

(11) Número de Publicação: **PT 1427464 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61M 5/30** (2007.10)

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

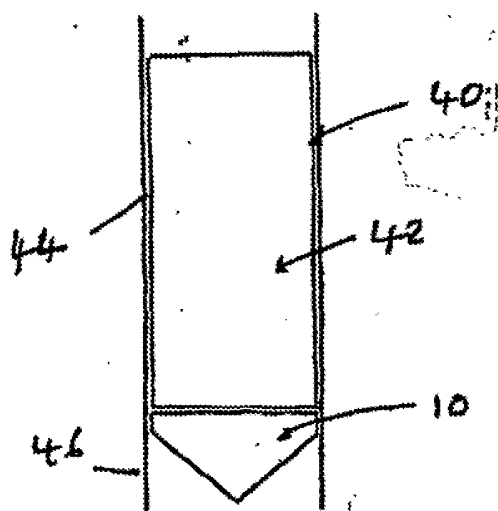
(22) Data de pedido: <b>2002.09.10</b>	(73) Titular(es): <b>GLIDE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGIES LIMITED 45B MILTON PARK ABINGDON OXFORDSHIRE OX14 4RU</b> <b>GB</b>
(30) Prioridade(s): <b>2001.09.11 GB 0121914</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.06.16</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2009.04.22 136/2009</b>	(72) Inventor(es): <b>CHARLES DAVID OGILVY POTTER</b> <b>GB</b> <b>DAVID STUART POTTER</b> <b>GB</b>
	(74) Mandatário: <b>LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **DISPOSITIVO DE INJEÇÃO SEM AGULHA**

(57) Resumo:

**RESUMO****"DISPOSITIVO DE INJEÇÃO SEM AGULHA"**

O presente invento diz respeito a um dispositivo de injeção sem agulha próprio para injectar um projectil pioneiro (10), seguido por pelo menos um composto terapêutico (42), no interior do corpo de um ser humano ou de um animal, em que o composto terapêutico é mantido num estado contido e em que o projectil pioneiro (10) é impulsionado a uma velocidade inferior a 100 m/s.

**Fig. 9**

## **DESCRIÇÃO**

### **"DISPOSITIVO DE INJEÇÃO SEM AGULHA"**

#### **CAMPO DO INVENTO**

O presente invento diz respeito a um dispositivo de injeção sem agulha, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1.

#### **ANTECEDENTES DO INVENTO**

Uma via para a administração de compostos terapêuticos é através da pele. A pele também é uma das vias mais eficazes para a administração de um composto terapêutico quando comparada com outras vias de administração standard, tais como a administração por via oral ou pulmonar.

A administração na pele é mais vulgarmente efectuada utilizando uma agulha e uma seringa como sistema de administração, com o composto terapêutico numa forma líquida.

Um tal sistema tem uma série de problemas associados, incluindo a dor e o medo associados às agulhas, o facto destas últimas serem realmente as mais adequadas à

injecção de líquidos que não são necessariamente a melhor maneira de administrar compostos a um paciente e o facto de dar origem à formação de desperdícios cortantes que criam um problema relacionado com a eliminação desses desperdícios.

Para a injecção de líquidos através da pele também são utilizados sistemas de administração de drogas que não incorporam agulhas, e isso é conseguido pelo sistema de administração através da criação de um jacto muito fino de líquido a alta velocidade que cria o seu próprio furo de penetração através da pele. No entanto existe uma série de problemas com esse método, incluindo o da retro projecção de líquido.

Com ambas estas formas de administração de líquidos consegue-se injectar grandes volumes de líquido que, devido ao facto destes serem incompressíveis, têm que promover o afastamento dos tecidos, a fim de neles se poderem acomodar.

No entanto, a injecção de drogas através da pele não tem que ser necessariamente com a droga numa forma líquida standard. Drogas em forma sólida têm sido administradas com êxito com o sistema PowderJect que utiliza uma fonte de gás comprimido para acelerar drogas em pó de maneira a que estas sejam capazes de penetrar nas camadas exteriores da pele. Este sistema utiliza tipicamente partículas de droga em pó de diâmetro inferior a 100 micrones

que requerem uma velocidade de várias centenas de metros por segundo para serem capazes de penetrar no tecido humano. No entanto, este sistema tem os seus próprios problemas, que lhe são inerentes, tais como o da dificuldade em proceder a uma administração controlada.

No passado também se provou que hastes sólidas ou pedaços (splinters) sólidos de um composto terapêutico podiam ser impulsionados a uma velocidade relativamente baixa para dentro da pele sem que para isso fosse necessário utilizar uma agulha, apesar de mais tradicionalmente estes serem administrados sob a forma de implantes.

As correntes técnicas de administração de drogas por via transdérmica podem então ser classificadas em grupos com base na forma da droga e na velocidade de injeção, da maneira que se acha indicada na Tabela 1 que se apresenta a seguir:

Tabela 1

Velocidade de Injeção da Droga	Forma da Droga	
	Líquida	Sólida
Alta Velocidade	Injector de Jacto Líquido	Dardos de Droga Sistemas PowderJect
Baixa Velocidade	Agulha e Seringa	"Pedaços" (splinters) de Droga

Os dardos de droga são divulgados numa série de publicações. O documento WO 96/40351 (American Cyanamid) divulga um dardo de implante com uma cabeça de material

plástico sólido que assume a forma de uma lâmina e de um corpo tubular que contém um ou mais pacotes de implantes de administração de droga por meio de libertação prolongada dessa mesma droga. Em cada um dos lados da cabeça do dardo é proporcionada a existência de umas alhetas estabilizadoras flexíveis que servem de trinquete ou farpa, a fim de impedir que o dardo possa ser puxado para fora depois de ter sido introduzido. O dardo tem um diâmetro exterior de cerca de 7 mm e um comprimento de cerca de 45 mm e é fornecido com uma pistola de injeção que dispara o dardo para dentro do corpo de um animal, mas não de um ser humano, quando se carrega num gatilho. O mecanismo de propulsão proporciona uma força suficiente para conferir ao dardo uma velocidade de elevada aceleração da ordem de 40-60 mph. Para se injectar o dardo a baixas velocidades será necessário fazer uma pequena incisão no animal e operar manualmente a barra impulsora.

Os documentos US 3948263 e US 4326524 também divulgam dispositivos de administração balísticos. O US 3948263 divulga um implante balístico que é disparado a partir de uma espingarda de calibre 0,25. O projétil sai a uma velocidade de cerca de 274 m/s (900 pés/segundo) e pode percorrer 6,1-12,2 m (20-40 pés) antes de ser implantado a uma profundidade de cerca de 2,54-5,08 cm (1-2 polegadas) abaixo da pele. O documento US 4326524 divulga um projétil balístico para doses sólidas que é inteiramente formado por uma mistura coesiva compreendendo um material biologicamente activo sob a forma de partículas sólidas que podem ser

moídas e um ligante que é capaz de resistir aos esforços que lhe são transmitidos por ocasião do impacto. O projectil tem uma porção de corpo com um diâmetro de valor compreendido entre 4,5 e 7,6 mm, com uma porção de nariz com um diâmetro de base menor do que o diâmetro do corpo, de maneira que entre o corpo e o nariz vai ser formada uma zona de um ligeiro ombro. A extremidade oposta ao nariz é de preferência côncava para ajudar ao voo.

O documento GB 2365100 é outro exemplo de um dispositivo balístico de administração à distância que é disparado e atinge velocidades de valor superior a 500 m/s. Ao contrário do que acontece nos casos aqui anteriormente descritos, a velocidade do dispositivo sofre uma diminuição no momento do impacto, de maneira que não vai entrar no corpo, indo em vez disso o nariz do dispositivo deslocar-se para trás, de maneira a fazer com que uma agulha vá entrar no corpo e uma droga vá ser injectada. Um tal dispositivo não é um dispositivo sem agulha.

O documento CA 1019638 divulga um projectil que é lançado por uma pistola de ar comprimido convencional ou por um arco. Este projectil compreende uma cabeça e uma haste, a cabeça perfura a carne dos animais e a haste separa-se da cabeça e salta para fora do corpo do animal. Num modo de realização, a cabeça é feita de um material poroso que durante o lançamento e o impacto retém uma droga líquida por meio de uma acção de capilaridade e que quando a cabeça é inserida no interior do animal vai libertar a dro-

ga líquida por meio de uma acção de difusão. Num segundo modo de realização, a cabeça assume a forma de bolo endurecido. Para ajudar a promover a penetração da cabeça, pode ser proporcionada a existência de uma ponta metálica ou de material plástico. O elemento de administração de droga que vai permanecer na pele tem cerca de 3 mm de diâmetro e cerca de 13 mm de comprimento.

