

Ana Rita Cardoso Crespo

Tecnologia de injeção sem agulhas: desafios e oportunidades

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Cardoso Crespo

Tecnologia de injeção sem agulhas: desafios e oportunidades

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Cardoso Crespo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2009107550, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de Setembro de 2015.

(Ana Rita Cardoso Crespo)

Agradecimentos

Quero agradecer à Professora Doutora Carla Vitorino pela orientação incansável no decorrer destes longos meses de pesquisa e escrita da minha monografia. Por todo o seu apoio e paciência, sugestões e comentários e, acima de tudo, pela sua disponibilidade e simpatia constantes.

Agradecer, como não poderia deixar de ser, aos meus pais pelo esforço e luta ao longo dos 5 anos da minha formação académica. Por me mostrarem, a cada dia, que sou capaz e a nunca desistir dos meus sonhos. Sem eles não seria o que sou hoje e, estou certa de que, ser-lhes-ei grata para sempre.

Obrigada a Coimbra!

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CAGR	<i>Compound Annual Growth Rate</i>
CC	Camada córnea
DCJI	<i>Disposable Cartridge Jet Injectors</i>
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>
DSJIs	<i>Disposable-Syringe Jet Injectors</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ID	Intradérmica
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IM	Intramuscular
IPV	<i>Inactivated Polio Vaccine</i>
MUNJI	<i>Multiple-Use Nozzle Jet Injector</i>
NFI	<i>Needle-Free Injection</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PM	Peso Molecular
TDD	<i>Transdermal Drug Delivery</i>
USD	<i>US Dollar</i>
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

RESUMO	3
ABSTRACT.....	3
1- INTRODUÇÃO	4
2- ESTRUTURA E FUNÇÕES DA PELE HUMANA	5
3- TRANSPORTE DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PELE.....	7
3.1- ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A PENETRAÇÃO CUTÂNEA DE FÁRMACOS	8
4- O PRINCÍPIO DA TECNOLOGIA DE INJEÇÃO SEM AGULHAS	10
4.1- VANTAGENS E DESVANTAGENS.....	11
5- DISPOSITIVOS DE INJEÇÃO	11
6- MATÉRIAS-PRIMAS	17
7- CONTROLO DE QUALIDADE.....	17
8- AVANÇOS NA TECNOLOGIA DE INJEÇÃO SEM AGULHAS.....	17
8.1- BIOJECT	17
8.2- SEROJET™	19
8.3- INJEX.....	19
9- APLICAÇÕES: DA INVESTIGAÇÃO AO MERCADO.....	20
10- DESAFIOS E OPORTUNIDADES	23
11- CONCLUSÃO.....	25
12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS.....	29

Resumo

O considerável número de inconvenientes associados à administração de formulações farmacêuticas através de agulhas tem fomentado a investigação e desenvolvimento de novas metodologias.

A tecnologia de injeção sem agulhas é um sistema promissor, existindo atualmente alguns modelos disponíveis no mercado mundial. Esses sistemas tecnológicos, que incluem injetores a jato de formulações líquidas e injetores de pó, são dispositivos adaptados para a administração de diferentes tipos de fármacos e vacinas através da pele, sendo considerados um método minimamente invasivo.

As indústrias farmacêuticas não estão apenas focadas em desenvolver esta tecnologia por ser mais segura e fácil de utilizar, mas também pelo desafio de se conseguir administrar uma maior diversidade de fármacos.

Na presente monografia é feita uma revisão das vantagens e desvantagens do uso da tecnologia de injeção sem agulhas, dos mecanismos de ação inerentes, dos diferentes tipos de injetores, bem como aplicações e perspectivas futuras na terapêutica.

Palavras-chave: injeção sem agulhas, entrega de fármacos, tecnologia.

Abstract

The considerable number of drawbacks associated with the delivery of pharmaceutical formulations through needles has encouraged the research and development in new methodologies.

The needle-free injection technology is a promising system with some models already available in the market. These systems, which include liquid and powder jet injectors, are devices adapted to the delivery of different types of drugs and vaccines through the skin using a minimally invasive method.

The pharmaceutical companies are not only focused on developing this technology because it is safer and easier to use, but also on the inherent challenge to deliver a wide range of drugs.

This review describes the advantages and disadvantages of the use of needle-free injection technology, the inherent mechanisms of action, the different types of injectors, as well as the applications and future prospects in therapy.

Keywords: needle-free Injection, drug delivery, technology.

I- Introdução

O aparecimento de novas patologias aliado ao desenvolvimento de novas tecnologias permite que a investigação e desenvolvimento de novas formas de administração de fármacos seja um ponto fulcral no setor farmacêutico.

Com vista a que um fármaco possa exercer o seu efeito terapêutico, é necessário que atinja concentrações eficazes nas estruturas celulares onde é pretendida a sua ação. Tal pode ser conseguido através de uma acção local, por aplicação tópica, ou na impossibilidade de colocar o medicamento diretamente em contacto com a estrutura onde se pretende que ocorra a acção terapêutica, pode recorrer-se à administração sistémica [1].

Perante as diversas formas de administração sistémica de um fármaco, existem vias que utilizam o tubo digestivo (vias entéricas) e aquelas em que a absorção ocorre noutra local do corpo humano (vias parentéricas), tais como a via intravenosa, intramuscular, subcutânea, dérmica e inalatória. A administração parentérica recorrendo, por exemplo, ao uso de injeções com agulha, permite a administração de substâncias farmacologicamente ativas, proporcionando um rápido início de ação, uma vez que não estão sujeitas ao efeito de primeira passagem hepática e às condições gastrointestinais. Contudo, a perfuração da pele com agulhas, necessária para aceder ao local pretendido, pode ser incómoda para o doente, devido à dor associada à administração, ao risco de infeção e de irritação locais aumentado, à dificuldade na auto-administração e ao ambiente de assepsia requerido. Apesar de na via oral se verificar o efeito de primeira passagem e a biodisponibilidade ficar de certo modo comprometida, esta é a via de administração mais utilizada na prática clínica para a administração de fármacos, uma vez que é uma via bastante cómoda, não requerendo as exigências de esterilização e condições assépticas, associadas aos injetáveis [1].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, o uso incorreto de injeções com agulha culminou em inúmeras infeções, entre as quais 340 mil pessoas foram infetadas por VIH, quinze milhões de pessoas foram contaminadas pelo vírus da hepatite B, um milhão de pessoas contraíram hepatite C e três milhões tiveram infeções bacterianas diversificadas. Estes dados justificam a razão pela qual é crucial a administração de injeções por pessoal devidamente especializado e em condições de assepsia [2].

Por sua vez, a via transdérmica permite a obtenção de efeito sistémico, ou seja, o fármaco é transportado através da pele, com o objetivo de entrar na corrente sanguínea [3]. Nesse sentido, a administração transdérmica de fármacos (TDD) representa uma alternativa viável e efetiva às vias oral e parenteral, com vista a evitar problemas de palatabilidade,

degradação do fármaco a nível gastrointestinal, o efeito de primeira passagem hepática, hepatotoxicidade, dor no local da injeção, lesões após a picada da agulha, trauma emocional devido à injeção e transmissão de determinadas doenças. Permite também uma libertação prolongada do fármaco, associada a uma melhoria da biodisponibilidade [4,5].

O primeiro transdérmico foi introduzido no mercado em 1979, para a administração de escopolamina no tratamento do enjoo[5]. Desde então, os diversos sistemas para TDD têm sido alvo de investigação pela indústria farmacêutica, com o intuito de superar algumas desvantagens inerentes à dificuldade em transpor a estrutura organizada da camada córnea que funciona como uma barreira à penetração de substâncias [6,7].

