora da mistura derretida ou amolecida durante o processo de extrusão sem afetar o núcleo do extrudato.

[0099]O comprimento do extrudato do material precisa ser cortado antes de eles serem administrados através de um sistema de distribuição de droga. O corte pode ser feito com uma variedade de processos diferentes incluindo uma lâmina (quente ou fria), ultra-som, um laser ou um jato de água. A pasta pode assim ser cortada utilizando meios de corte selecionados a partir do grupo consistindo em: uma lâmina, ultra-som, um laser, e um jato de água. Os meios de corte podem ser ou quentes ou frios, por exemplo, o laser é provavelmente quente. Os meios de corte podem ser aquecidos ou na temperatura da sala ou ambiente.

[00100]A pasta pode ser cortada, por exemplo, pelo uso de uma lâmina, enquanto o extrudato está ainda mole. A pasta pode ser cortada, por exemplo, utilizando uma lâmina aquecida, quando o extrudato está seco e sólido.

[00101]O processo de corte utilizado determinará o estado preferido para o extrudato. Vantajosamente o extrudato é cortado utilizando uma lâmina. Se uma faca fria e cortante é utilizada então o extrudato é preferivelmente cortado enquanto ainda mole. A lâmina pode ser do tipo guilhotina ou uma lâmina rotatória. Se uma lâmina aquecida é utilizada, o extrudato é vantajosamente cortado enquanto o material é seco e sólido, mas pode também ser utilizado para cortar o extrudato quando na forma de uma pasta mole. Novamente, ou um lâmina guilhotina ou rotatório pode ser utilizado, mas na lâmina quente causará o material ao longo das faces cortadas para derreter ou amolecer como ele corte.

[00102]Cortadores ultrasônicos são tipicamente utilizados com materiais leves e lasers podem ser utilizados com ou materiais leves ou duros.

[00103]Existem técnicas de fabricação alternativas para a extrusão. A primeira dessas é um processo de compressão padrão. A principal desvantagem é para alcançar um enchimento consistente do material na prensa do comprimido e en-

tão comprimir o material consistentemente sem danos para as ferramentas. Este pode também provar dificuldade em produzir um comprimido que tem uma ponta em uma terminação e se este processo for utilizado, a ponta pode ter que ser cortada como um processo separado.

[00104]Se um processo de derretimento quente é utilizado, um, processo alternativo é para moldar o material desejado utilizando uma técnica de molsagem de injeção padrão. Neste caso o corpo individual pode ser moldado com uma terminação pontiaguda, ou um corpo mais longo pode ser moldado e então corpos individuais cortados para tamanho e forma.

[00105]Em uma modalidade adicional, o método ainda compreende adição de um ou mais desintegrantes ou agentes de liberação controlada para o material ativo ou mistura seca.

[00106]Em ainda uma alternativa adicional, o corpo pode ter uma terminação pontiaguda inerte com uma parte alongada do corpo compreendendo o material ativo. Consequentemente, a terminação pontiaguda pode ser moldada e os subsequentes pedaço do corpo compreendendo pelo menos um material ativo pode ser separadamente moldado, comprimido, extrudado, pulverizado seco ou utilizando qualquer outro processo de fabricação padrão.

[00107]A formulação da invenção ou o corpo da invenção, quando feita pelos métodos, é preferivelmente provido com uma embalagem, tal como uma cápsula, cartucho, carrossel ou cassete. Enquanto embalagem padrão pode ser utilizada, ela é vantajosa se o corpo for embalado com a embalagem revelada em WO 2004/014468.

[00108]Em particular, a embalagem compreende a) um recipiente tendo um canal de corrida através e em que é disposto um condutor de pino ou outro elemento, e b) a formulação ou corpo da presente invenção. A formulação ou corpo é disposto distalmente ao condutor de pino. O recipiente compreende i) uma região per-

mitindo a embalagem de a vacina ser deslizada montada a um dispositivo de distribuição adequado; e ii) uma terminação adaptada para se juntar e tencionar a pele.

[00109]Na seguinte descrição, a frase “embalagem de vacina” pode ser tomada para significar “embalagem de droga”, e vice-versa. Preferivelmente a embalagem de vacina ou droga toma a forma de um dispositivo cápsula, cartucho, casete ou carrossel, contendo uma dose única ou múltipla da vacina.

[00110]Vantajosamente, a região para unir a embalagem da vacina ou droga ao dispositivo de distribuição em uma forma deslizável adicionalmente compreende um meio de positivamente prender ele ao dispositivo, tal que o recipiente é capaz de escorregar dentro do dispositivo, mas não cair sob a gravidade. Tal meio pode ser uma mola de pino ou torneira que exerce uma força friccional contra o dispositivo ou um mecanismo em que o pacote da vacina ou droga é inserido em uma orientação particular e virado de forma que ele é impedido de ser removido a menor que seja virado novamente na posição em que ele foi permitido entrar.

[00111]Em uma modalidade, o condutor de pino ou elemento pode ter uma pluralidade de braços flexíveis ou frágeis estendendo a partir de seu braço principal. Esses braços de estendem exteriormente (expansão) quando eles correm por uma superfície em declive provida no recipiente, são forçados para fora do corpo, e correm por uma língua no recipiente como uma consequência flexível ou fragilidade. Onde os braços são frágeis, os braços irão quebrar como um resultado de uma área de fraqueza formada acerca da região dos ombros e caem na cavidade acerca da região em declive. Um sistema frágil tem duas vantagens: primeiro ele garante que a injeção completa ocorra, e segundo ele previne a embalagem da vacina ou droga ser reutilizada. O declive é preferivelmente circular em desenho, tomando a forma de uma superfície frusto-cônica. Esta tem a vantagem que ela pode ser facilmente moldada e não requer os braços serem orientados para contato.