O documento US 3901158, de Ferb, divulga um projectil hipodérmico que também é disparado a partir de uma espingarda ou de uma pistola. Este projectil compreende uma extremidade anterior fracturável, de material plástico ou de vidro, que se parte por ocasião do impacto, libertando os conteúdos líquidos.

Nenhum dos dispositivos de alta velocidade aqui descritos tem qualquer semelhança com o presente invento, em que o pelo menos um composto terapêutico ou a formulação compreendendo o pelo menos um composto terapêutico é impulsionado a baixa velocidade a partir de um dispositivo que entra em contacto com a pele e em que o projectil pioneiro é solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável no ser humano ou no animal e, além disso, é significativamente mais pequeno, tendo uma largura ou diâmetro inferior a 3 mm, mais de preferência ainda inferior a 2,5 mm, passando por 2 mm e 1,5 mm até cerca de 1 mm de largura, uma altura inferior a 10 mm, mais de preferência cerca de 1,5 a 2 mm de altura, e uma relação dimensional inferior a 1:8, de preferência inferior a 1:6, mais de preferência inferior a



1:4, ainda mais de preferência inferior a 1:3, e muito mais de preferência de cerca de 1:1,5.

No documento US 116313, de Mc Gregor, são exemplificados sistemas líquidos de alta velocidade. Primeiro é ejectado líquido a muito alta velocidade e pressão a partir de um pequeno orifício existente numa sonda, indo esse líquido penetrar na pele, e depois a principal carga de líquido é ejectada a uma velocidade mais baixa para dentro do canal formado pela penetração inicial.

O documento EP 139286 (Sumitomo Chemical Co Limited) divulga preparações de libertação prolongada, que se apresentam sob a forma de agulhas ou de hastes e que compreendem um ingrediente activo e um veículo biodegradável farmacêuticamente aceitável. A preparação de libertação prolongada pode ser administrada ao corpo por meio de injeção impulsionando-a através de uma agulha oca ou por meio de implantação.

O documento WO 94/22423 (Bukh Meditec A/S) divulga um sistema de administração de drogas. O método de administração parentérica compreende a administração de uma substância droga por penetração da pele ou da mucosa de um ser humano ou de um animal por um corpo com uma composição farmacêutica sólida formada de uma maneira apropriada. O corpo ou a composição farmacêutica pode ser em forma de agulha para evitar a utilização de equipamento de penetração externo. A composição farmacêutica sólida compreende pelo

menos uma substância droga e tem a forma e/ou a resistência própria(s) para permitir a penetração.

A composição é feita por meio de um processo com as seguintes etapas: misturar um material, de preferência um polímero e opcionalmente um material de enchimento com uma substância droga activa; extrudir a mistura para formar um corpo alongado; secar o referido corpo; e formar uma extremidade pontiaguda no referido corpo.

Os documentos US 5542920, US 6117443 e US 6120786 (Cherif Cheikh) divulgam todos eles dispositivos de introdução parentérica sem agulha. Um medicamento é feito sob a forma de uma agulha sólida tendo uma extremidade aguçada que tem uma integridade estrutural suficiente para penetrar na pele. As agulhas têm menos de 2 mm, de preferência 0,2 a 0,8 mm, de diâmetro e 10 a 30 mm de comprimento.

O documento US 6102896 (Roser) diz principalmente respeito a um dispositivo injector descartável próprio para injectar agulhas de vidro solúveis em água e de libertação prolongada. No entanto, nesse invento também se reconhece o facto de que estas agulhas de vidro, que têm cerca de 1 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento e contêm um medicamento, também podem ser utilizadas como projecteis pioneiros para produzir através do tecido uma passagem de baixa resistência ao longo da qual se pode escoar uma suspensão líquida (exemplificada como uma droga numa suspensão de fluido PFC). Este documento parece ser o primeiro e único

documento que reconhece que pode ser utilizado um projectil pioneiro solúvel para permitir a introdução de um medicamento. No entanto, não é capaz de reconhecer que ele pode ser utilizado como uma técnica geral para a introdução de medicamentos sob outras formas. Na verdade isso é óbvio a partir do próprio documento, em que uma formulação em forma de pó seco é transformada num líquido não viscoso fazendo uma suspensão dessa formulação no seio de PFC.

### **SUMÁRIO DO INVENTO**

O presente invento utiliza o conceito de utilização de um projectil pioneiro (tal como divulgado no documento US 6102896) e decorre do reconhecimento por parte dos requerentes de que um projectil pioneiro pode ser usado como um meio próprio para introduzir medicamentos que se apresentem sob formas sem ser a de um líquido não viscoso que se escoia livremente. O invento é definido na reivindicação 1.

Um método próprio para administrar a um ser humano ou a um animal pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, sob a forma de uma injeção sem agulha compreende:

- i) penetrar a pele com um projectil pioneiro solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável, que tem um diâmetro inferior a 3 mm e que é deixado no corpo do ser humano ou do animal; e

ii) introduzir directamente, ou de uma maneira substancialmente directa, atrás do projectil pioneiro, o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, em que o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é proporcionado num estado contido.

O significado do termo "estado contido" pode ser qualquer um dos que se indicam a seguir:

- i) sob a forma de um líquido contido por uma membrana;
- ii) sob a forma de um líquido com uma viscosidade de pelo menos 5.000 centipoises (a viscosidade do mel), mais particularmente de pelo menos 50.000 centipoises (a consistência da maionese) e ainda mais de preferência de pelo menos 100.000 centipoises (a consistência da manteiga de amendoim), de maneira que o líquido tem características mais semelhantes às de um sólido do que às de um líquido, isto é, ele tem uma forma definida, assim como volume definido (e não se escoa livremente);
- iii) sob a forma de um semi-sólido (tendo uma viscosidade e uma rigidez intermédias entre as de um sólido e as de um líquido);
- iv) sob a forma de uma pasta (tendo uma consistência maleável mole);
- v) sob a forma de um gel (um líquido em dispersão no seio de um sólido), materiais estes que podem ser todos considerados como tendo um certo grau de rigi-

dez; ou

vi) sob a forma de um sólido (um estado em que a matéria conserva a sua própria forma).

A introdução de um medicamento num tal estado contido tem a vantagem de se poder evitar as retroprojeções e as infiltrações e a de se poder administrar dosagens mais controladas quando comparado com uma formulação líquida não viscosa que segue o projectil. A natureza viscosa, semi-sólida ou sólida do medicamento assegura que o projectil pioneiro vai ser impulsionado até à profundidade requerida e que vai ser seguido pelo medicamento, em vez de se infiltrar em torno dos lados do projectil. As formulações semi-sólidas, os geles, as pastas e os sólidos também são geralmente mais estáveis do que as formulações líquidas e são mais compatíveis com os pacientes.

Além disso chama-se a atenção para o facto de que através da introdução do medicamento sob uma forma sem ser a de um líquido não viscoso atrás de um projectil pioneiro é possível configurar as características do medicamento para uma óptima administração farmacocinética, mais do que para penetração.

De modo semelhante, o projectil pioneiro pode ser desenvolvido de maneira a ter capacidades de penetração optimizadas independentes do medicamento.

De preferência, o projectil pioneiro é indepen-

dente do pelo menos um composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico.

Em alternativa, o projectil pioneiro, além de ser independente do pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, não vai sequer formar uma parte integral com o pelo menos um composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico.

Mais de preferência, o projectil pioneiro forma uma cabeça no pelo menos um composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico.

O pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, pode assumir um grande número de formas.

Num modo de realização, o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é um líquido contido numa membrana solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável.

Noutro modo de realização, o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é proporcionado numa forma sólida, como por exemplo sob a forma de cristais, de partículas, de grânulos, de pérolas, de hastes, de discos, ou de uma combinação destas formas.

Ainda noutro modo de realização, o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é proporcionado sob a forma de um líquido viscoso, de um semi-sólido, de um gel ou de uma pasta, que pode ainda ser suportado, caso se deseje, por uma membrana solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável.

No método descrito, a pele é penetrada e o composto terapêutico administrado a uma baixa velocidade. Por baixa velocidade deve compreender-se uma velocidade inferior a 100 m/s. De preferência, a velocidade é inferior a 10 m/s, mais de preferência ainda inferior a 5 m/s e ainda mais de preferência da ordem de alguns m/s.

Uma vez que o injectado é impulsionado a uma baixa velocidade, em vez de ser disparado a uma alta velocidade, será possível assegurar que a dosagem irá ser sempre administrada à correcta (e à mesma) profundidade abaixo da pele. Isto quer dizer que o sistema pode ser usado em diferentes tipos de pele e em diferentes locais da pele e que a dosagem irá ser sempre administrada à mesma profundidade.