A TDD tem sido confrontada com um crescente leque de aplicações, na área da insulinoaterapia, na administração de inúmeras macromoléculas que apresentam uma baixa difusão através da pele e de outros tecidos, a nível da vacinação com vista à prevenção e tratamento de diversas patologias, entre outras [8].

Esta tendência tem conduzido ao desenvolvimento de diversas estratégias para promover uma penetração mais eficaz de fármacos. Neste contexto, surge a aplicação de técnicas físicas e químicas para melhorar e controlar o transporte de substâncias através da pele, aumentando assim a gama de substâncias administradas [6,7]. Entre as inúmeras estratégias como, por exemplo, a iontoforese, sonoforese, microagulhas, promotores químicos de absorção, surge a tecnologia de injeção sem agulhas (NFI)[8].

De salientar que, atualmente, as empresas não estão centradas apenas no desenvolvimento de tecnologias mais seguras e simples de usar, mas também nas alternativas que podem proporcionar a administração de uma maior diversidade de moléculas ativas [9].

2- Estrutura e funções da pele humana

A pele é o maior órgão do corpo humano, constituindo mais de 10% da massa corporal total. Esta desempenha um papel extremamente importante na proteção do organismo, constituindo uma importante barreira contra agressões químicas, mecânicas, microbianas, físicas, radiações UV, impedindo também a perda de humidade e de nutrientes do organismo. Apresenta ainda funções metabólicas, sensoriais, imunológicas e contribui para assegurar a homeostase do corpo humano, não só a nível das funções de excreção e manutenção da respetiva composição, mas também no controlo da pressão arterial e na termorregulação [3].

Este órgão, devido à sua extensão e exposição, possui sistemas de alerta do sistema imunológico e das células efectoras. Se ocorrer uma resposta imunitária inadequada, podem ocorrer infecções ou até mesmo tumores, mas se a resposta for excessiva, pode haver desenvolvimento de uma inflamação crônica e auto-imunidade. Controlar a extensão de uma resposta imunitária é, portanto, um grande desafio para a manutenção da integridade da pele, sendo de extrema importância para a sobrevivência do hospedeiro. Deste modo, o sistema imunitário cutâneo atua defendendo o organismo contra o ataque de possíveis agentes patogênicos [10].

A rede imunitária cutânea é rica em células imunitárias especializadas, como as células dendríticas e as de Langerhans, com grande potencial de indução imunológica local por serem de fácil acesso. A derme, por exemplo, é composta por células como macrófagos teciduais, mastócitos, leucócitos sanguíneos e melanócitos. Deste modo, a pele é considerada um órgão alvo atrativo para a administração de vacinas [11].

Relativamente à sua estrutura, a pele humana é composta, de um modo geral, pelas seguintes camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme (Figura 1). A epiderme é a camada mais externa da pele e é composta maioritariamente por várias camadas de queratinócitos, contendo também melanócitos e células de Langerhans. Esta atua como uma barreira física e química entre o corpo humano e o ambiente, sendo estratificada essencialmente em 4 camadas: camada córnea (CC), camada granulosa, camada espinhosa e camada basal [9].

A CC é considerada a barreira principal à permeação de fármacos através da pele. Esta barreira resulta da existência de corneócitos aderidos pelo cimento intercelular (composto por constituintes lipídicos, tais como, ceramidas, ácidos gordos, colesterol e ésteres de colesterol), pela impermeabilidade do envelope córneo e pela consequente estrutura muito condensada. Na administração transdérmica, a eficácia terapêutica depende principalmente da capacidade de permeação dos fármacos na CC, sendo este o passo limitante da absorção cutânea. Assim, torna-se crucial selecionar fármacos com as características físico-químicas ideais, tendo em vista minimizar este impacto na eficácia terapêutica [3,7].

A derme é uma camada composta por tecido conjuntivo de sustentação que se encontra abaixo da epiderme, apresentando uma vasta rede de vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas, folículos pilosos, fibras de colagénio e elastina e células nervosas. A sua principal função é proteger o corpo do stress e tensão. Por fim, a hipoderme é a camada de tecido conjuntivo laxo e gordura que permite a ligação entre a derme e o tecido muscular [9].

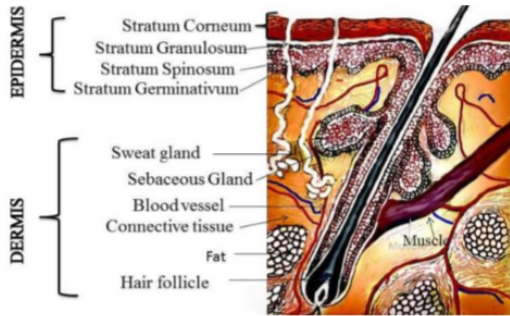


Figura 1: Estrutura da pele humana [9].

3- Transporte de fármacos através da pele

O processo de absorção do fármaco a partir de um sistema de TDD para a circulação sistêmica, culmina após a sua passagem através das consecutivas camadas da pele. O fármaco é libertado a partir da forma farmacêutica, penetrando na CC por partição e difusão. Posteriormente, difunde-se através da CC, de natureza essencialmente lipofílica, a uma velocidade determinada pela sua difusão no interior desta camada, sendo veiculado para a epiderme viável. Por fim, este é absorvido pelos capilares na derme, de natureza hidrofílica. Todos estes passos são altamente dependentes da solubilidade e difusão do fármaco[3]. Apesar da heterogeneidade da barreira, o transporte do fármaco por difusão passiva através da pele é mantido até a diferença de concentrações nos dois lados da membrana deixar de existir, regendo-se com base nos princípios matemáticos da 1ª lei da difusão de Fick (Figura 2) [4].

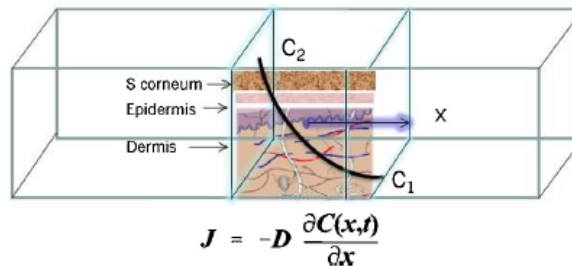


Figura 2: Descrição do fluxo de fármaco através da pele a partir de um sistema transdérmico em que J representa o fluxo, C é a concentração ($C_2 > C_1$) da substância ativa no sistema transdérmico, D é o coeficiente de difusão, x é a espessura da secção transversal de difusão e t é o tempo de difusão. A equação indica a lei de difusão de Fick [4].

Embora as características físico-químicas e a estrutura tridimensional das moléculas possam alterar a sua permeação, está descrito que idealmente as moléculas destinadas à administração transdérmica devem apresentar baixo peso molecular ($PM < 500$ Da), lipofilia

moderada (log P 1-3), baixo ponto de fusão (<200 °C), solubilidade em meio aquoso e lipídico adequadas e elevada potência (dose diária <15mg / dia) [5,9].

Em suma, o processo de difusão e/ou partição na camada córnea é considerado o passo limitante do transporte transdérmico dos fármacos. [5] Deste modo, a administração de moléculas terapêuticas de elevado PM e/ou hidrofílicas representa um enorme desafio a nível da administração transdérmica de fármacos.

3.1- Estratégias para aumentar a penetração cutânea de fármacos

Para ultrapassar a limitação referida, existem diversos métodos que têm sido desenvolvidos com o objetivo de aumentar a gama de fármacos administrados e a sua velocidade de absorção transdérmica. Estas estratégias podem ser passivas ou ativas, recorrendo-se a métodos químicos e/ou físicos para otimização da formulação (Figura A.1). Estes baseiam-se em dois aspetos principais: no aumento da permeabilidade da pele e/ou no fornecimento de uma força motriz que atua no fármaco, melhorando assim a sua absorção percutânea [3].