[00112]A embalagem da vacina ou droga pode ser selada em uma cavidade

de folha de alumínio ou semelhantes para prevenir ingresso de, por exemplo, umidade, oxigênio, luz, bactéria ou outros agentes degradantes ou contaminantes da vacina ou droga.

[00113] Preferivelmente, o final da embalagem adaptada para se ligar e tensionar a pele compreende uma ou mais projeções a cerca do canal de saída, mais preferivelmente na forma de um anel anular, tal como um arranjo mais efetivo das tensões da pele.

[00114] Um sistema de retenção pode vantajosamente ser empregado para manter a formulação ou corpo da invenção no lugar no canal. Isto pode ser alcançado por, por exemplo, extrusão ou moldagem do corpo com um número de pequenas ranhuras ou outras características em suas superfícies externas. Essas ranhuras ou outras características devem prover um ajuste de fricção sem proibir a vacina ou droga de ser administrada. Alternativamente, o canal da embalagem pode ter uma pequena característica, tal como reter a batida ou outra projeção, sobre a qual a formulação ou corpo deve ser empurrado.

[00115] Uma tampa ou uso de selo evidente ou outro meio indicador pode adicionalmente ser colocado sobre a parte de cima do fim da embalagem da vacina ou droga, assim é aparente para o usuário que a embalagem da vacina ou droga não sofreu interferência e/ou é utilizada.

[00116] Adicionalmente ou alternativamente, um selo pode ser colocado na saída do canal da embalagem da vacina ou droga. É preferível remover este selo antes da administração da vacina ou droga, mas, idealmente, o selo deve ser desenhado tal que a administração possa ser realizada através do selo em caso dele acidentalmente ser deixado na embalagem durante a administração.

[00117] Dispositivos de distribuição adequados são também descritos em Pedido GB No. 0703507.4 e WO 03/023773, bem como WO 2004/014468 e WO 2006/082439. Formulações terapêuticas sólidas adequadas são propulsionadas em

baixa velocidade a partir de dispositivo livre de agulha, conhecido como o Glide SDI® (Injetor de Dose Sólida).

[00118]O Glide SDI® injeta o antígeno ou droga em uma forma de dosagem sólida através da pele e não requer uma agulha. A tecnologia compreende um cassete descartável, de uso único e pequeno que contém a vacina ou droga e um ativador de mola de energia reutilizável.

[00119]O Glide SDI® compreende um cassete descartável, de baixo custo e pequeno carregando a formulação da vacina ou droga que é utilizado uma vez e então jogado fora. O ativador pode ser utilizado centenas de vezes e é mola de energia. A vacina ou droga para o Glide SDI® pode ser estocada em uma forma de dosagem sólida e assim é esperado ser mais estável que uma vacina ou droga líquida. Isto oferece o potencial para uma meia vida mais longa ou mesmo para evitar a estocagem em cadeia fria. O Glide SDI® é muito fácil de usar e não requer um profissional da saúde treinado para uso. Isto pode ser particularmente importante no caso de uma pandemia ou um ataque terrorista. Fobia de agulha não é uma questão principal em países em desenvolvimento e não é provavelmente para ser uma questão em caso de uma pandemia. Muito poucas pessoas gostam de agulhas e essa forma um sistema livre de agulha ajudará nas taxas de adesão em nações industrializadas, especialmente entre crianças. O Glide SDI® faz uma marca de ponto na pele, a mesma como é deixada seguindo uma injeção com uma agulha e seringa, e então não causa efeitos adversos. O Glide SDI® não requer uma agulha e assim não existe nenhum dos perigos associados com injúrias de perfuração com agulha, agulha reutilizada e contaminação cruzada. O Glide SDI® tem um cassete descartável, de peso leve e pequeno carregando a formulação da vacina ou droga que significa que a vacina ou droga é mais facilmente e leve de ser transportada que uma vacina ou droga líquida em um frasco de vidro e assim será rápido de distribuir. Isto é particularmente importante no caso emergências, um ataque terrorista ou um início pandê-

mico.

[00120] Dessa forma, a presente invenção direciona todas as características-chaves de custo, estabilidade, facilidade de uso, fobia de agulha, efeitos adversos, contaminação cruzada e distribuição rápida. Igualmente, a presente invenção provê uma solução que é adequada para uso em todas as três áreas da indústria de vacina bem como para injeção de drogas em ambos, ambiente doméstico ou em um ambiente de saúde.

[00121] O Glide SDI® injeta as vacinas e drogas através da pele. Então, o antígeno ou droga pode ser injetado no tecido muscular ou subcutâneo. Alternativamente, e particularmente no caso de vacinas, alguns dos antígenos podem ser deixados na derme, fazendo melhor uso das propriedades imunológicas da pele. Isto pode ser alcançado por injeção da dose sólida paralela com a pele (tomando um beliscão na pele antes da injeção) e/ou deixando o rasto final do nível de formulação com a superfície da pele.

[00122] O Glide SDI® injeta vacinas na forma de dose sólida facilitando para adjuvantes tais como alume, partículas de ouro e partículas de PLGA serem utilizadas nas formulações. Se partículas adjuvantes precisam ser injetadas com uma agulha e seringa, estas limitam o tamanho das partículas para evitar obstrução com a agulha.