Um método próprio para facilitar a administração a um ser humano ou a um animal de pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, sob a forma de uma injeção sem agulha compreende:

- i) proporcionar um projectil pioneiro solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável, que tem um diâme-

tro inferior a 3 mm e que é capaz de penetrar na pele do ser humano ou do animal; e

ii) proporcionar directamente, ou de uma maneira substancialmente directa, atrás do projectil pioneiro, o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, num estado contido.

O acto de impulsionar o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, no estado contido, vai fazer com que o projectil pioneiro vá penetrar na pele do seres humanos ou dos animais e o pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, vá seguir o projectil pioneiro e vá ser introduzido no ser humano ou no animal no estado contido.

Também é descrito um projectil pioneiro solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável, que tem um diâmetro inferior a 3 mm e que é capaz de penetrar na pele de um ser humano ou de um animal para desse modo facilitar a injeção do pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, num estado contido, que segue o projectil, o referido projectil pioneiro compreendendo:

i) uma primeira face "penetrante" que em uso vai penetrar na pele do ser humano ou do animal; e

ii) numa posição oposta à primeira face, uma segunda face "de accionamento" que no decorrer da injeção é a



face sobre a qual, através do composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico,

e sendo **caracterizado por** ter uma relação dimensional (relação entre a largura e a altura) inferior a 1:10.

Devido ao facto do projectil pioneiro ter sido desenvolvido separadamente da medicação, foi possível reduzir as suas dimensões de maneira a que o seu comprimento passasse de pelo menos 10 mm para cerca de uns poucos milímetros. Também foi possível otimizar a sua forma de maneira a que ele vá funcionar como uma cabeça ou ponta de condução para uma formulação contida que segue o projectil, indo os dois componentes formar um injectado.

De preferência, o projectil pioneiro tem uma relação dimensional inferior a 1:8, de preferência inferior a 1:6, mais de preferência inferior a 1:4, ainda mais de preferência inferior a 1:3, e muito mais de preferência de cerca de 1:1,5.

De preferência, o projectil pioneiro tem uma largura inferior a 3 mm, mais de preferência ainda inferior a 2,5 mm, passando por 2 mm e 1,5 mm até cerca de 1 mm de largura.

De preferência, o projectil pioneiro tem uma altura inferior a 10 mm, mais de preferência cerca de 1,5 a 2 mm de altura. Mediante a redução da altura até um valor

mínimo é possível maximizar a quantidade de composto terapêutico que é injectada. A este respeito chama-se a atenção para o facto de que se a combinação formada pelo projectil pioneiro e pela formulação de droga que o segue tiver um comprimento demasiado grande poderá não ser possível administrar a droga à profundidade óptima.

Num modo de realização, o projectil pioneiro acha-se isento de qualquer composto terapêutico. Noutro modo de realização, o projectil pioneiro compreende pelo menos um composto terapêutico. Portanto, por exemplo, poderá ser benéfico incluir, por exemplo, um antibiótico no projectil pioneiro ou fazer com que este liberte um composto terapêutico a uma taxa diferente à da formulação, como deverá ser o caso, por exemplo, das injeções de insulina.

A face do projectil pioneiro que penetra na pele compreende de preferência um elemento de corte próprio para facilitar a entrada. Este elemento de corte pode assumir a forma de uma ponta aguçada ou de uma aresta oblíqua. Em alternativa, a face que penetra na pele pode ser embotada ou suavemente curva.

Num modo de realização, a face própria para entrar em contacto com o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, num estado contido é plana. Em alternativa, esta face pode ser côncava ou escavada para facilitar a impulsão e a contenção da formulação.

O projectil pioneiro pode ser feito de qualquer material adequado. Os materiais considerados adequados são aqueles que são suficientemente duros e rígidos para que sejam capazes de facilitar a penetração a baixas velocidades. Entre os materiais preferidos acham-se incluídos os materiais vítreos, por exemplo os vidros de açúcar, conforme referido no documento WO 98/41188. Portanto o termo "açúcar" abrange não só os açúcares dissacarídeos, como por exemplo trealose, mas também açúcares monossacarídeos e os seus derivados não redutores, tais como álcoois de açúcar incluindo: manitol, inositol, xilitol, ribitol e semelhantes, que forma uma classe geral de açúcares de estabilização de formação de vidro e de derivados de açúcar. O termo "vidro de açúcar" deve ser entendido como abrangendo não apenas vidros que são fácil e rapidamente dissolvidos num meio aquoso, como por exemplo trealose, mas também vidros de açúcar em que a molécula de açúcar foi modificada pela ligação de uma ou mais cadeias laterais hidrofóbicas para fazer com que o vidro se vá tornar mais lentamente solúvel em fluidos corporais do que o açúcar nativo, a fim de lhe conferir características de libertação prolongada.

Nalgumas circunstâncias, o projectil pioneiro pode compreender um material barreira sobre pelo menos a face que vai entrar em contacto com o composto terapêutico num estado contido, ou vice-versa, de maneira a que os respectivos componentes não reagem uns com os outros.

Também é descrito um composto terapêutico, ou

formulação contendo composto terapêutico, que é mantido num estado contido e próprio para introdução num ser humano ou animal sob a forma de uma injeção sem agulha atrás de um projétil pioneiro solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável, tendo um diâmetro inferior a 3 mm.

De preferência, a formulação menos de 50 mg de composto terapêutico num volume inferior a 50 mm<sup>3</sup>, mais de preferência menos de 10 mg de composto terapêutico num volume inferior a 10 mm<sup>3</sup>.

O composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, pode ser proporcionado sob a forma de um líquido contido numa membrana solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável.

Num modo de realização alternativo, o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é proporcionado numa forma sólida compreendendo por exemplo cristais, partículas, grânulos, pérolas, hastes, discos, ou de uma combinação destas formas, que provavelmente são geralmente mais estáveis do que as tradicionais formulações líquidas não viscosas com uma viscosidade semelhante à da água, por exemplo, 1 centipoise, ou à da glucose, por exemplo, 500 centipoises.

Num modo de realização preferido, o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, é proporcionado sob a forma de semi-sólido, de gel ou de pas-

ta. Nesta forma é particularmente compatível com os pacientes e o composto terapêutico é provavelmente geralmente mais estável do que se estivesse numa tradicional formulação líquida não viscosa.

No caso do composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, ser um líquido viscoso, é preferível que tenha uma viscosidade de pelo menos 10.000 centipoises, mais de preferência de 50.000 centipoises e ainda mais de preferência de pelo menos 100.000 centipoises.

A formulação pode compreender uma peça terminal para além do composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, que se acha isenta do "princípio activo" que é injectado, indo desse modo assegurar que o composto terapêutico vai entrar na sua totalidade no corpo do paciente sob a forma de uma dose única, em vez de haver o risco de ocorrência de uma subdosagem ou de uma sobredosagem.

O composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, pode compreender uma pluralidade de elementos formulados de diferentes maneiras.

O composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, pode ser acondicionado numa cápsula, num cartucho, num carrossel ou numa cassete.

Também é descrito um injectado sem agulha para injeção compreendendo:

- a) um projectil pioneiro solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável, tendo um diâmetro inferior a 3 mm; e
- b) um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, que é mantido num estado contido, atrás do projectil pioneiro.

Estes componentes são como aqui foi previamente descrito.

O projectil pioneiro e o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, podem ser ambos solúveis em água, solúveis em lípidos ou biodegradáveis, em graus diversos.

Entre o projectil pioneiro e o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, pode ser proporcionada a existência de uma barreira.

O injectado pode ser contido/acondicionado numa cápsula, num cartucho, num carrossel ou numa cassete, opcionalmente juntamente com uns meios, por exemplo um pino ejector, próprios para impulsionar o injectado pioneiro para fora do seu recipiente.

Em alternativa, o projectil pioneiro e o composto

terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, são contidos/acondicionados em cápsulas, cartuchos, carros-séis ou cassetes separadas.

O invento proporciona um dispositivo próprio para injectar um projectil pioneiro e um composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico.

De acordo com o presente invento, é proporcionado um dispositivo sem agulha de acordo com a reivindicação 1.

O termo "pino ejector" destina-se a abranger um pino, um êmbolo, uma haste ou qualquer outro elemento semelhante, que funcione de maneira a impulsionar o injectado para fora da abertura.