Relativamente aos métodos passivos, a otimização da penetração pode ser atingida através da manipulação das formulações, recorrendo, por exemplo, à supersaturação, transportadores coloidais, modificação do fármaco, e/ou usando promotores químicos de absorção, os quais interagem com os componentes da pele, reduzindo temporariamente as suas propriedades barreira com o conseqüente aumento da permeabilidade [3].

Os métodos ativos envolvem o uso de energia externa que atua como força motriz e/ou promove a redução da função barreira da CC. Estes podem recorrer à aplicação de várias formas de energia (ex: calor, elétrica, magnética), onde se incluem a iontoforese, a eletroporação, a sonoforese, entre outros. A iontoforese utiliza uma corrente de baixa voltagem, que fornece energia para que as moléculas carregadas penetrem na pele. Este método é também usado para administrar moléculas maiores, tais como o citocromo C e péptidos. Tecnicamente, a iontoforese não é uma tecnologia de formação de microporos, já que mantém a CC intacta durante a libertação do fármaco. Por sua vez, a eletroporação e a sonoforese originam orifícios transitórios na camada córnea [9].

Por outro lado, os métodos mecânicos, como as *microneedles* e a tecnologia de injeção sem agulhas, atuam promovendo a rutura, redução, ou enfraquecimento da função barreira da pele [3,7]. Estes permitem que o fármaco penetre na CC e atinja a epiderme viável ou a derme. Estes métodos específicos, que permitem a transposição da barreira

imposta pela CC, representam assim uma alternativa desafiante e promissora para a administração transdérmica de grandes moléculas biológicas [5].

O transporte de fármacos através da pele pode ser efetuado através de glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas sebáceas associadas (via anexial), ou através da CC intacta (via transepidérmica). Relativamente à CC, podem existir dois caminhos específicos diferentes: difusão contínua e tortuosa nos domínios lipídicos (via intercelular) e a partição do fármaco entre os domínios lipídicos e hidrofílicos (via transcelular). Um mesmo fármaco pode utilizar mais do que uma via de penetração, dependendo das suas propriedades físico-químicas, assim como da estratégia de promoção da penetração utilizada [3].

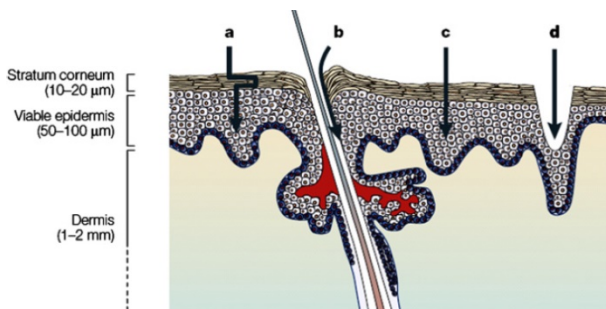


Figura 3: Representação esquemática de uma secção transversal da pele humana e as vias de penetração dos fármacos na absorção transdérmica. (a) Difusão passiva a partir de sistemas transdérmicos na presença, por exemplo, de um promotor químico de absorção, segundo uma via tortuosa definida pelos domínios lipídicos da CC. (b) A aplicação de uma corrente elétrica de baixa voltagem (iontoforese) ou a administração de fármacos encapsulados em transportadores coloidais pode permitir o transporte através de folículos pilosos e glândulas sudoríparas. (c) Uma corrente elétrica de elevada voltagem por curtos períodos de tempo (eletroporação) torna a via transcelular acessível, permitindo mais facilmente a partição do fármaco entre os domínios lipofílicos e hidrofílicos. A aplicação de ultrassons torna as vias (a) e (c) mais permeáveis, desorganizando a estrutura da bicamada lipídica. (d) Injeções sem o auxílio de agulha, *microneedles*, ablação por radiofrequência e ablação a laser originam microporos na pele [5].

(a) Difusão passiva a partir de sistemas transdérmicos na presença, por exemplo, de um promotor químico de absorção, segundo uma via tortuosa definida pelos domínios lipídicos da CC. (b) A aplicação de uma corrente elétrica de baixa voltagem (iontoforese) ou a administração de fármacos encapsulados em transportadores coloidais pode permitir o transporte através de folículos pilosos e glândulas sudoríparas. (c) Uma corrente elétrica de elevada voltagem por curtos períodos de tempo (eletroporação) torna a via transcelular acessível, permitindo mais facilmente a partição do fármaco entre os domínios lipofílicos e hidrofílicos. A aplicação de ultrassons torna as vias (a) e (c) mais permeáveis, desorganizando a estrutura da bicamada lipídica. (d) Injeções sem o auxílio de agulha, *microneedles*, ablação por radiofrequência e ablação a laser originam microporos na pele [5].

Deste modo, os avanços no desenvolvimento de sistemas para administração transdérmica de fármacos permitem um aumento da permeabilidade da pele através das diferentes vias e/ou a alteração da sua estrutura pelos diversos métodos acima mencionados (Figura 3). Contudo, é necessário ter em conta que a dor e o risco de dano nos tecidos mais profundos são fatores que têm limitado a aplicabilidade de alguns métodos ativos [5].

4- O princípio da tecnologia de injeção sem agulhas

A NFI tem sido amplamente utilizada há mais de 50 anos em programas de vacinação em massa de doentes com varíola, poliomielite e sarampo, tendo adquirido popularidade, pelos inúmeros benefícios e versatilidade que apresenta. Esta tecnologia tem sido aplicada na injeção de formulações líquidas, bem como de fármacos e vacinas na forma de partículas sólidas [12]. Tal como outros avanços tecnológicos, a ideia da NFI surgiu de forma accidental. A constatação de que a exposição de alguns trabalhadores ao óleo derramado em linhas de alta pressão conduzia à penetração desse produto nas camadas internas da pele, levou o engenheiro mecânico Arnold Sutermeister a iniciar os primeiros estudos relativamente aos princípios da injeção a jato [13].

Estes sistemas foram posteriormente descritos por Marshall Lockhart em 1936 na sua patente sobre injeção a jato. Mais tarde, no início de 1940, foram desenvolvidos dispositivos de alta pressão, baseados num fino jato de líquido com o propósito de perfurar a pele e depositar o fármaco no tecido subjacente [12].

O termo “sem agulha” é usado para descrever uma ampla gama de tecnologias de administração de fármacos, que consistem em dispositivos desprovidos de agulha na sua constituição, que usam outros mecanismos para transportar os fármacos através da pele [9]. A compressão mecânica, gerada por um gás comprimido (ar, dióxido de carbono ou azoto) é usada para forçar o fluido ou as partículas a passarem através de um pequeno orifício, criando-se um fluxo de alta pressão que pode penetrar facilmente a pele [9]. Este mecanismo de propulsão a jato pode ser usado para administração intradérmica, subcutânea ou intramuscular de medicamentos. A profundidade atingida após a injeção depende das propriedades mecânicas dos injetores, que possuem os parâmetros ajustados de modo a permitirem que a formulação administrada atinja a camada da pele pretendida [13,14].

O fluxo de fluido/partículas ultrafino que é criado a alta pressão, penetra na pele mais rapidamente em comparação com as agulhas convencionais, tornando-se mais seguro, mais económico e mais adequado. Esta tecnologia assegura assim a administração de medicamentos de modo eficiente, com a atenuação da dor [9].

O tempo total necessário para a administração de uma injeção é inferior a 1/3 de segundo e ocorre em três fases: 1. Fase de pico de pressão - a pressão ideal requer uma penetração na pele durante $< 0,025$ segundos; 2. Fase de dispersão - dura aproximadamente 0,2 segundos. ; 3. A fase *drop-off* - dura aproximadamente $< 0,05$ segundos [12].