[00123] Então, em um aspecto adicional da invenção, a invenção reside em um dispositivo de distribuição de droga compreendendo uma embalagem de vacina ou droga como revelado acima. Enquanto qualquer dispositivo de distribuição de droga pode ser utilizado, é preferido que o dispositivo seja feito conforme descrito em WO 2004/014468. O dispositivo compreende i) um recipiente; ii) meios para gerar uma força capaz de pressionar a formulação a partir da embalagem para o corpo do humano, animal ou ave; iii) meios para transmitir a força para empurrar a formulação a partir da embalagem no corpo do humano, animal ou ave; e iv) meios para

por em funcionamento o dispositivo.

[00124]Tal dispositivo pode ser um dispositivo reutilizado que ainda compreende meios para receber a embalagem da vacina ou droga da invenção e meios para iniciar o dispositivo.

[00125]Alternativamente o dispositivo pode ser um dispositivo de uso único cujo caso a embalagem da vacina ou droga deve ser uma parte integral do dispositivo. Tal dispositivo pode ser provido em uma forma pré-iniciada que simplesmente requer colocar em funcionamento, ou em uma forma requerendo ser iniciada.

[00126]Em uma modalidade preferida, o dispositivo pode somente ser ativado por inserção da embalagem da vacina ou droga em empurrando a pele tensionando à terminação da embalagem da vacina ou droga contra um objeto sólido. A preparação e ativação do dispositivo por pressionar a terminação do dispositivo contra a pele e garante que exista um contato confiável e consistente e tensionando a pele na distribuição da vacina ou droga. Adicionalmente, por preparar o dispositivo de forma que a força requerida para o ativar é de, por exemplo, 10-30 Newton, a força será bem alta para um paciente para ativar o dispositivo acidentalmente sem o empurrar firmemente contra a pele tensionada do corpo, assim provendo uma característica de segurança significativa.

[00127]A adição de um arranjo mola e cápsula tornam possível ajustar a força de atuação por alterar a tensão na mola. Por parafusar a cápsula ainda em um barril superior do dispositivo, a mola é tensionada e, por desparafusamento, a força pode ser reduzida. Alternativamente, ao invés de uma bobina de mola como a fonte de força principal, o dispositivo pode incorporar qualquer outro tipo de mola mecânica ou uma mola de gás. Em uma modalidade alternativa a mola pode ser pré-tensionada durante a fabricação para evitar tendo para tensão a mola durante a administração da vacina ou droga. Esta pode resultar em um dispositivo de uso único em que, como mencionado acima, a embalagem da vacina ou droga pode mais pro-

vavelmente ser uma parte integral do dispositivo.

[00128]A velocidade de um impacto de batida dentro do dispositivo durante a administração da formulação é menor que 50 m/s, mais preferivelmente menor que 20 m/s, mais preferivelmente ainda menor que 10 m/s. Um versado na técnica apreciará que a velocidade atual por variar com a massa de impacto de batida e então o impacto dado na formulação. Como uma consequência o corpo é distribuído por uma ação de empurrar a partir da terminação da embalagem de vacina ou droga ao invés de por uma ação de tiro (como pode ser o caso com uma bala deixando o barril de uma arma).

[00129]Para garantir que o dispositivo atue automaticamente quando a força correta é aplicada, o *hammer* pode incluir uma região de ombro moldada que se liga a superfície correspondentemente moldada em uma parede separando barris superior e inferior do dispositivo. Tal dispositivo atuará somente quando as seções substancialmente frusto-cônica se ligam completamente. Isto será na mesma tensão de mola principal a cada administração e, se a administração é cancelada antes das seções frusto-cônica se ligarem, a embalagem de vacina e droga pode ser removidas seguramente sem deixar o dispositivo iniciado.

[00130]Em uma modalidade preferida, o dispositivo não pode ser iniciado até a embalagem da vacina ou droga estar ligada ao mesmo desde que sua embalagem de vacina ou droga que atue contra um pistão no dispositivo para causar a mola ser tensionada. Isto faz o dispositivo particularmente seguro. Isto também significa que o dispositivo não pode ser ativado a menos que, e até que ele esteja carregado, tal que um operador não é capaz de usar o dispositivo em uma crença de que eles estão provendo uma injeção.

[00131]No caso de dispositivo reutilizado, um giro na mola pode ser utilizado para retornar o impacto de batida em sua posição não axialmente alinhada no final de cada administração.

[00132]Além disso, porque os componentes reutilizados do sistema (todos os componentes exceto aqueles da embalagem da vacina ou droga) não venham em contato com o tecido alvo para administração da vacina, eles não precisam ser estéreis.

[00133]Todos os componentes, a parte àqueles de qualquer mola, são preferivelmente moldados fazendo o dispositivo barato para fabricação. O número limitado de partes e sua facilidade de se unir mantêm seus custos de fabricação mínimos. Partindo de outro aspecto, a presente invenção compreende o uso da formulação de dose sólida descrita acima na preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção com um patógeno ou uma célula tumoral.

[00134]Alternativamente, a presente invenção compreende o uso da formulação de dose sólida escrita acima na preparação de um medicamento para aumentar uma resposta imune para um ou mais antígenos, ou agentes antigênicos ou imunológicos.

[00135]Idealmente, o uso do medicamento é profilático para reduzir a probabilidade da infecção. Alternativamente, o uso pode ser curativo, pós-infecção.

[00136]Em uma modalidade preferida, o medicamento é para administração dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea ou intramuscular.

[00137]Idealmente, a formulação aumenta a imunogenicidade de um ou mais antígenos. Alternativamente, a administração dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea ou intramuscular aumenta a imunogenicidade de um ou mais antígenos.