A fonte de energia própria para iniciar ou ajudar a impulsão pode ser uma mola mecânica sob a forma de, por exemplo, uma mola helicoidal ou uma mola de alavanca. Em alternativa, pode ser usada uma mola pneumática, ou até um sistema accionado electricamente. Uma mola mecânica irá permitir a reutilização do sistema de administração, apesar de isso implicar que o utilizador tenha que recarregar a mola entre cada duas administrações. Em alternativa, a mola (mecânica ou pneumática) pode ser pré-carregada durante o fabrico, mas isso implica que ela só possa ser utilizada uma vez e que depois todo o sistema tenha que ser descartado. Num dispositivo reutilizável irá existir um componente descartável que contém o projectil pioneiro ou o projectil

pioneiro e o composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico.

De preferência, o dispositivo incorpora um mecanismo de segurança próprio para evitar actuação accidental. A actuação pode ser desencadeada com um botão de pressão existente no dispositivo, mas deverá ser de preferência levada a cabo encostando o dispositivo à pele ao mesmo tempo que se exerce pressão sobre o dispositivo de maneira a apertá-lo contra a pele, indo desse modo assegurar um bom contacto com a pele por ocasião da actuação.

Num dispositivo reutilizável, o componente reutilizável e o componente descartável compreendem uns meios por meio dos quais eles se acham ligados um ao outro.

O dispositivo pode ser adaptado para injectar múltiplos injectados sequencialmente ou simultaneamente. Num modo de realização, o dispositivo compreende um cartucho, um carrossel ou uma cassette contendo uma pluralidade de projecteis pioneiros ou uma pluralidade de injectados compreendendo um projectil pioneiro e um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico.

Noutro modo de realização, o dispositivo compreende uma cápsula contendo um único projectil pioneiro e uma única dose unitária do composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico.



Os vários aspectos aqui anteriormente descritos dão origem a um sistema que tem uma série de vantagens sobre os métodos de administração da técnica anterior e na Tabela 2 apresentada a seguir encontram-se indicadas algumas dessas vantagens.

Tabela 2

	<b>Benefício</b>	<b>Justificação</b>
1	Pode usar formulações com Estabilidade de Produto Aumentada	Muitas drogas são mais estáveis no estado sólido do que no estado líquido. Uma formulação líquida viscosa poderia ser mais semelhante a uma droga sólida em termos das suas características de estabilidade por causa dos excipientes que podem ser usados
2	Armazenagem de Produto Melhorada	A estabilidade aumentada com alguns compostos pode permitir a armazenagem do sistema de administração final à temperatura ambiente em vez de requerer refrigeração
3	Risco Reduzido de Infecção Cruzada	Sem a necessidade de agulhas há um risco reduzido de doenças transmitidas pelo sangue
4	Dispositivo de Dimensões Reduzidas	Mola, gatilho, injectado e êmbolo são os principais componentes requeridos
5	Dispositivo Barato	Uma mola é uma fonte de energia barata. Pequeno número total de componentes do dispositivo
6	Dispositivo Reutilizável	O desenho pode permitir que a mola seja comprimida para efeitos de reutilização. Os componentes descartáveis deverão ser pequenos em termos de dimensão e custo, mas deverão incluir o componente que sustenta o injectado ou o projectil pioneiro
7	Sistema de Energia Variável	Um dispositivo accionado por uma mola poderá permitir que a tensão da mola possa ser alterada para diferentes tipos de pele e posições de pele no corpo, se necessário

(continuação)

	<b>Benefício</b>	<b>Justificação</b>
8	Pequena Resposta da Pele	Conforme experimentado com pedaços (splinters)
9	Dispositivo Silencioso	A actuação de um sistema accionado por uma mola será silenciosa
10	Facilidade de Compreender o Sistema de Administração	É fácil compreender as forças em jogo quando se impulsiona um corpo estranho para dentro da pele a uma profundidade conhecida. É fácil medir as características físicas requeridas para uma "dose" de injectado destas dimensões
11	Dose Variável	Com um injectado viscoso será possível alterar a dose injectada
12	Auto Injecção	Com um sistema simples os pacientes podem injectar-se a si próprios, indo desse modo reduzir os custos de prestação de cuidados de saúde
13	Profundidade Controlada de Penetração da Dose Administrada	O acto de se impulsionar o injectado para dentro da pele, em vez de dispará-lo, permite que a profundidade de penetração na pele seja consistente e controlada
14	Possibilidade de Obtenção de Grandes Doses	É possível obter grandes doses de uma ou mais drogas ao ter-se uma ou mais doses de injectado administradas na mesma injecção

O conceito por detrás do invento permite a existência de um simples dispositivo de administração de drogas sem agulha que impulsiona uma droga num estado "contido".

A forma de um semi-sólido, de uma pasta ou de um gel é a forma preferida porque, ao contrário do que acontece no caso de um líquido não viscoso, ela irá seguir o projectil pioneiro (um líquido não viscoso pode ocasionar retro projecções e infiltrar-se com mais facilidade em torno do caminho aberto pelo projectil pioneiro). O seu grau de rigidez em relação a um líquido não viscoso também significa que é mais fácil de impulsionar do que um material

líquido não viscoso. Quanto mais sólida for a sua natureza tanto melhor será. No entanto, sob o ponto de vista do conforto, é mais provável que um semi-sólido, uma pasta ou um gel seja mais compatível com os pacientes e se dissolva mais facilmente no corpo.

O dispositivo de administração próprio para administrar um tal injectado (projectil pioneiro e formulação) pode assumir uma série de formas diferentes e uma dessas formas é descrita a título de exemplo.

O dispositivo descrito é um dispositivo accionado por uma mola que faz disparar o impulsionamento de um pino. O pino vai então entrar em contacto com o injectado, a fim de impulsionar o injectado para dentro da pele, indo o movimento de deslocação do pino ser interrompido por um batente situado no interior do dispositivo ou quando entra em contacto com a pele, de preferência numa área relativamente ampla (em comparação com as dimensões do injectado) para reduzir a intensidade da sensação de força aplicada na pele.

Se o dispositivo se destina a ser reutilizado, então o componente que sustenta o injectado deverá ser separado do resto do dispositivo e descartado, e um novo componente descartável deverá ser fixado no dispositivo antes de se proceder à injeção seguinte. A própria injeção deverá ter lugar numa questão de milissegundos após a actuação e deverá parecer instantânea no que diz respeito

àquilo que é sentido pelo paciente. Em alternativa, a formulação pode ser injectada a partir, por exemplo, de um tubo, e será necessário um novo projectil pioneiro para se efectuar uma nova injeção.

Os vários aspectos do invento irão agora ser descritos, apenas a título de exemplo, com referência aos desenhos e Exemplos que irão ser apresentados a seguir.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

As Figs. 1a-e representam projecteis pioneiros de diversas formas e dimensões;

as Figs. 2a-c representam projecteis pioneiros com faces de accionamentos escavadas;

as Figs. 3a-d representam projecteis pioneiros com uma aresta de corte oblíqua;

as Figs. 4a-c representam projecteis pioneiros com uma aresta de corte oblíqua e faces de accionamentos escavadas;

as Figs. 5a-c são uma vista em planta, uma vista em alçado principal e uma vista em alçado lateral, respectivamente, de um projectil pioneiro com uma aresta de corte oblíqua;

as Figs. 6a-c são uma vista em planta, uma vista em alçado principal e uma vista em alçado lateral, respectivamente, de um projectil pioneiro com um ponto de perfuração central e lados facetados;

as Figs. 7a-c são uma vista em planta, uma vista em alçado principal e uma vista em alçado lateral, respectivamente, de um projectil pioneiro com uma aresta de corte central;

as Figs. 8a-c são uma vista em planta, uma vista em alçado principal e uma vista em alçado lateral, respectivamente, de um projectil pioneiro com um ponto de perfuração central;

a Fig. 9 mostra um injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 10 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 11 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 12 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 13 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 14 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo;

a Fig. 15 mostra outro injectado alojado numa câmara de suporte, ou câmara do dispositivo; e

a Fig. 16 é uma vista em corte de um dispositivo de administração do invento.

#### **DESCRIÇÃO PORMENORIZADA**

Com referência aos desenhos, vemos que a Fig. 1a é uma vista em alçado principal de um projectil pioneiro 10. Este projectil é feito de um material cristalino ou amorfo, de preferência um material vítreo (por exemplo, um vidro de açúcar tal como trealose, palatinite, glucopiranosil-sorbitol, glucopiranosil-manitol, lactitol ou álcoois monossacarídeos tais como manitol ou inositol) que é solúvel em água e se dissolve no interior do corpo. O material pode incluir um agente de endurecimento, tal como, por exemplo, povidona (pvp). O projectil pioneiro compreende uma face de penetração 12 compreendendo uma ou mais faces, que tem um ponto central, uma ou mais faces de guiamento 16 próprias para guiar o projectil pioneiro no interior de uma abertura ou câmara central de um dispositivo sem agulha para injectar um injectado (compreendendo o projectil pioneiro e uma formulação), indo desse modo assegurar que o projectil pioneiro vai entrar em contacto com a pele segundo um ângulo adequado para ajudar à penetração, e

uma face de accionamento 14. O projéctil pioneiro tem uma relação dimensional (relação entre a largura W e a altura H) de cerca de 1,25:1.