Os sistemas de injeção sem agulha desenvolvidos até à data apresentam três componentes em comum: o bico/orifício de dispersão, o reservatório do fármaco e uma fonte de pressão. O bico de dispersão representa a superfície que entra em contacto com a pele e o orifício de dispersão é o local pelo qual o fármaco passa quando injetado. A fonte de energia fornece a energia necessária para dirigir o fármaco, de modo a permitir a administração do mesmo. A Figura A.2 mostra o esquema básico de um dispositivo de injeção sem agulha [15].

4.1- Vantagens e desvantagens

A NFI está associada a inúmeras vantagens, mas também possui alguns inconvenientes. Por um lado, permite evitar riscos de punção e dano da pele, com minimização da dor, não levantando problemas de hemorragias; uma administração do fármaco de um modo mais rápido, com melhor reprodutibilidade e biodisponibilidade em comparação com os sistemas invasivos; uma maior estabilidade do fármaco na forma de pó seco durante o armazenamento, especialmente para fármacos sensíveis à água, evitando também problemas de reconstituição. Por sua vez, torna a auto-administração viável, particularmente importante no caso de doentes com fobia a agulhas; permite uma melhor resposta imunitária às vacinas (vacinação contra a gripe, tétano, febre tifóide, difteria e vacinas de hepatite A), verificando-se também uma proporcionalidade dose-resposta. Permite ainda evitar o risco de contaminação cruzada por picada acidental, um maior controlo de sub ou sobredosagem devidas à técnica de injeção no doente e diminuição de custos relativamente ao número de doentes que se dirigem aos hospitais para a administração de injectáveis [9,12,16]. Por outro lado, trata-se de uma tecnologia complexa e cara, associada a um processo de desenvolvimento robusto, que requer pessoal com prática para um uso adequado e manutenção do dispositivo, não sendo aplicável para a administração por via intravenosa [12].

5- Dispositivos de Injeção

Os tipos de sistemas de injeção sem agulha existentes podem ser classificados em três grupos: injetores de líquidos sem agulha, injetores de pó sem agulha e sistemas de injeção projétil ou depósito.

Os **injetores de líquidos sem agulha** dividem-se em duas classes principais: os injetores multiuso (MUNJI) e os injetores com cartuchos removíveis (DCJI).

Os MUNJI foram amplamente utilizados desde 1950 até 1980 em campanhas de imunização em massa em países em vias de desenvolvimento para a vacinação militar e noutros programas de vacinação. Estes dispositivos permitiam a administração de vacinas disponíveis em frascos multidoso, até 50 doses por frasco. Desta forma, podiam ser vacinados até 1000 indivíduos por hora, com uma velocidade de administração vantajosa. Mas, em 1985, um surto de infeção de hepatite B foi associado a um injetor a jato multiuso, presumivelmente devido à contaminação do injetor por fluidos corporais, tal como veio posteriormente a confirmar-se [13,14].

Devido ao risco de transmissão inadvertida de infeções transmitidas pelo sangue, as autoridades de saúde, incluindo o Departamento de Defesa e da Organização Mundial de Saúde, interromperam o uso de MUNJI. Foram então feitos esforços para o desenvolvimento de novos MUNJI, no sentido de melhorar a segurança destes dispositivos. Embora a maioria dos injetores a jato multiuso acarrete um pequeno risco teórico de transmissão de infeções transmissíveis pelo sangue, que pode ser inaceitável em determinadas circunstâncias, é importante salientar que este risco é menor quando comparado com o elevado risco de transmissão associado à agulha e seringa tradicionais, especialmente em países em desenvolvimento. Um exemplo de um dispositivo de MUNJI é o injetor subcutâneo humano (HIS-500). Este dispositivo apresenta uma tampa descartável de proteção de utilização única para evitar a contaminação cruzada e apresenta um design de bloqueio para impedir o uso do injetor sem a tampa protetora. Este dispositivo tem a vantagem de ter uma velocidade de administração de seis injeções por minuto [14].

No entanto, devido à preocupação com a contaminação cruzada entre doentes, as autoridades de cuidados de saúde optaram pela descontinuação do uso desta técnica. Este facto representou quase o fim prematuro dos injetores a jato. Contudo, o avanço tecnológico dos dispositivos, incluindo o desenvolvimento de DCJI, bem como o lançamento dos injetores de pó, permitiu a ascensão destes dispositivos [15].

Os DCJI têm a vantagem de eliminar o risco de transmissão da doença por contaminação cruzada, uma vez que o fármaco líquido é administrado através de um cartucho e de um bico de dispersão de utilização única. Os dispositivos Biojector® 2000 e Injex são dois exemplos deste tipo de dispositivos aprovados pela FDA [14]. Outro dispositivo desenvolvido é o Lectrajet® HS que foi desenvolvido especificamente para campanhas de vacinação em massa (Figura A.3). Este apresenta uma ergonomia e rapidez de

administração, com a capacidade de administrar mais de 600 doses de vacina por hora. Os cartuchos são descritos como auto-destrutivos porque o pistão impede o reabastecimento, garantindo assim uma utilização única. Antes de cada utilização, os cartuchos são preservados num compartimento com capacidade para armazenar 30 cartuchos, minimizando a manipulação e promovendo a eficiência [14].

Os DCJIs podem ser parcial ou totalmente descartáveis. O esquema básico dos injetores a jato para líquidos é constituído por uma fonte de alimentação (gás comprimido ou mola), por um êmbolo, por um compartimento carregado com o fármaco e um bico de dispersão com um orifício de tamanho variável [13].

O princípio básico da injeção sem agulhas de líquidos rege-se basicamente pelo seguinte: "se uma pressão suficientemente elevada for gerada por um fluido que está em contacto íntimo com a pele, então, o líquido conseguirá perfurá-la e distribuir-se pelos respetivos tecidos." Embora o mesmo princípio seja aplicado a injetores em pó, existem diferenças no design atual e na operação dos dispositivos. Basicamente, o impacto do pistão no reservatório de líquido aumenta a pressão, o que permite a projeção do jato de líquido para fora do bico de dispersão a alta velocidade (velocidade > 100 m/s) [12].

Um diagrama esquemático do mecanismo de injeção de líquido encontra-se representado na Figura 4. O jato é de natureza turbulenta e o diâmetro do mesmo é comparável ao do orifício de onde é projetado. Após colidir com a pele, o jato penetra nesta e inicia a formação de perfurações, resultantes de uma combinação de fenómenos de erosão e fratura que ocorrem durante as primeiras centenas de microssegundos. À medida que o jato progride mais profundamente na pele, a sua velocidade vai diminuindo até que atinge um ponto em que não tem energia suficiente para continuar a formação de perfurações. A primeira fase de injeção, que consiste na punção da pele de forma unidirecional, é seguida por uma segunda fase, onde ocorre uma dispersão multidirecional do jato a partir do momento da penetração. Além disso, a dispersão do líquido a partir deste ponto é aproximadamente hemisférica [12,13].

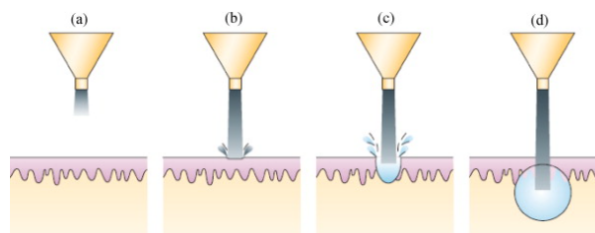


Figura 4: Esquema de distribuição do fármaco usando um injetor a jato de líquidos: (a) formação do jato líquido, (b) início da formação de perfurações devido ao impacto do jato

na superfície da pele, (c) desenvolvimento da perfuração dentro da pele com o decorrer da injeção, (d) deposição do fármaco segundo um padrão esférico e profundidade da perfuração [13].