A partir de um aspecto adicional, a presente invenção reside em um método de vacinação de um vertebrado, tal como mamífero ou pássaro, a partir da infecção com um patógeno ou uma célula tumoral. O método compreende a administração de uma quantidade imunogenicamente ou antigenicamente efetiva de uma formulação sólida compreendendo um ou mais agentes antigênicos ou imunogênicos.

[00138]Expresso em outra forma, a invenção reside em um método para eliciar uma resposta imune aumentada a partir de um agente antigênico ou imunogênico em um vertebrado, o método compreendendo a administração dérmica, intradérmica, transdérmica, subcutânea ou intramuscular de uma composição de vacina sólida, em que a composição de vacina sólida compreende uma quantidade efetiva de um ou mais agentes antigênicos ou imunogênicos.

[00139]Como descrito acima, uma quantidade efetiva de agente antigênico ou imunogênico pode ser 75%, 50% ou 25% por peso da dose requerida por uma formulação líquida injetada com uma agulha e seringa. Em outras palavras, a quantidade efetiva de um agente antigênico ou imunogênico pode ser um décimo, um centésimo ou mesmo um milésimo daquela dose requerida para a formulação líquida injetada com uma agulha e seringa.

[00140]Uma redução na quantidade de agente antigênico ou imunogênico na formulação sólida deve também levar uma redução equivalente na quantidade do adjuvante requerido na formulação. Uma formulação sólida, nela mesma, pode agir como um adjuvante na pele então permitindo uma redução adicional na dose das partículas adjuvantes que pode ser adicionados para a formulação sólida.

[00141]A partir de outro ângulo, a invenção relaciona-se um método de aumentar as respostas imunológicas diretas ou subsequentes para um ou mais antígenos em uma formulação de vacina, o método compreendendo a administração de um ou mais antígenos na formulação sólida.

[00142]Alternativamente, a presente invenção é direcionada a um método para aumentar a imunogenicidade de um ou mais antígenos, o método compreendendo administração de uma quantidade efetiva de um ou mais antígenos em uma formulação sólida através da pele, camada subcutânea ou músculo de um vertebrado, tal como um mamífero ou pássaro.

[00143]Em ainda uma alternativa adicional, o método compreende um méto-

do de promoção altamente eficiente de apresentação de antígeno em um vertebrado, tal como um mamífero ou animal, compreendendo exposição do vertebrado para uma formulação sólida do antígeno.

[00144]Vantajosamente, a composição sólida ou formulação é formulada em uma formulação como descrito acima.

[00145]Idealmente, a formulação é administrada dermalmente, intradermalmente, transdermalmente, subcutaneamente ou intramuscularmente. O Aplicante tem encontrado que a administração da formulação em um plano paralelo para a superfície da pele é efetiva.

[00146]É vantajosa se a administração é por via de um sistema de distribuição livre de agulha. Preferivelmente, o sistema de distribuição administra a formulação utilizando uma baixa velocidade e força de impulsão. A velocidade pode ser menor que 50 m/s, preferivelmente menor que 20 m/s e mais preferivelmente menor que 10 m/s.

[00147]Aspectos da presente invenção serão agora descritos ainda pela forma de exemplos não limitantes, em que:

[00148]Figura 1 mostra títulos de IgG antidiftéricos e segundo reforço de toxóide diftérico não adsorvido. Administração com agulha e seringa subcutânea, administração com Glide SDI® e administração subcutânea de formulação sólida SDI® reconstituída foram comparadas. Barras claras representam o primeiro reforço; barras cinza representam o segundo reforço.

[00149]Figura 2 mostra títulos de anticorpo neutralizantes anti-DTx após primeiro e segundo reforços de toxóide diftérico não adsorvido. Administração de agulha e seringa subcutânea, a administração Glide SDI® e administração subcutânea de formulação SDI® sólida reconstituída foram comparadas. As caixas claras representam o primeiro reforço enquanto as caixas cinza representam o segundo reforço.

[00150]Figura 3 mostra títulos de anticorpos antidiftéricos medidos por ELISA por um curso de quatorze semanas, com uns dados reforços quatro semanas após a primeira administração da vacina diftérica adsorvida. Símbolos quadrados representam a administração subcutânea com agulhas e seringas. Os símbolos de triângulos representam a administração por Glide SDI®.

[00151]Figura 4 mostra toxina antidiftérica neutralizando anticorpo em IU/mL após administração de vacina diftérica adsorvida expressa contra o soro de cobaia de referência calibrado em IU/mL. Símbolos quadrados representam a administração subcutânea de agulha e seringa. Os símbolos triângulos representam a administração por Glide SDI®.

[00152]Figura 5 mostra o título de anticorpos anti-PRP duas semanas após o primeiro reforço (barras vermelhas) e duas semanas após o segundo reforço (barras azuis) da vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) administrada através de agulha e seringa ou Glide SDI®. O título anti-PRP IgG é uma escala log. Um título de 10 para o braço subcutâneo é o limite inferior de detecção para o ensaio e indica nenhuma resposta mensurável.

#### Exemplo 1

[00153]Os dados providos abaixo sugerem que a formulação sólida da presente invenção produz uma resposta imune confiável e mais consistente que uma injeção de agulha e seringa padrão.