No entanto, o projéctil pioneiro pode assumir uma série de formas diferentes, e nas Figs. 1b-d, Figs. 2a-c, Figs. 3a-d, Figs. 4a-c, Figs. 5a-c, Figs. 6a-c, Figs. 7a-c e Figs. 8a-c encontram-se ilustrados alguns outros modos de realização.

Resumidamente: a Fig. 1b ilustra um projéctil pioneiro com uma relação dimensional muito pequena, de cerca de 1:0,5; a Fig. 1c ilustra um projéctil pioneiro com uma relação dimensional de cerca de 1:2; a Fig. 1d ilustra um projéctil pioneiro com uma face de penetração 12, embotada e plana, e uma relação dimensional de cerca de 1:0,2; e a Fig. 1e ilustra um projéctil pioneiro que não tem uma face de guiamento 16, mas que é constituído por uma face de penetração 12 e por uma face de accionamento 14.

As Figs. 2a a 2c ilustram variações na face de accionamento 14. Portanto, na Fig. 2a, a face de accionamento é completamente escavada, formando uma cavidade 18 que pode conter, pelo menos em parte, pelo menos um composto terapêutico ou formulação contendo composto terapêutico. Na Fig. 2b a cavidade 18 tem um fundo plano 20 e na Fig. 2c tem um fundo côncavo.

Evidentemente que a face de penetração 12 não

precisa de ter um ponto central e as Figs. 3a-d ilustram modos de realização em que o projéctil pioneiro tem uma aresta de corte oblíqua 24.

A forma da face de penetração pode, conforme aqui foi anteriormente referido, assumir uma série de formas diferentes, conforme exemplificado com referência às Figs. 5-8. Em cada uma dessas figuras: a) é uma vista em planta; b) é uma vista em alçado principal; e c) é uma vista em alçado lateral. Por conseguinte:

na Fig. 5, o projéctil pioneiro é circular quando visto em planta (Fig. 5a) e tem uma aresta de corte oblíqua 24 (Fig. 5b) e uma face de penetração plana 12 (Fig. 5c);

na Fig. 6, o projéctil pioneiro é circular quando visto em planta (Fig. 6a), tem uma ponta central 26 (Fig. 6b) e quatro facetas 28 de que é formada a face de penetração 12 (Fig. 6c);

na Fig. 7, o projéctil pioneiro é circular quando visto em planta (Fig. 7a), tem uma aresta de corte central 30 (Fig. 7b) e duas facetas 28 de que é formada a face de penetração 12 (Fig. 7c);

na Fig. 8, o projéctil pioneiro é circular quando visto em planta (Fig. 8a) e tem uma face de penetração cónica 12 (Fig. 8c) que culmina numa ponta 30.



Evidentemente que não é necessário que o projectil pioneiro seja de forma circular quando visto em planta, podendo ter, por exemplo, três lados (triangular), quatro lados (quadrado), ou ter qualquer outra forma adequada.

Um projectil pioneiro pode ser fabricado numa série de maneiras diferentes, tais como por moldagem, extrusão ou corte de um varão ou barra do material.

De preferência, o projectil pioneiro irá dissolver-se no interior do tecido numa questão de minutos ou de horas em função do material usado.

O projectil pioneiro, juntamente com pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico, forma um injectado.

As características físicas da formulação são muito importantes para assegurar que o injectado pode ser administrado à pele de uma maneira fiável e repetível.

A formulação pode assumir uma série de formas diferentes.

Num modo de realização, a formulação pode assumir a forma de uma pasta. Isso é possível de conseguir misturando a droga ou substância activa com os excipientes apropriados para lhe conferir uma consistência semelhante, por

exemplo, à de uma pasta de dentes. Os excipientes irão obviamente precisar de fazer com que o ingrediente activo se vá manter numa condição capaz de fazer com que este se vá manter sempre activo durante as fases de fabrico, armazenagem e administração.

Noutros modos de realização, a formulação poderá ser um semi-sólido, um gel, um sólido ou um líquido contido.

O componente terapêutico da formulação poderá estar presente num ou mais dos seguintes formatos:

1. Droga pura;
2. Com excipientes próprios para alterar as características físicas do material;
3. Com excipientes próprios para dar volume ao ingrediente activo;
4. Com excipientes próprios para tamponar o ingrediente activo;
5. Com excipientes próprios para alterar o perfil de libertação do ingrediente activo; e
6. Sob a forma de uma mistura de mais do que um composto terapêutico.

A formulação pode ser concebida de maneira a proporcionar o perfil de libertação desejado para a aplicação. Isto pode implicar uma formulação de libertação prolongada ou uma formulação de dissolução rápida própria para se libertar de uma maneira imediata no interior do corpo. Nalguns casos, como por exemplo para a administração de insulina, poderá ser requerida uma formulação que proporcione uma libertação imediata de algum do composto terapêutico e depois uma libertação prolongada de outro componente da formulação. Isto é possível de conseguir por exemplo tendo a formulação numa pluralidade de partes ou incorporando um medicamento no projectil pioneiro.

Em alternativa, o composto terapêutico poderá ser formulado sob a forma de pequenas pérolas. Uma série de pérolas poderão ser colocadas de forma alinhada atrás de um projectil pioneiro. Ao fazer-se a actuação do dispositivo, o projectil pioneiro vai perfurar a pele e as pérolas são empurradas para dentro da pele atrás do projectil pioneiro.

Evidentemente que o composto terapêutico da formulação não deverá reagir com o material utilizado de que é feito o projectil pioneiro ou com os materiais utilizados no sistema de administração.

As Figs. 9 a 15 ilustram vários injectados e formulações.

Na Fig. 9 um injectado 40 compreende um projectil

pioneiro 10 e uma formulação 42. A formulação acha-se num estado contido suportada apenas pela sua própria viscosidade ou por uma membrana 44. A formulação é portanto um líquido contido ou um sólido. O injectado pode ser auto-suportado ou achar-se contido num suporte opcional 46 que pode ser uma câmara 76 de um dispositivo ou um componente descartável.

Na Fig. 10 a formulação é um líquido de alta viscosidade, um gel, uma pasta ou um semi-sólido.

A Fig. 11 ilustra um injectado compreendendo uma pluralidade de diferentes formulações 42a, 42b e 42c. Estas formulações podem ser formulações com diferentes perfis de libertação ou diferentes ingredientes activos, por exemplo terapias em combinação. Apesar disso não se achar ilustrado, entre os componentes poderá haver membranas, por exemplo membranas solúveis em lípidos entre formulações solúveis em água, e ou uma peça terminal.

As Figs. 12, 13 e 14 ilustram injectados com diferentes formulações sólidas. Na Fig. 12 a formulação sólida assume a forma de pérolas. Nas Figs. 13 e 14 as formulações são grânulos, partículas ou cristais 48.

Na Fig. 15 acha-se representada uma barreira 50 entre a formulação 42 e o projectil pioneiro 10.

Os entendidos na matéria serão evidentemente

capazes de perceber que as características ilustradas com referência a um modo de realização poderão ser facilmente aplicadas a outros modos de realização.

Um injectado irá ser introduzido num ser humano ou num animal utilizando um dispositivo que injecta o injectado de uma maneira em que não é usada qualquer agulha.

Um tal dispositivo encontra-se ilustrado a título de exemplo apenas na Fig. 16.

O dispositivo de injeção sem agulha 60 acha-se representado na posição de pronta a funcionar. O dispositivo compreende um invólucro ou recipiente exterior 62 cuja extremidade inferior 64 se acha montada de forma deslizante sobre a extremidade superior 66 de um invólucro interior 68.

Na extremidade inferior 70 do invólucro interior 68 acha-se encaixado um componente descartável 72 tal como, por exemplo, uma cassete de droga. O componente descartável compreende uma bainha 74 tendo uma abertura ou câmara central 76 na qual é montado o injectado 40 compreendendo o projectil pioneiro 10 e a formulação 42. Um pino ejector 78, com uma cabeça de grandes dimensões, compreendendo uma cabeça plana 80 e um corpo alongado 82, é posicionado sobre o injectado 40, de maneira que quando o pino ejector é contactado, em uso, por um percutor 84, o referido pino ejec-

tor vai ser impulsionado ao longo da abertura ou câmara 76 até ser expelido para fora do dispositivo e inserido para dentro do paciente. Um elemento resiliente 87, como por exemplo um bloco de borracha, impele o pino ejector de volta para trás um pouco depois da injeção.