A profundidade de penetração e a forma de dispersão do líquido são regulados pelo diâmetro do orifício e pela velocidade de saída do jato. Perante volumes de injeção constantes, verifica-se um aumento na profundidade de penetração em duas situações distintas: com o aumento do diâmetro do orifício, mantendo uma velocidade de saída constante; com o aumento da velocidade de saída do jato, em que o diâmetro do orifício se mantém constante. O aumento de diâmetro leva também ao aumento da área de dispersão. Mais recentemente, a potência do jato (P_o) tem sido sugerida como um parâmetro combinado para descrever a dependência da profundidade de penetração do jato e da dispersão, com a velocidade e o diâmetro. A potência do jato turbulento à saída do bico de dispersão é calculada através da fórmula: $P_o = \frac{1}{8} \pi \rho D_o^2 u_o^3$, sendo D_o o diâmetro do bico de dispersão, u_o a velocidade de saída e ρ a densidade do líquido [13,17].

Com o aumento da potência, a forma de dispersão do líquido na perfuração obtida também é alterada. Através da variação nos parâmetros do jato é possível abranger a totalidade da espessura da pele e controlar a profundidade no local onde o volume de solução do fármaco está a ser administrado. Outros fatores que podem afetar a profundidade de penetração, embora careçam de uma investigação mais aprofundada, incluem as propriedades mecânicas da pele, o volume de injeção e a distância *stand-off*. A distância *stand-off* é definida como a distância que o jato de líquido percorre após sair do orifício do injetor até entrar em contacto com a pele [13].

Os injetores de pó sem agulha permitem a administração de vacinas ou fármacos na forma de pó seco nas camadas superficiais da pele. Estes dispositivos também são conhecidos como biobalísticos ou “pistola de genes”, no caso dos injetores para aplicação de fragmentos de ADN [13]. Em comparação com os injetores de líquidos, estes injetores biobalísticos não provocam a aceleração de uma corrente líquida para a pele, mas sim, de partículas secas sólidas [18].

A investigação sobre a micro-injeção de partículas sólidas em amostras biológicas foi primeiramente descrita por Klein *et al.*, em 1987 [13].

No início do ano de 1990, as vacinas convencionais e vacinas de ADN eram administradas aos seres humanos utilizando a “pistola de genes” [18]. Desde então, os

investigadores exploraram o potencial desta técnica para a administração de proteínas, terapia gênica, bem como a vacinação tradicional e de ADN [13]. Estes dispositivos são constituídos por um gás comprimido (fonte de energia), um compartimento com poucos micrómetros de espessura, fechado por um diafragma em ambos os lados, de modo a conter o fármaco e um bico de dispersão que direciona o fluxo de partículas [19]. Após a ativação do mecanismo de acionamento, o gás comprimido expande-se e empurra o diafragma, promovendo consequentemente a sua ruptura. O fluxo de gás transporta as partículas da formulação que são direcionadas para a pele através do bico de dispersão. Após o impacto sobre a pele, as partículas penetram a CC através de perfurações com tamanho na ordem dos micrones. Algumas partículas ficam retidas na CC, enquanto que uma significativa percentagem atinge a epiderme viável para o efeito terapêutico desejado (Figura 5).

Outro design desenvolvido para o estudo dos mecanismos de injeção de pós é baseado num dispositivo gás-luz, que usa um pistão acelerador para conferir a velocidade desejada à partícula. Após o início do mecanismo de ação, o êmbolo acelera e transporta partículas juntamente com este. Posteriormente, ocorre um mecanismo de desaceleração que força o pistão a retardar e faz com que as partículas deixem a sua superfície. As partículas são ejetadas e sofrem o impacto ao nível da superfície do tecido alvo [12, 13].

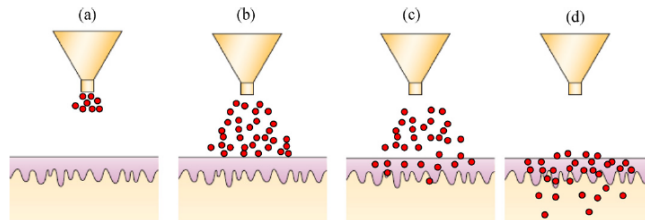


Figura 5: Esquema de distribuição do fármaco utilizando um injetor de pós: (a) ejeção de partículas a partir do bico de dispersão, (b) impacto das partículas ao nível da superfície da pele, (c) penetração de partículas através da CC, (d) fim da administração - as partículas que penetram na pele são distribuídas principalmente na CC e epiderme viável [13].

Os pós utilizados nestes sistemas requerem propriedades específicas para garantir a sua estabilidade e dispersão adequadas no tecido [5,15]. As características ideais das partículas do pó neste tipo de dispositivos são diversas, tais como, o tamanho de partícula do fármaco e respetiva distribuição, a estabilidade física e química, a compatibilidade com os excipientes usados, por exemplo, para estabilização da formulação. Além disso, o tamanho de partícula deve permanecer uniforme durante a administração e armazenamento e as partículas devem ser robustas para resistirem ao jato de gás de alta energia no interior do dispositivo, bem como ao impacto balístico com a pele [12].

As partículas conseguem atingir a pele a uma velocidade de 900 m/s, sendo a velocidade de 400 a 600 m/s a gama de valores mais típica. Estas devem ter uma adequada difusão dentro da pele, a fim de exercerem o efeito pretendido no organismo após serem absorvidas para a circulação sistémica. Os parâmetros chave para determinar a distribuição de partículas através da CC são fundamentalmente a velocidade de impacto, o raio da partícula e a sua densidade. As partículas de pó de formulações de fármacos ou de vacinas variam entre 10 a 20 micrones. Para estudar a relação existente entre as propriedades das partículas e de penetração na pele, foi definido um parâmetro denominado parâmetro de impacto da partícula (ρvr), sendo ρ a densidade das partícula, v a velocidade do feixe de impacto e r o raio da partícula. Este parâmetro de impacto representa o impulso por unidade de área transversal da partícula. A profundidade de penetração e a fração de partículas que penetram a CC foram considerados diretamente proporcionais a este parâmetro. Para um valor fixo deste parâmetro de impacto e uma densidade constante, um aumento no raio das partículas corresponde a uma diminuição na velocidade da partícula, resultando numa diminuição da profundidade de penetração [13].

Tem sido demonstrado que o aumento da humidade relativa e temperatura aumentam a profundidade de penetração. No entanto, a localização final das partículas na pele pode ser afetada por diferenças interindividuais inerentes à sua espessura. Alguns estudos indicam que a administração é indolor mas, por vezes, foi já observado o desenvolvimento de um leve eritema, hiperpigmentação, descamação e descoloração no local da injeção após a administração de vacinas de ADN de pó seco em adultos, embora a maioria das reações tenham sido resolvidas dentro de 1 mês [5].

Estes sistemas possuem certas vantagens relativamente aos outros dispositivos, tais como a maior estabilidade do composto terapêutico, não necessitando, em certos casos, de armazenamento a frio [5,15]. Para além deste facto, no caso das vacinas, numa formulação sólida podem ser combinadas formas de libertação imediata com formas de libertação prolongada, de modo a que primeira imunização e o reforço possam ser simultaneamente administrados [15].

Por outro lado, o custo associado ao desenvolvimento desta tecnologia e o ruído na ativação dos dispositivos, pode levar a que algumas crianças mais jovens sintam receio. As especificações rigorosas da pressão do gás, geometria do bico de dispersão do dispositivo, tamanho das partículas, morfologia e a densidade constituem desafios técnicos [5].