[00154]Uma vacina de difteria padrão sem qualquer adjuvante foi formulada em material adequado para distribuição com o Glide SDI®. Uma formulação com aproximadamente 2 Lf por dose foi utilizado em um modelo de cobaia. O excipiente utilizado para essas formulações sólidas foi sorbitol. Os grupos seguintes foram comparados:

1. Agulha e seringa padrão;
2. Glide SDI®; e

3. Formulação Glide SDI® reconstituída e injetada através de uma agulha e seringa.

[00155]Os animais tiveram uma injeção inicial com injeções de reforços após quatro e oito semanas. Duas semanas após cada reforço amostras de sangue produziram os títulos de anticorpo antidiftéricos mostrados na Figura 1. Para o ELISA de IgG anti-diftérico os resultados são expressos como anticorpos IgG anti-diftéricos nas Unidades Internacionais por mL (IU/mL) contra a referência do soro de cobaia calibrado em IU/mL. Limite de detecção = 0,001 IU/mL.

[00156]Medidas de anticorpo neutralizante de toxina funcional foram feitas utilizando um ensaio de célula Vero. Resultados são mostrados na Figura 2 onde anticorpo de toxina antidiftérica neutralizante em IU/mL é expresso contra um soro de cobaia de referência calibrada em IU/mL. Limite de detecção = 0,0075 IU/mL.

[00157]Não existe nenhuma diferença significativa nos resultados vistos com os três grupos acima embora seja pensado que as respostas neste modelo animal são possivelmente maximizadas neste estudo. Pode ser visto com Exemplo 3 abaixo que quando o doseamento de antígeno é reduzido, uma diferença na eficácia é vista entre a administração de agulha e seringa padrão comparado a uma forma de dosagem sólida.

#### Exemplo 2

[00158]Uma vacina diftérica com adjuvante foi formulada em um material adequado para distribuição com o Glide SDI®. O adjuvante foi hidróxido de alumínio (alume) e o excipiente foi sorbitol. Uma formulação com aproximadamente 2 IU (aproximadamente 0,8 Lf) por dose foi utilizada em um modelo de cobaia. Os seguintes grupos foram comparados:

1. Agulha e seringa padrão; e
2. Glide SDI®.

[00159]Os animais tiveram a injeção inicial com uma injeção reforço único

após quatro semanas. Amostras de sangue foram tiradas duas semanas após a injeção inicial e na segunda, sexta e décima segunda semanas após a injeção de reforço. Os títulos dos anticorpos antidiftéricos medidos são mostrados na Figura 3.

[00160]Esses dados são medidos da mesma maneira como para o Exemplo 1.

[00161]Medidas de anticorpos neutralizantes de toxina funcionais foram feitos utilizando um ensaio de células Vero, como descrito no Exemplo 1. Os resultados mostrados na Figura 4 são expressos como um anticorpo neutralizante de toxina anti-diftérica em IU/mL contra um soro de cobaia de referência calibrado em IU/mL.

[00162]Pode ser visto que não existe diferença significativa entre a média dos resultados para as duas técnicas de distribuição. Entretanto, a variabilidade da resposta à imunização é menor no grupo imunizado com o Glide SDI®. É de nota que as cinéticas de resposta de anticorpos após os reforços diferem entre títulos de anticorpos totais e títulos de anticorpos neutralizantes. Enquanto os níveis de anticorpos totais permanecem constantes ou caem levemente nas semanas após reforços, níveis de anticorpos funcionais são mais altos 12 semanas após reforços comparados àqueles medidos 12 semanas após o reforço.

### Exemplo 3

[00163]Uma vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) padrão (que não contém um adjuvante) foi formulada em material adequado para distribuição como Glide SDI®. Uma formulação com aproximadamente 1/40 de uma dose humana padrão foi utilizada em um modelo de cobaia. O excipiente utilizado foi sorbitol. Os seguintes grupos foram comparados:

1. Agulha e seringa padrão; e
2. Glide SDI®.

[00164]Os animais tiveram uma injeção inicial com injeções de reforços após quatro e oito semanas. Duas semanas após o primeiro reforços e duas semanas

após o segundo reforços amostras de sangue produziram os títulos de anticorpos anti-PRP mostrados na Figura 5.

[00165]Pode ser visto que o Glide SDI® produziu uma resposta imune baixa e mensurável duas vezes após o primeiro reforço e esta foi ainda aumentada com o segundo reforço. As injeções de agulha e seringa padrões não produziram uma resposta imune com esta de Hib em cobaias. Esses dados indicam uma dose diminuindo efeito comparado a uma injeção de agulha e seringa padrão bem como uma resposta mais consistente e confiável.

[00166]Em adição a medida de títulos de anticorpos um teste de proteção funcional foi feito. Ratos infantis (3-5 dias de idade) foram injetados i.p. com 100 µL de soro imune agrupado (diluída 1:1 com salina) no dia 1. Após 24 horas (dia 2), os animais foram desafiados com  $1 \times 10^4$  CFU de Hib (cepa Eagan). Após outras 24 horas (dia 3) animais foram sangrados e triplicatas de 10 µL de sangue foram cultivadas para a presença de bactéria Hib em ágar chocolate sangue por 24 horas.

[00167]Os resultados mostraram que o soro imune induzido pelas dosagens Glide SDI® Hib induziram 100% de proteção no modelo de bacteremia de rato infante (10/10 animais não tiveram bacteremia). Soros a partir de grupo Hib de agulha e seringa subcutânea induziram somente 50% de proteção (5/10 animais não tiveram bacteremia).

[00168]Esses dados demonstram que o Glide SDI® produziu anticorpos protetores comparados ao grupo de agulha e seringa neste estudo.