O componente descartável 72 é carregado no dispositivo de injeção sem agulha, por exemplo, enroscando-o na extremidade inferior 70 do invólucro interior 68. No interior do invólucro interior 68 é montada uma guia de percutor 86, que tem uma superfície 88 que faz com que um detentor 90 se vá manter na posição carregada (representada na figura) e que aloja um mecanismo ou mola de actuação 92, e um anel 94 de apoio da mola.

O componente descartável 72 tem uma forma própria para promover o pré-tensionamento da pele quando entra em contacto com esta antes de se proceder à actuação. Isto assegura que a dosagem vai penetrar na pele, em vez de ir apenas esticar a pele.

O pino ejector 78 é concebido de maneira a impulsionar o injectado para além da extremidade do dispositivo uma distância (digamos) de 2,5 mm. Isto quer dizer que a extremidade do pino ejector (que tem de preferência o mesmo perfil e o mesmo diâmetro que a extremidade do projectil pioneiro) irá não só penetrar na pele como também assegurar que o injectado irá ser totalmente administrado no interior da pele.

Antes de se proceder à actuação, a ponta do injectado irá ficar em contacto com a pele. No entanto, é preferível que a ponta vá ficar afastada uns poucos milímetros da pele antes de se proceder à actuação. Isso irá assegurar que o injectado já se encontra em movimento quando colide com a pele, e também e irá assegurar que a ponta do injectado não se irá começar a dissolver, e desse modo fazer com que a ponta se torne menos rija, no seio de qualquer humidade que se ache presente na superfície da pele quando o dispositivo é encostado à pele.

Para se usar o dispositivo 60, puxa-se o invólucro exterior para trás (no sentido da seta A), de maneira a que este vá deslizar ao longo do invólucro interior 68. Esta acção irá fazer com que a mola 92 vá ser comprimida e o detentor se vá deslocar de uma posição vertical para a posição representada na figura, na qual ele se irá manter estável contra a superfície 88. Neste processo, o detentor é estabilizado por uma mola de agulha 96 que encosta contra uma superfície 98 do detentor. Depois de ter sido carregado, o componente descartável é enroscado na extremidade 70 do invólucro interior 68 do dispositivo 60.

O pino ejector 78 que impulsiona o injectado para o interior da pele acha-se de preferência (mas não necessariamente) em contacto com o injectado antes de se proceder à actuação.

Para actuar o dispositivo, um utilizador, por

exemplo, pega no dispositivo agarrando-o em torno do invólucro exterior 62 e colocando o seu polegar sobre a tampa terminal 102. A face terminal 100 do componente descartável 72 é posicionada contra a pele de um paciente, que deverá estar informado, e o invólucro exterior 62 é impulsionado em sentido contrário ao da seta A. Esta acção irá fazer com que o invólucro exterior 62 vá deslizar ao longo do invólucro interior 68. Ao mesmo tempo que isto acontece, o detentor vai ser obrigado a rodar em torno do seu eixo 104 devido ao facto do detentor ir ser obrigado a subir de forma deslizando ao longo da parede inclinada 106. Isto irá fazer com que a mola de agulha 96 vá ser obrigada a mudar de posição, deslocando-se no sentido de dentro para fora (passando para a posição que se acha representada a traço interrompido). Quando o detentor atinge uma posição vertical, a mola helicoidal liberta a sua energia armazenada e ajuda a assegurar que o percutor 84 se vá deslocar ao longo da guia de percutor 86 até ir entrar em contacto com a cabeça 80 do pino ejector 78 com uma força que irá fazer com que o injectado 40 vá perfurar a pele. O pino ejector 78 vai continuar a impulsionar a formulação 42 para dentro do corpo do paciente até à profundidade requerida, que é determinada pelo comprimento do injectado e pela extensão do percurso ao longo do qual ele vai ser impulsionado pelo pino ejector 78. O batente de borracha 87 é comprimido pela cabeça 80 do pino ejector durante a administração do injectado, mas as propriedades elásticas do batente de borracha 87 vão permitir que a ponta do pino ejector possa recuar de volta para o interior do componente descartável 72 do dis-



positivo.

### **Locais de Injecção**

O injectado pode potencialmente ser injectado num grande número de locais do corpo de um ser humano ou de um animal. A direcção mais fácil para administrar o injectado é uma direcção perpendicular à pele, o que na maior parte dos locais da pele significa atravessar a epiderme e penetrar na derme e, em função da espessura da pele, penetrar nas camadas subcutâneas ou no músculo. Por conseguinte, os "melhores" locais de injecção poderão ser aqueles onde a densidade dos terminais nervosos é menor, a fim de evitar a dor que possa estar associada à injecção. Esses locais podem incluir o dorso ou o lóbulo da orelha.

Em alternativa, os locais de injecção podem incluir aqueles em que a epiderme é mais espessa, de maneira a que o injectado não vá penetrar na derme onde se acham localizados os terminais nervosos. O injectado pode ser injectado obliquamente na pele, de maneira a ficar totalmente localizado na epiderme. O mesmo resultado pode ser alcançado pela injecção numa dobra de pele que se pode formar apertando a pele entre os dedos.

As propriedades elásticas da pele podem ser utilizadas para obturar a pele depois do injectado ter sido administrado, como é muitas vezes o que acontece no caso dos pedaços (splinters). Isto assegura que não irá haver

derrames de droga para fora da pele à medida que se vai dissolvendo.

A zona mais provável do corpo para se proceder à administração da droga por meio desta tecnologia é o abdómen devido ao elevado teor de gordura e à facilidade de acesso para auto-administração. Uma alternativa poderá ser a coxa, apesar deste local ser muitas vezes menos acessível se o receptor usar calças.

### **Aplicações do Produto**

Existem muitas aplicações possíveis para esta tecnologia por causa das doses que podem ser obtidas, incluindo aplicações terapêuticas, profiláticas e de diagnóstico. Exemplos ilustrativos incluem, mas não estão limitados a:

Vacinas Convencionais - aplicações no primeiro e no terceiro mundo ou aplicações em veterinária;

Insulina;

Tratamento de Enxaquecas; e

Hormonas.

O termo "pelo menos um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico", como utilizado

neste pedido de patente, destina-se a abarcar aplicações profiláticas e de diagnóstico, bem como aplicações terapêuticas.

A dose máxima que pode ser administrada usando a técnica irá depender de uma série de factores. No entanto, um injectado com um comprimento total de aproximadamente 4,0 mm e um diâmetro de aproximadamente 1,0 mm (semelhante a um Venflon® 19G) será suficiente para permitir uma dose de aproximadamente 2 mg de uma terapêutica standard numa administração. Esta grandeza de dose será adequada para cada uma das aplicações aqui anteriormente exemplificadas. Se forem administradas simultaneamente várias doses de injectado, então existe o potencial para um número ainda maior de aplicações.

A administração do injectado será muito rápida e qualquer dor associada à técnica de administração não será pior do que a que se sente com uma agulha de dimensões semelhantes. Se a técnica de administração fosse dolorosa, então seria possível anestesiar o tecido antes de se administrar a injeção. A fim de se evitar o uso de agulhas, esse anestésico poderia ser aplicado com uma compressa, ou sob a forma de spray ou de creme.

#### Exemplo 1. Pedacos (splinters) de droga

Uma mina de lápis com um diâmetro de 0,9 mm foi partida em bocados com um comprimento de aproximadamente

6 mm e numa das extremidades de cada um desses bocados foi formada por abrasão uma ponta e na outra das extremidades de cada um desses bocados foi formada também por abrasão uma face plana, a fim de criar pedaços (splinters) sólidos. Os pedaços (splinters) foram colocados num pacote de droga e administrados com êxito na pele de um porco utilizando um protótipo de sistema de administração.

Exemplo 2. Projétil pioneiro seguido por uma haste sólida

Uma mina de lápis do mesmo tipo da detalhada no anterior Exemplo 1 foi cortada em pequenos troços com um comprimento de aproximadamente 3 mm. Numa das extremidades de cada um desses troços foi formada por abrasão uma ponta e na outra das extremidades de cada um desses troços foi formada também por abrasão uma face plana, a fim de criar projecteis pioneiros. Outras minas do mesmo tipo da detalhada no anterior Exemplo 1 foram cortadas em pequenos troços com um comprimento de aproximadamente 4 mm e em ambas as extremidades de cada um desses troços foram formadas faces planas. Um projétil pioneiro e uma haste sólida foram colocados num pacote de droga e administrados com êxito na pele de um porco utilizando um protótipo de sistema de administração.