Como referido anteriormente, está ainda descrito um terceiro tipo de sistemas de injeção sem agulha, os **sistemas de injeção projétil ou de depósito**. Estes são

essencialmente concebidos para a administração de fármaco nos músculos. Estes dispositivos criam um depósito de fármaco, que vai sendo libertado continuamente ao longo de um período de tempo desejado [9,12,15].

6- Matérias-primas

Os sistemas de NFI devem ser produzidos a partir de materiais farmacologicamente inertes, tendo em conta que estes dispositivos contactarão diretamente com o nosso organismo. Para além disso, devem ser capazes de suportar elevadas temperaturas, uma vez que serão submetidos a um processo de esterilização por calor. O invólucro exterior do dispositivo apresenta alta resistência, sendo composto por um material termoplástico leve, tal como o policarbonato. A pressão pode ser gerada por um método mecânico, baseado na energia fornecida por uma mola ou num método de armazenamento de pressão que utiliza um gás, tipicamente dióxido de carbono ou azoto, contido num cartucho de gás comprimido. Fármacos hidrofílicos e/ou macromoléculas adequam-se melhor aos sistemas de injeção sem agulha, em comparação com outros. Cloridrato de lidocaína, fentanilo, heparina e uma variedade de vacinas são exemplos que têm sido adequadamente administrados por estes sistemas. Por vezes, alguns excipientes são incorporados juntamente com os fármacos, tais como ciclodextrinas, lactose, aminoácidos e água [9,15].

7- Controlo de qualidade

O controlo de qualidade dos dispositivos de injeção sem agulha é realizado periodicamente durante todo o processo de fabrico, de modo a garantir o cumprimento de diversos parâmetros/requisitos estabelecidos, por exemplo, a nível dos componentes plásticos e dimensões do dispositivo (tamanho e espessura) e respetiva rotulagem. Cada fabricante deverá seguir as boas práticas de fabrico (BPF), mantendo um registo detalhado de todas as operações de produção e design [9].

8- Avanços na tecnologia de injeção sem agulhas

8.1- Bioject

A tecnologia Bioject foi concebida em 1985, com vista a melhorar o conforto e segurança das injeções de rotina. O fármaco na forma líquida é forçado a atravessar um

pequeno orifício a alta velocidade, em direcção à pele. A tecnologia Bioject tem desenvolvido um leque abrangente de dispositivos para a administração de diferentes tipos de medicamentos e vacinas de modo a atingir a via intradérmica, subcutânea e intramuscular [9,15]. Nas injeções intramusculares, como ocorre na maioria das vacinas, o fármaco é administrado no tecido muscular, a um nível mais profundo [17]. Nas injeções subcutâneas, como por exemplo, para proteínas terapêuticas, estas são distribuídas ao nível do tecido adiposo. Nas injeções intradérmicas, o fármaco é depositado entre as camadas da pele, sendo mais raramente utilizadas [15].

A tecnologia Bioject é o único sistema para administração intramuscular aprovado pela FDA e permite uma dispersão otimizada do medicamento por todo o tecido. A contaminação cruzada é evitada, uma vez que consiste em seringas de uso único para injeções individuais [12,20]. A investigação e desenvolvimento de produtos (I&D) foca-se essencialmente na melhoria contínua dos sistemas atuais e no desenvolvimento de novos dispositivos de injeção sem agulha (Tabela A. 1) [12, 21].

Relativamente aos produtos da **Tecnologia Bioject** existentes no mercado, é relevante referir algumas propriedades dos dispositivos Bioject[®]ZetaJet[™], Biojector[®] 2000, Cool Click[™].

a)Bioject[®]ZetaJet[™] - O Bioject[®]ZetaJet[™] (Figura A. 4), o mais recente avanço da Bioject a nível dos sistemas de injeção sem agulha, possui dois componentes essenciais: o injetor portátil e uma seringa descartável, não sendo reutilizável. Este dispositivo tem a capacidade de promover a administração intramuscular, subcutânea ou intradérmica do fármaco, sendo indicado tanto para uso por profissionais, como para uso autónomo pelo próprio doente[9, 15]. A seringa de policarbonato é resistente ao calor e o núcleo interno de aço inoxidável aumenta a durabilidade em ambientes desfavoráveis [4,17].

b)Biojector[®] 2000 - O Biojector[®] 2000 é um sistema resistente e de qualidade, desenvolvido para ser usado por profissionais de saúde. Este possui seringas estéreis de utilização única para injeções individuais, que impedem a contaminação cruzada (Figura 6). Em situações de alto risco como na administração de injeções a doentes infetados com VIH ou hepatite, este é o sistema de injeção ideal [15].

Cada dispositivo é exaustivamente testado e avaliado, de modo a estar preparado para mais de 100.000 injeções.



Figura 6: Os três componentes do Biojector[®] 2000: dispositivo de injeção, seringa estéril descartável sem agulha, e um cartucho de CO₂ [21].

O Biojector[®] 2000 foi aprovado pela FDA para injeções IM. A utilização deste dispositivo de injeção na administração IM e ID de uma vacina de ADN no tratamento da malária em coelhos, promoveu um maior título de anticorpos em comparação com a injeção IM convencional [20].

d)Cool Click™ - A Bioject desenvolveu um sistema de injeção sem agulha para a administração da hormona recombinante de crescimento humano, SAIZEN[®], recorrendo à via subcutânea [9,12,15]. Este possui características de dosagem personalizadas para administrar com precisão doses variáveis da hormona e foi desenvolvido com cores brilhantes para tornar o injetor mais atrativo para as crianças [15]. Este dispositivo foi aprovado em Junho de 2000 pela FDA (Figura 7) [12].



Figura 7: Dispositivo Cool-Click [12].

8.2- SeroJet™ - SeroJet™ permite a administração da hormona recombinante de crescimento humano SEROSTIM[®], sendo utilizado no tratamento da perda de peso em adultos com VIH, efeito metabólico frequentemente associado a este tipo particular de doentes. Este dispositivo permite administrar com precisão doses variáveis desta hormona. O SeroJet foi desenvolvido pela Merck Serono, tendo sido aprovado pela FDA em março de 2001 [9, 12, 15].

8.3- Injex - Este dispositivo (Figura 8) tem uma ampola de injeção que contém um orifício de 0,18 mm. A partir deste, o fármaco é injetado sob pressão, por exemplo, para a submucosa oral, podendo ter diversos fins terapêuticos, entre os quais, a anestesia local na medicina dentária. A ampola deve ser colocada sobre a gengiva segundo um ângulo de 90°, na direcção do dente a ser anestesiado. O volume de anestésico local que pode ser administrado é de cerca de 0,3 ml [22].

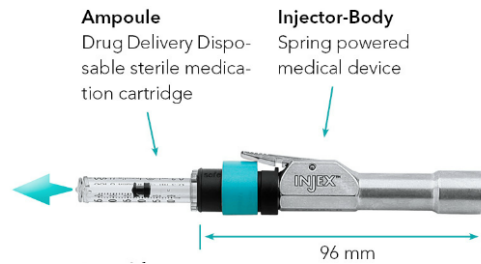


Figura 8: Injex [22].

9- Aplicações: da investigação ao mercado

A NFI tem sido cada vez mais utilizada na administração de vacinas em ambientes não clínicos (ou seja, farmácias) para auto-administração em doentes com doenças crónicas (ex: diabetes, artrite) e, mais recentemente, no tratamento do choque anafilático em situações de emergência. Os dispositivos de primeira geração são utilizados nestas aplicações sendo, no entanto, mais complexos do que a injeção com agulha tradicional e podem ainda ser mais dispendiosos.