#### Exemplo 4

[00169]10 gramas de sorbitol em pó foram misturados com 1,5 mL de água e uma pasta seca lisa foi produzida. A pasta foi adicionada ao barril de um extrusor bate-estacas e a mistura foi extruída através de um molde com um furo de saída de 0,9 mm de diâmetro. O extrudato resultante foi uma haste lisa de material que foi permitido secar por uma noite em uma câmara dessecante. O material, quando se-

co, foi cortado com uma lâmina morno e doses individuais foram formadas com uma terminação reta em uma terminação e uma ponta na outra terminação. A terminação pontiaguda teve um ângulo incluso de aproximadamente de 23 graus e um comprimento de aproximadamente 4 mm. Hastes curtas do mesmo material de aproximadamente 6 mm de comprimento foram cortados com uma terminação reta em ambas as terminações. Essas hastes foram testadas em uma força métrica para sua força de colisão longitudinal que foi aproximadamente 10 N. As dosagens tendo uma terminação pontiaguda foram injetadas com sucesso na pele de cobaias, ex vivo, utilizando a tecnologia Glide como descrito em WO 03/023773 e WO 2004/014468 (desenvolvido por Glide Pharma, Abingdon, RU) demonstrando que esta formulação placebo pode ser distribuída para tecido humano, se desejado.

#### Exemplo 5

[00170]1,8 gramas de sorbitol pulverizado foram pesados. 200 miligramas de citrato de fentanila foram adicionados à aproximadamente 300 microlitros de água e permitido dissolver. A solução foi adicionada ao sorbitol pulverizado e produziu uma pasta seca lisa. A pasta foi processada e testada da mesma maneira com descrita no Exemplo 1 e nenhuma diferença foi vista em qualquer dos resultados. A quantidade de fentanila adicionada à formulação foi uma dose típica de adulto por dose final. Um número de doses individuais foi ensaiado para o conteúdo de fentanila e boa homogeneidade foi alcançada através da mistura.

#### Exemplo 6

[00171]2 gramas de succinato de sumatriptana foram misturados com 2 gramas de polietileno glicol. A mistura foi aquecida para aproximadamente 70°C e extruída como uma haste lisa através de um molde com um diâmetro de êxito de aproximadamente 1,0 mm. No arrefecimento, o extrudato foi solidificado e pode então ser cortado em comprimentos individuais e testados como descrito no Exemplo 1. As doses foram distribuídas com sucesso para pele de cobaia, ex vivo, utilizando

a tecnologia Glide.

#### Exemplo 7

[00172]500 mg de alginato de sódio foram misturados com 500 mg de succinato de sumatriptano. 450 microlitros de água foram adicionados e um material liso foi extruído que, quando seco, foi aproximadamente 0,77 mm em diâmetro. Comprimentos curtos deste material tiveram um comprimento de colisão longitudinal de aproximadamente 42 N. Alginato de sódio pode ser utilizado como um excipiente em concentrações mais baixas em formulações que ainda têm força suficiente para penetrar a pele de cobaia, ex vivo, utilizando a tecnologia Glide.

## REIVINDICAÇÕES

1. Corpo alongado para injeção parenteral livre de agulha em baixa velocidade de um dispositivo, o corpo possuindo pelo menos uma terminação pontiaguda e compreendendo pelo menos um material ativo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o corpo possui uma força compressora maior que ou igual a 5 Newtons e a terminação pontiaguda possui um ângulo incluso entre cerca de 10° a 50°, e em que o corpo é uma formulação sólida de vacina que é pelo menos parcialmente cristalina, o referido corpo compreendendo um ou mais agentes antigênicos ou imunogênicos e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes.

2. Corpo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a força compressora é aproximadamente 10 Newtons ou aproximadamente 30 Newtons.

3. Corpo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a velocidade está entre 0,5 e 50 m/s ou entre 0,5 e 20 m/s ou entre 0,5 e 10 m/s.

4. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a terminação pontiaguda é uma ponta 'esculpi-da' central.

5. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a terminação pontiaguda possui um ângulo incluso de 46°.

6. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material ativo é selecionado a partir do grupo compreendendo compostos farmacologicamente ativos, peptídeos, proteínas e moléculas pequenas de DNA e RNA.

7. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material ativo está presente em uma quanti-

dade entre 0,1% e 99,9% em peso, ou entre 0,1 e 60% em peso ou entre 0,1 e 35% em peso.

8. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a formulação compreende uma dose inicial e pelo menos uma dose de reforço do ou de cada agente antigênico ou imunogênico.

9. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ou cada agente antigênico ou agente imunogênico é selecionado do grupo que compreende micro-organismos mortos, atenuados ou combinados, compostos tóxicos inativos, proteínas ou polissacarídeos inteiros ou fragmentos, DNA e RNA.

10. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente antigênico ou imunogênico compreende ou é *Haemophilus influenza* tipo b.

11. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o corpo ainda compreende um ou mais excipientes.

12. Corpo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o um ou mais excipiente(s) é/são selecionado(s) do grupo que consiste em açúcares, carboidratos, agentes estabilizadores, desintegrantes e polímeros biodegradáveis.

13. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o corpo possui um diâmetro entre cerca de 0,5 mm e 3 mm ou entre cerca de 0,6 mm e 1,5 mm.

14. Corpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o corpo possui um comprimento entre 1 mm e 15 mm ou cerca de 2 a 8 mm.