Exemplo 3. Projétil pioneiro seguido por uma haste mole

Uma haste de cera mole foi extrudida através de uma fieira e essa haste foi cortada em pequenos troços com

um comprimento de aproximadamente 4 mm e em ambas as extremidades de alguns desses troços foram formadas faces planas. Noutros troços foi formada uma ponta numa das suas extremidades e uma face plana na outra extremidade. Quando um troço dotado de ponta (de forma e dimensões idênticas às do pedaço (splinter) usado no Exemplo 1) foi administrado na pele de um porco utilizando um pacote de droga, a cera não foi capaz de perfurar a pele, indo em vez disso deformar-se contra a superfície da pele, ficando achatada. Quando uma haste do mesmo material ceroso foi colocada atrás de um projétil pioneiro usado no Exemplo 2 e administrado na pele de um porco utilizando um pacote de droga, então tanto o projétil pioneiro como o material ceroso foram administrados com êxito no interior do tecido. O material de cera usado para esta experiência pode ser facilmente esmagado entre um dedo e o polegar.

#### Exemplo 4. Projétil pioneiro seguido por pérolas sólidas

Pérolas de diâmetro 0,5 - 0,75 mm foram colocadas num pacote de droga atrás de um projétil pioneiro, como detalhado no Exemplo 2. O projétil pioneiro e todas as pérolas foram administrados com êxito na pele de um porco utilizando um protótipo de sistema de administração.

As experiências aqui anteriormente descritos demonstraram que uma vasta gama de diferentes materiais podiam ser administrados atrás de um projétil pioneiro sólido. De forma ideal, é preferível que o projétil pio-

neiro seja fabricado a partir de compostos de qualidade farmacêutica que irão dissolver-se no tecido alvo. Foram usados dois processos para produzir esses projecteis pioneiros, como se descreve a seguir:

Exemplo 5. Projectil pioneiro seguido por pérolas sólidas

Foi produzido um fundido quente de açúcares que pode depois ser moldado sob a forma correcta de um projectil pioneiro ou extrudido de maneira a produzir uma haste comprida. Se for usado um processo de extrusão, então os projecteis pioneiros podem ser obtidos a partir do extrudido mole através de um processo de corte capaz de fazer com eles vão ficar com a forma desejada, ou então as extremidades aguçadas do projectil pioneiro podem ser formadas quando o extrudido tiver solidificado. Este processo produz um material semelhante a um reбуçado ou caramelo, que pode ser muito duro, e incorpora uma ponta aguçada numa extremidade.

Exemplo 6.

Foi produzida uma mistura de pós utilizando açúcares de qualidade farmacêutica juntamente com um agente de endurecimento como por exemplo polivinilpirrolidona (PVP). A mistura de pós é extrudida através de uma fieira para produzir uma haste comprida do composto. Algumas misturas requerem um lubrificante para facilitar a extrusão e o processo de ligação, como por exemplo água ou etanol. Os projecteis pioneiros são formados cortando a haste comprida em

troços curtos. Este processo pode ser facilitado através da utilização de uma lâmina de corte aquecida. Caso seja necessário, a ponta ou a extremidade plana do projectil pioneiro pode ser formada trabalhando uma curta haste do extrudido com uma lixa ou com uma lima.

Lisboa, 9 de Julho de 2009

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Dispositivo sem agulha (60), próprio para injectar no interior do corpo de um ser humano ou de um animal (i) um projectil pioneiro (10) e pelo menos um composto terapêutico contido (42), ou formulação contendo composto terapêutico contida, ou (ii) um projectil pioneiro que é um pedaço (splinter) de droga, em que o projectil pioneiro é solúvel em água, solúvel em lípidos ou biodegradável e tem um diâmetro inferior a 3 mm, o dispositivo compreendendo:

(i) um invólucro (62) contendo um mecanismo (92) capaz de gerar uma força que irá fazer com que um percutor (84) se vá deslocar ao longo de uma guia de percutor (86);

(ii) um componente (72) compreendendo uma bainha (74) que tem uma abertura (76) na qual se acha montado um pino ejector (78) e que, em uso, irá conter por debaixo de si um injectado (40) compreendendo o referido projectil pioneiro (10) e uma formulação (42), ou o referido pedaço (splinter) de droga; e

(iii) uns meios próprios para disparar o dispositivo,

o referido invólucro tendo uma extremidade (70) que se acha em comunicação funcional com o componente (72) de maneira que, em uso, o percutor irá entrar em contacto com o pino ejector e o injectado (40) irá ser impulsionado para fora



da bainha, sob a forma de uma única unidade, e para dentro do corpo do ser humano ou do animal, **caracterizado por** o mecanismo capaz de gerar a força compreender uma fonte de energia própria para iniciar ou ajudar a acção que consiste em fazer com que o injectado ou o pedaço de droga vá ser impulsionado para fora do dispositivo.

2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, em que os meios próprios para, através do composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico ou pedaço de droga, impulsionar o projectil pioneiro para fora da pelo menos uma câmara, serem um pino, um êmbolo, uma haste ou qualquer outro elemento semelhante.

3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um detentor (90) que pode rodar para uma posição em que o dispositivo pode ser disparado.

4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, em que a fonte de energia é uma mola mecânica ou uma mola pneumática.

5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, em que a mola é pré-carregada.

6. Dispositivo de acordo com a reivindicação 3, em que a fonte de energia pode ser recarregada.

7. Dispositivo de acordo com qualquer uma das

reivindicações anteriores, que compreende um componente reutilizável e um componente descartável (72).

8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7, em que o componente que contém o projectil pioneiro ou o projectil pioneiro e o composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico ou pedaço de droga, é o componente descartável.

9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, em que o componente reutilizável e o componente descartável compreendem uns meios por meio dos quais eles se acham ligados um ao outro.

10. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que é adaptado para injectar múltiplos injectados sequencialmente ou simultaneamente.

11. Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, que compreende um cartucho, um carrossel ou uma cassete contendo uma pluralidade de projecteis pioneiros ou uma pluralidade de injectados compreendendo um projectil pioneiro e um composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico ou pedaço de droga.

12. Dispositivo de acordo com a reivindicação 9, que compreende uma cápsula contendo um único projectil pioneiro e uma única dose unitária do composto terapêutico, ou formulação contendo composto terapêutico ou pedaço de

droga.

13. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que os meios próprios para disparar o dispositivo são constituídos por um botão de pressão.

14. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o disparo do dispositivo é realizado encostando o dispositivo à pele de um paciente ao mesmo tempo que se exerce pressão sobre o dispositivo de maneira a apertá-lo contra a pele de um paciente.

15. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, em que o pelo menos um composto terapêutico contido (42), ou formulação contendo composto terapêutico contida, é uma haste sólida.