Na erradicação da poliomielite, a vacina oral entrou em desuso e a administração intradérmica em doses reduzidas da vacina do poliovírus inativado (IPV) passou a ser uma hipótese considerada viável, facilitando o processo de absorção. A administração intradérmica tem a potencialidade de reduzir a dose a ser administrada sem minimizar a imunogenicidade. O objetivo principal do estudo realizado no Netherlands Vaccine Institute consistiu em comparar a imunogenicidade e tolerabilidade da dose fracionada intradérmica da IPV administrada com o injetor PharmaJet relativamente à vacinação intramuscular usando agulha. Segundo este estudo, verificou-se que a vacinação recorrendo ao PharmaJet foi menos dolorosa do que a vacinação com uma agulha, mas causou um eritema superior e inchaço transitório. O PharmaJet foi bem tolerado, imunogénico e o título de anticorpos no grupo de dose fracionada intradérmica não diferiu muito do título após a dose completa de vacinação intramuscular [24].

Relativamente ao vírus influenza, verificou-se também que a resposta imunitária à vacina da gripe administrada com o dispositivo PharmaJet Stratis foi semelhante à da vacina da gripe administrada com agulhas. Concluiu-se que o dispositivo tinha um perfil de segurança clinicamente aceitável, mas foi associado a uma maior frequência de reações no local da injeção, comparativamente à vacinação tradicional. O dispositivo PharmaJet Stratis pode ser utilizado como um método alternativo para a administração da vacina da gripe trivalente Afluria [26]. Este é o primeiro NFI aprovado pela FDA para a administração de uma vacina contra a gripe inactivada, em indivíduos com idade compreendida entre os 18 e os 64 anos [25].

Após a comparação da imunogenicidade da vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola administrada às crianças com um injetor com seringa descartável (DJSI) ou recorrendo a um dispositivo com agulha, a resposta farmacológica foi semelhante. Os pais expressaram uma forte preferência pelo DJSI, uma vez que há uma maior aceitabilidade por parte das crianças e são mais fáceis de manusear. A utilização de uma dose única estéril com seringa descartável nos NFI, elimina o risco de infeções transmissíveis pelo sangue. Estes dados poderão ser úteis para o desenvolvimento de DSJIs mais recentes com vista à imunização infantil de rotina [27].

As oportunidades e desafios para a administração de anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) atualmente prescritos para os doentes de reumatologia pediátrica passam pelo uso de DSJIs. Um dos objetivos consiste em aumentar a sensibilização para a necessidade de formulações adequadas à pediatria e estimular a investigação dos sistemas NFI com aplicação terapêutica a este nível. A capacidade destas tecnologias para administrar anticorpos monoclonais e proteínas ainda não foi devidamente testada. Deste modo, torna-se crucial a análise de futuras oportunidades de design de fármacos a este nível [5].

A utilização de NFI na terapia de testosterona suplementar tem vindo a aumentar. A administração do cipionato de testosterona a nível intramuscular apresenta uma sólida experiência clínica, enquanto que a via subcutânea não foi ainda adequadamente estudada. Após a análise da viabilidade, farmacocinética e eficácia da auto-administração subcutânea recorrendo a um injetor de cipionato de testosterona como terapia suplementar, verificou-se que o sistema é eficaz. Determinados benefícios como a flexibilidade de dosagem, auto-administração, manutenção mais consistente dos níveis de testosterona no soro, minimização de dor, torna esta nova abordagem relevante para ser analisada em maior escala [28].

A administração de insulina sem o recurso a agulhas é uma aplicação promissora tanto para o doente diabético bem como para as empresas deste ramo tecnológico. Apesar de se verificar por vezes algum desconforto aquando da administração, não é comparável à dor associada à injeção com agulhas [6]. A este nível da insulinoterapia, um estudo investigou uma nova abordagem de administração de insulina, recorrendo a um dispositivo portátil de injeção de pó sem agulhas. A eficiência na administração de insulina foi avaliada em coelhos aos quais se administrou aloxana para induzir diabetes. A irritação da pele causada pelo dispositivo foi investigada e os resultados foram analisados em relação aos parâmetros aerodinâmicos. A insulina em pó, veiculada com sais inorgânicos, desencadeou efeitos hipoglicémicos, enquanto que a insulina em pó em bruto não foi eficaz. Deste modo,

a presença de sais mostrou ser fulcral na entrega de insulina. A eficiência relativa da administração realizada com fosfato de insulina em pó usando este dispositivo foi de 72,25%. Um teste de avaliação de segurança demonstrou que três fatores principais (pressão de gás, volume e distância do bico de dispersão) estavam relacionados com a irritação da pele causada pelo dispositivo. Os resultados sugerem que este sistema de injeção em pó tem perspectivas promissoras como uma nova tecnologia para a administração de insulina e outros medicamentos biológicos. Além da elevada eficiência de administração como vantagem, o facto das perfurações microscópicas formadas serem suficientemente pequenas, limitam os efeitos indesejáveis, incluindo dor, irritação e infeção. O custo, no entanto, é uma das grandes preocupações para a sua utilização. O futuro desenvolvimento reside principalmente no design do dispositivo, de modo a ter dimensões menores, ser portátil e mais seguro [29].

Certos estudos demonstraram que a absorção e ação da insulina de ação rápida no controlo da glicose pós-prandial são mais rápidos utilizando um injetor sem agulha do que com a administração com a caneta convencional. Com vista a determinar a existência de alterações farmacocinéticas, foram comparados os perfis farmacológicos de administração de insulina por injeção sem agulha vs. caneta de insulina convencional após uma refeição padronizada em doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2. A absorção de insulina foi consideravelmente mais rápida após a administração com o injetor a jato. O controlo da glicose pós-prandial de forma mais precoce poderá assim beneficiar doentes que dificilmente conseguem controlar as variações da glicemia pós-prandial [30].

A Zogenix está a apostar no tratamento da síndrome de Dravet, um tipo raro de epilepsia grave, utilizando uma baixa dose de fenfluramina no dispositivo ZX008. A síndrome de Dravet é uma doença órfã e as crianças portadoras desta síndrome vivenciam, no primeiro ano de vida, convulsões duradouras associadas a febre. Estas convulsões não são controladas com os medicamentos antiepiléticos tradicionais e, muitas vezes, resultam em disfunções cognitivas, podendo ser fatais. O ZX008 recebeu a designação de medicamento órfão para o tratamento da síndrome de Dravet na Europa e EUA. Esta companhia irá realizar a fase III dos ensaios clínicos deste dispositivo nos EUA e na Europa, a partir do terceiro trimestre de 2015 [31].

A Relday é uma formulação subcutânea para a administração de risperidona para o tratamento de esquizofrenia. O estudo do Relday Multidose foi iniciado em Janeiro e os resultados são esperados no terceiro trimestre de 2015. Se este for aprovado, será o primeiro medicamento antipsicótico subcutâneo que permite uma administração única por

mês, sendo previsível a obtenção de um bom perfil farmacocinético, uma redução significativa no volume de injeção e um regime posológico simplificado [31].

A Crossject está a desenvolver uma *pipeline* de novas entidades terapêuticas (Figura A. 5) nas áreas terapêuticas da artrite reumatóide, choque anafilático e enxaqueca aguda, administrados por via ID, subcutânea e IM, através de um dispositivo isento de agulha, o ZENEO[®], o qual contém uma seringa pré-cheia, de utilização única. É previsto que o primeiro produto ZENEO[®] da Crossject entre no mercado ainda em 2015. Assim, o ZENEO[®] pode permitir o desenvolvimento e aprovação de medicamentos, abrangendo uma vasta gama de fármacos e vacinas para uma diversidade de indicações num período curto de tempo [32].