15. Método para fazer o corpo alongado, conforme definido em qualquer

uma das reivindicações 1 a 14, o método **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender:

i) misturar pelo menos um material ativo e quaisquer excipientes como material seco com um fluído para produzir uma pasta;

ii) formar a pasta;

iii) cortar a pasta em uma forma possuindo pelo menos uma terminação pontiaguda com um ângulo incluído entre cerca de 10° a 50°; e

(iv) secar a pasta ou antes ou após a etapa de corte.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que quaisquer excipientes são misturados em uma mistura homogênea seca antes de serem adicionados ao material ativo e fluído.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que algum ou todos do material ativo e alguns ou todos os um ou mais excipientes são adicionados ao fluído antes de serem misturados com o material seco remanescente.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a pasta é formada por extrusão, compressão ou moldagem de injeção.

19. Uso do corpo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para aumentar uma resposta imune para um ou mais agentes antigênicos ou imunológicos.

20. Embalagem de droga, para uso com um dispositivo de distribuição de droga, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o corpo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou produzido pelo método, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 15 a 18, e uma embalagem.

FIGURA 1

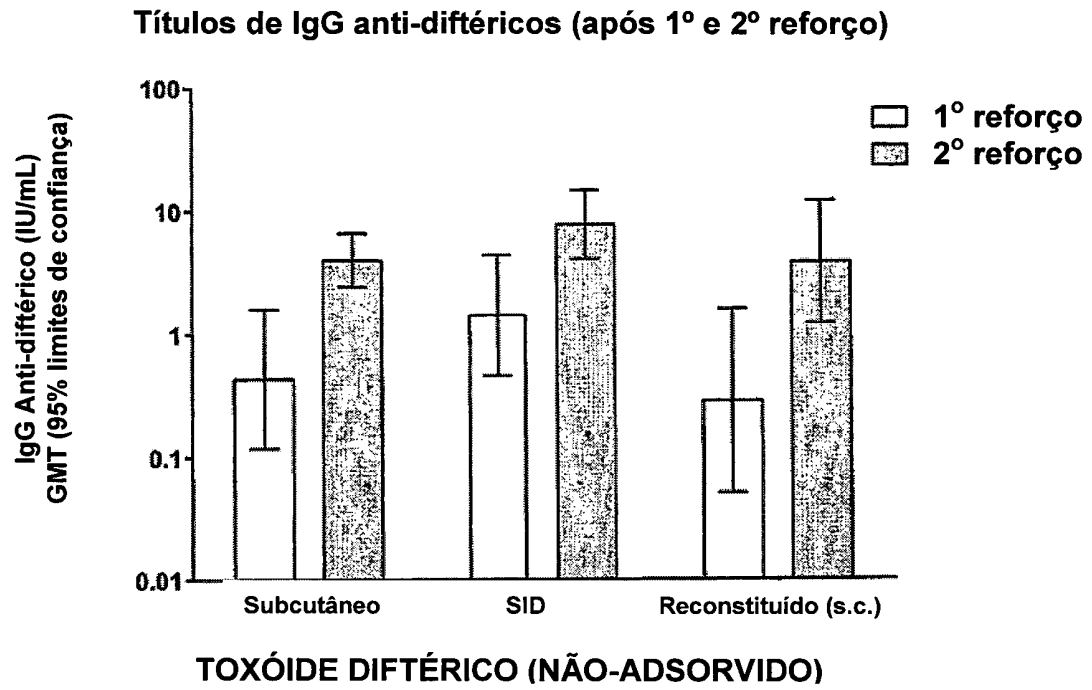


FIGURA 2

Títulos de Anticorpo Neutralizante Anti-DTx (após 1º e 2º reforço)