Lisboa, 9 de Julho de 2009

Fig 1a

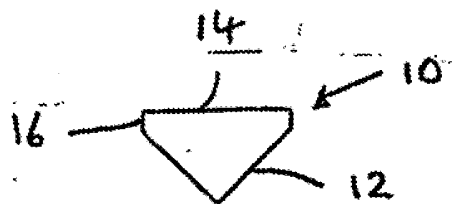


Fig 1b

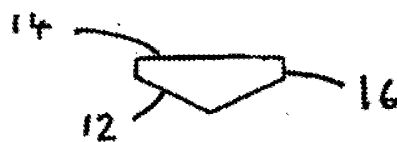


Fig 1c

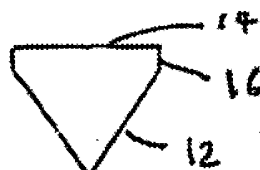


Fig 1d

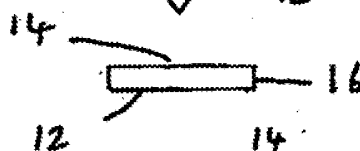


Fig 1e

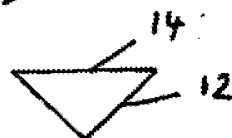


Fig 2a

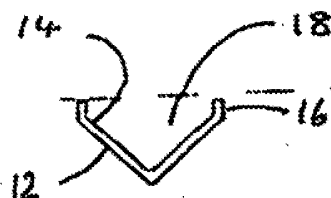


Fig 2b

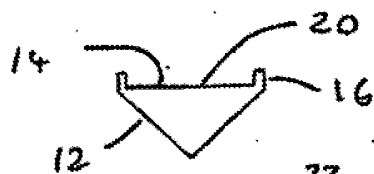


Fig 2c



FIG 3a

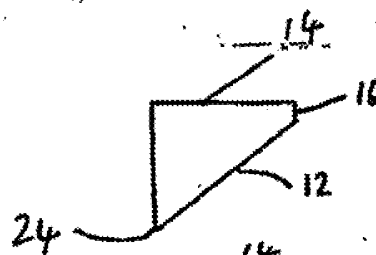


FIG 3b

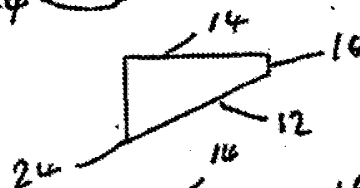


FIG 3c

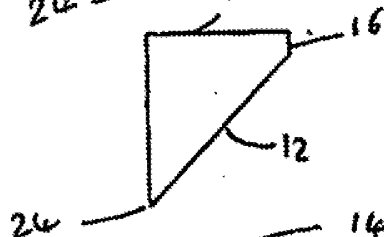


FIG 3d

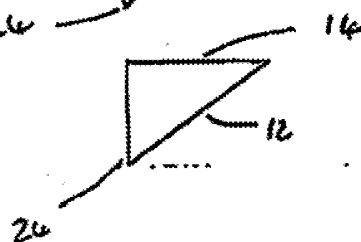


FIG 4a

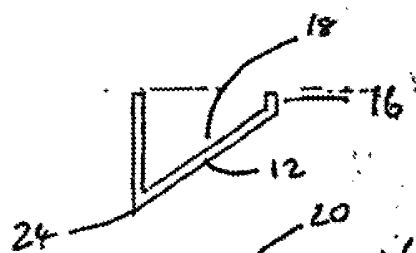


FIG 4b

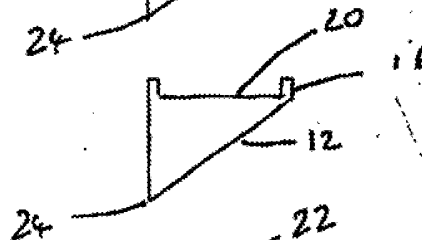


FIG 4c

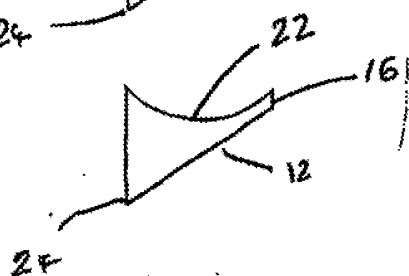


FIG 5a



FIG 5b

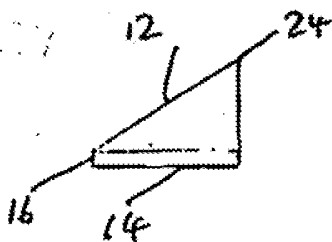


FIG 5c

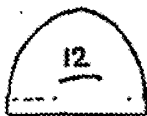


FIG 6a

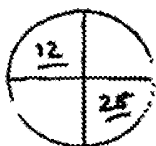


FIG 6b

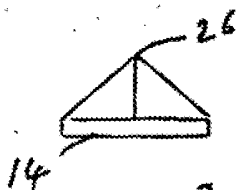


FIG 6c

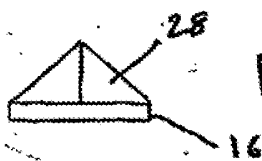


FIG 7a

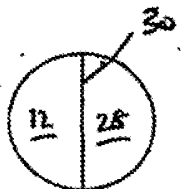


FIG 7b

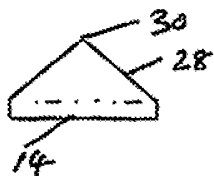


FIG 7c

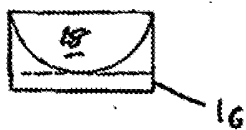


FIG 8a



FIG 8b

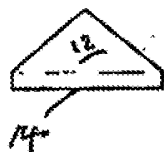


FIG 8c



FIG. 9

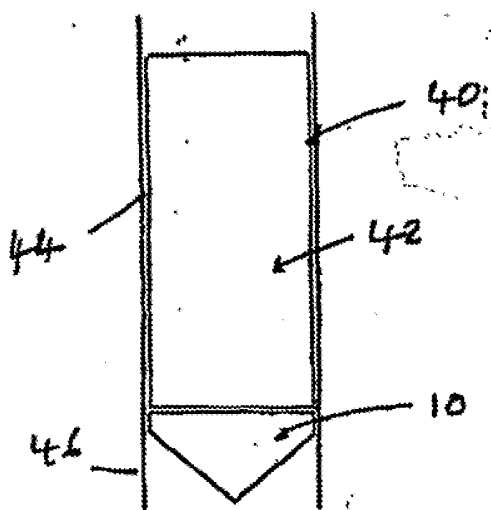


FIG. 10

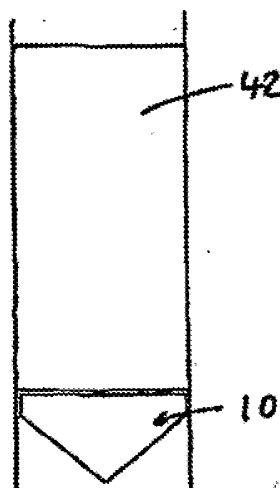


FIG. 11

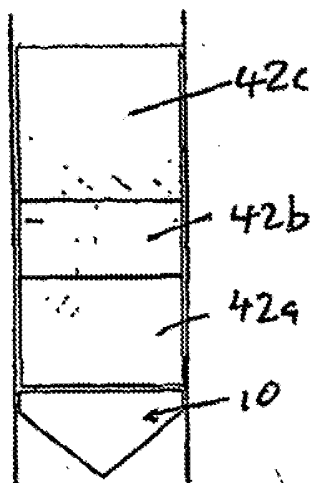


FIG 12

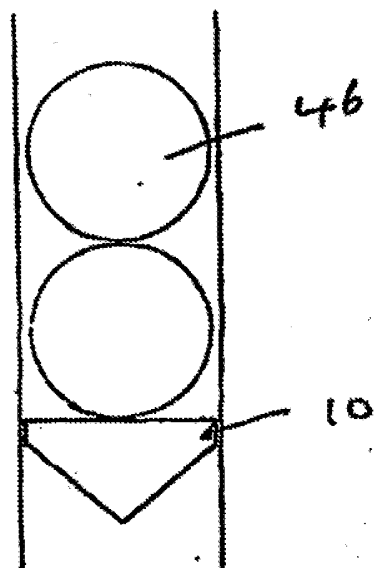


FIG 13

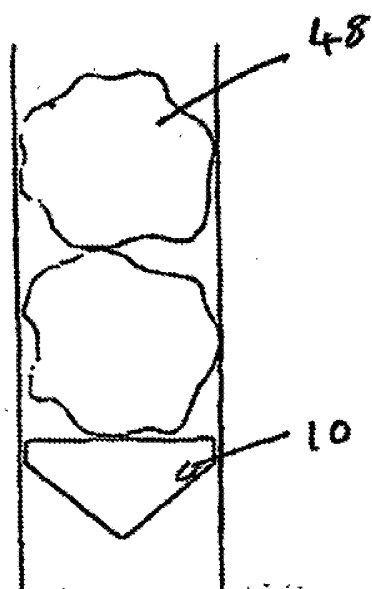




FIG 14

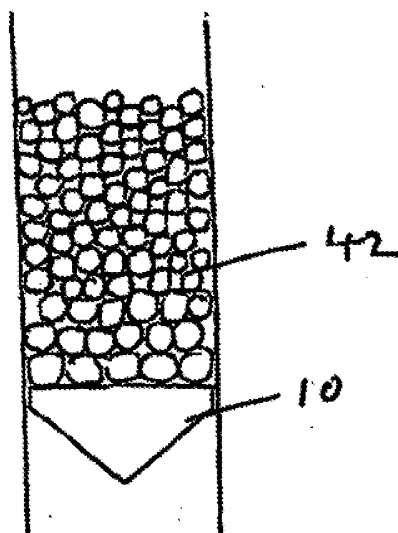


FIG 15

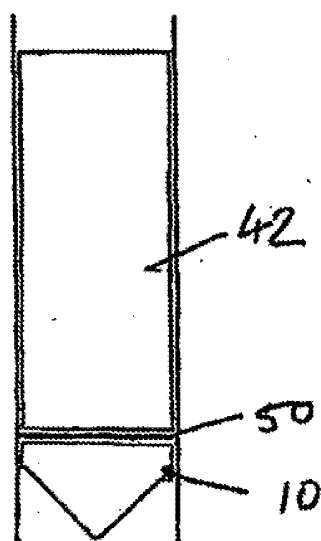


FIG 16