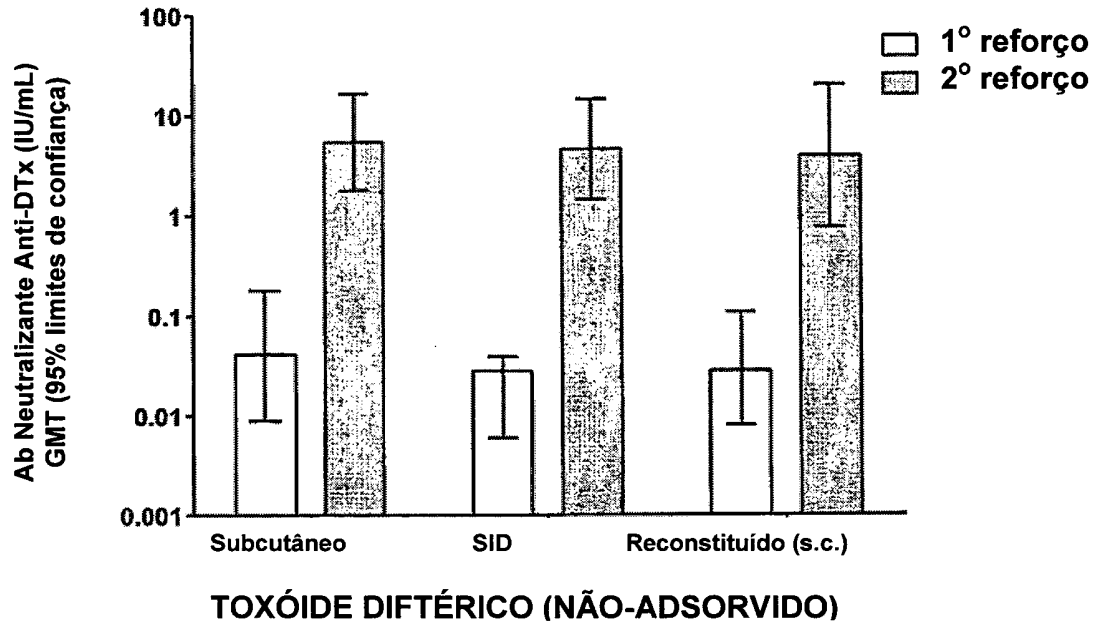


FIGURA 3

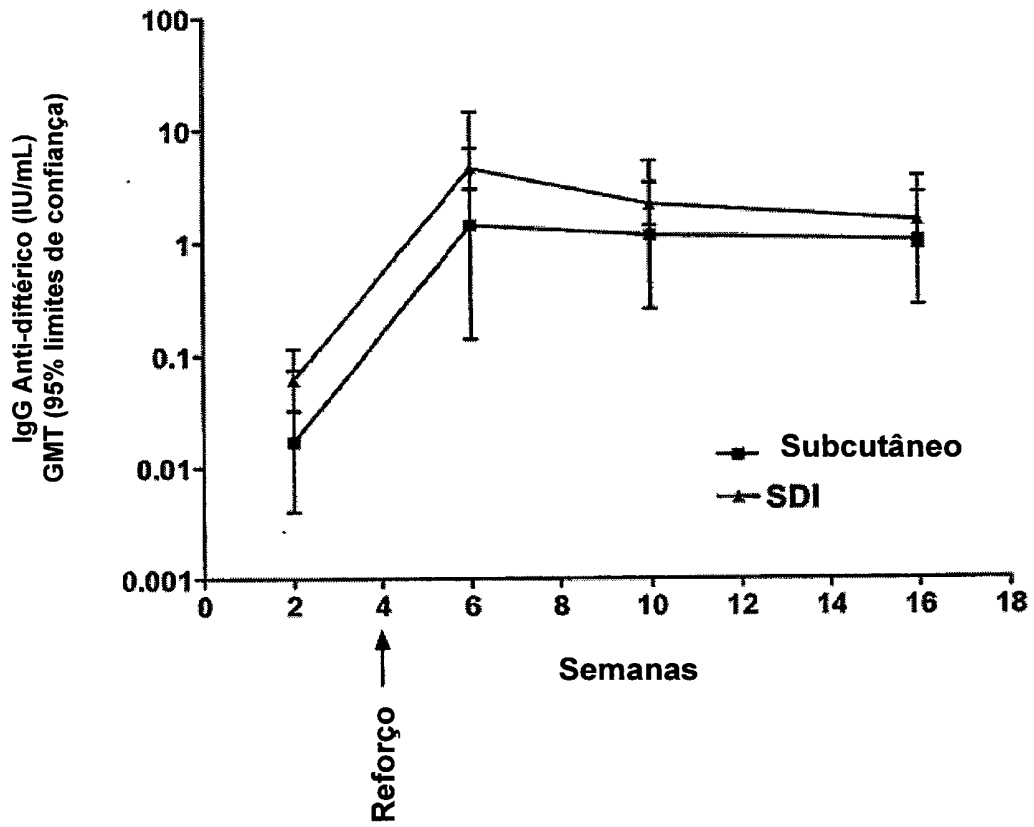
VACINA DIFTÉRICA (ADSORVIDA)  
TEMPO DE CURSO (ELISA)

FIGURA 4

VACINA DIFTÉRICA (ADSORVIDA)  
TEMPO DE CURSO (Ensaio Célula Vero)

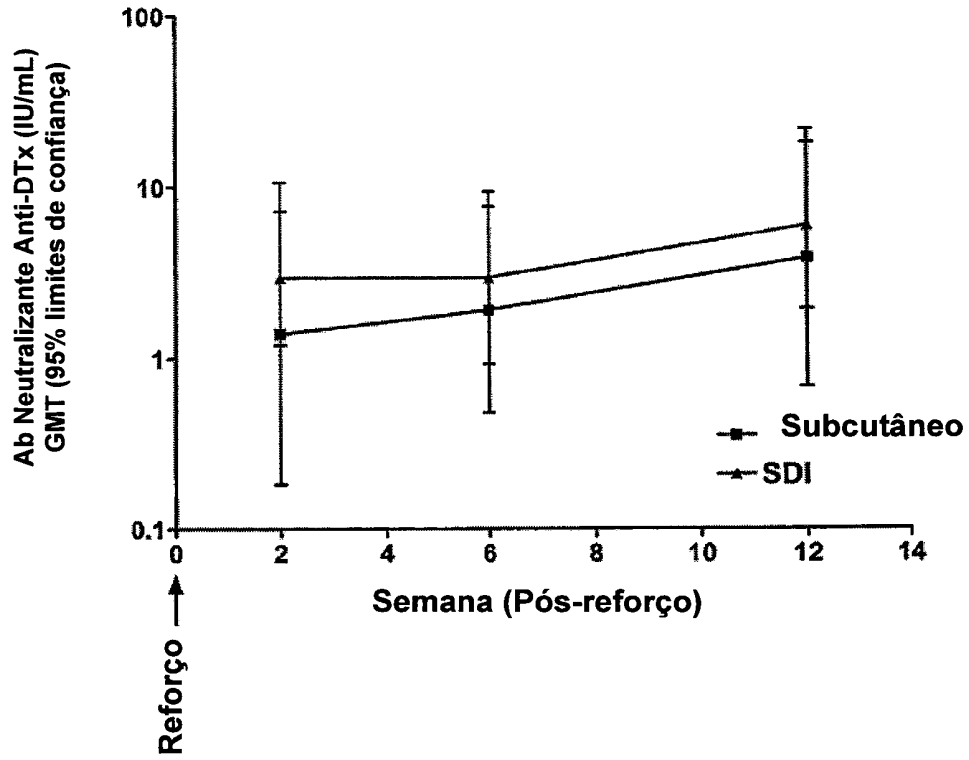


FIGURA 5