10- Desafios e oportunidades

O início do desenvolvimento das NFI suscitou inúmeras questões sobre a possibilidade de provocarem danos ao nível das moléculas biológicas devido à exposição a altas pressões e forças de corte elevadas envolvidas durante a injeção a jato. Estas preocupações têm sido amplamente abordadas e foi demonstrado que a degradação do fármaco é atenuada com as tecnologias de segunda geração atualmente comercializadas. Para além disso, as forças de corte envolvidas durante o processo têm um impacto mínimo sobre a estrutura da proteína [23].

A presença de contaminantes, a energia de superfície e a rugosidade da seringa são fatores que necessitam de ser considerados e otimizados. Um maior número de estudos são necessários para entender a estrutura dinâmica das proteínas presentes nas formulações e nas interfaces, bem como a forma como a injeção influencia a sua estrutura e actividade [23].

Estas tecnologias estão a ascender no mercado como produtos de marcas de medicamentos diferenciados para administração *off-patent*, formulações de pequenas moléculas, sendo regulados pela FDA que valida, assim, os sistemas de injeção [23].

As tecnologias de segunda geração foram recentemente colocadas no mercado, estando previsto um crescimento acentuado nos próximos anos. A chave para o sucesso será a melhoria dos dispositivos já existentes, o desenvolvimento de formulações parenterais genéricas compatíveis com esta tecnologia e que exijam uma reformulação mínima [23].

Os fabricantes de medicamentos biofarmacêuticos e, particularmente, de biossimilares, podem assim beneficiar na diferenciação dos seus produtos. Os medicamentos de marca e genéricos/biossimilares têm a oportunidade de tirar partido da propriedade da

combinação fármaco/dispositivo e aumentar o valor da marca quando o fim de vida da patente se aproxima, com uma tecnologia altamente diferenciada em relação ao sistema padrão com agulha. Tanto os biossimilares como os novos fármacos biológicos em desenvolvimento podem beneficiar das vantagens oferecidas pelas tecnologias sem agulha, e representam um futuro promissor nos sistemas em programas de vacinação [23].

Diversos estudos de mercado relativamente aos sistemas de administração de fármacos sem agulha têm incidido no potencial futuro desta tecnologia e analisado o mercado atual. Uma análise recente revelou uma valorização de 4.210 bilhões USD no ano 2012 e que se prevê um crescimento de um CAGR de 14,6%, entre 2013 a 2019, estimando-se o valor de 10.93 bilhões USD em 2019 [23].

O acentuado crescimento esperado do segmento de mercado específico das NFI, está associado à crescente preocupação inerente aos ferimentos com seringas, à possível transmissão de doenças através do sangue e às lesões de baixo risco. A administração de insulina e o controlo da dor representaram a maior quota de mercado em 2012 [33]. Este crescimento deve-se principalmente ao aumento da consciencialização do risco das picadas de agulhas e ao aumento da prevalência de diabetes verificada. Para além disso, as injeções em pediatria representam o segmento de mercado de crescimento mais rápido, sendo que a maioria das atuais actividades de I&D estão focadas no desenvolvimento de dispositivos de NFI para a administração de vacinas eficientes pediátricas [33].

Relativamente aos medicamentos parenterais, o número e o valor de mercado total aumentou acentuadamente nos últimos anos tal como a proporção de medicamentos biológicos em desenvolvimento. Em 2013, de acordo com a *Datamonitor Healthcare*, 35% das vendas globais de prescrição das 50 principais empresas farmacêuticas, excluindo as empresas de medicamentos genéricos, foram atribuídas a medicamentos injetáveis, tendo as vendas aumentado 43% entre 2010 e 2015. "Este aumento de biofármacos administrados pela via parenteral tem impulsionado o interesse em tecnologias de injeção diferenciadas em toda a gama", afirma John Turanin, vice-presidente e gerente geral de San Diego, Zogenix Technologies, sediada na Califórnia [33].

II- Conclusão

Analisando a evolução dos sistemas de injeção sem agulha no mercado farmacêutico, é de esperar que nos próximos anos existam cada vez mais medicamentos em *pipelines* baseados nesta estratégia.

O sucesso desta tecnologia é facilmente comprovado, uma vez que são dispositivos concebidos para a administração de fármacos e vacinas de forma minimamente invasiva, que eliminam o incómodo e os riscos envolvidos nas administrações com seringa e agulha.

A tecnologia de desenvolvimento destes sistemas tem evoluído, assim como o conhecimento dos parâmetros envolvidos na penetração cutânea de fármacos administrados a partir destes. Novos dispositivos estão a ser delineados para solucionar os problemas identificados com o aparecimento desta técnica, assim como as reações locais após a aplicação.

A expectativa do uso destes dispositivos para administração de vacinas é extremamente elevada, devido aos resultados dos estudos clínicos realizados até aqui, com a obtenção de respostas de imunidade mais efectivas com uso de menores doses de vacina do que os métodos de administração convencionais.

Para além desse facto, a indústria farmacêutica está a apostar na solução para a veiculação de macromoléculas, como proteínas e peptídeos, e de material genético, que apresentam baixa biodisponibilidade quando administradas por vias convencionais, como a oral.

Atualmente, as injeções sem agulha são muito pouco adotadas como recurso médico, apesar do seu grande potencial. Um dos maiores desafios é a redução dos custos do próprio dispositivo. Espera-se, portanto, que o desenvolvimento tecnológico e a produção em escala industrial reduzam os custos do seu fabrico, e que, em breve, as injeções sem agulha possam ser comumente encontradas nos serviços de saúde e nas residências da população, trazendo um ganho colossal não só à indústria farmacêutica como também aos doentes.

12- Referências bibliográficas

- [1] GUIMARÃES, S., MOURA, D., SOARES DA SILVA, P. - **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**. Porto: 5ª ed. Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8, p 14-34.
- [2] **Annual Meeting of the Safe Injection Global Network**. Dubai, 2010. [Acedido a 3 de junho de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.who.int/injection_safety/sign/meetings/en/
- [3] VITORINO, C., SOUSA, J., PAIS, A. - **Overcoming the Skin Permeation Barrier: Challenges and Opportunities**. *Current Pharmaceutical Design*, 21(2015), 1-15.
- [4] SUBRAMONY, J. A. - **Needle free parenteral drug delivery: Leveraging active transdermal technologies for pediatric use**. *International Journal of Pharmaceutics*, 455(2013) 14-18.
- [5] SHAH, U., ROBERTS, M., ORLU GUL, M., TULEU, C., BERESFORD, M. W. - **Needle-free and microneedle drug delivery in children: A case for disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)**. *International Journal of Pharmaceutics*, 416(2011), 1-11.
- [6] FRY, A.; E, G. - **Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We after 90 Years?**. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(2012), 947-953.
- [7] BARRY, B. W. - **Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2001), 101-114.
- [8] STACHOWIAK, J. C., LI, T. H., ARORA, A., MITRAGOTRI, S., FLETCHER, D. A. - **Dynamic control of needle-free jet injection**. *Journal of Controlled Release*, 135(2009), 104-112.
- [9] PATWEKAR, S.L., *et al.* - **Needle free injection system: a review**. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2013), 14.
- [10] NESTLE, F. O., DI MEGLIO, P., QIN, J. Z., NICKOLOFF, B. J. - **Skin immune sentinels in health and disease**. *Nature Reviews Immunology*, 9(2009), 679-691.
- [11] KARANDE, P., ARORA, A., PHAM, T. K., STEVENSM, D., WOJICKI, A., MITRAGOTRI, S., - **Transcutaneous immunization using common chemicals**. *Journal of Controlled*, 138(2009), 134-140.

- [12] KALE, T. ; MOMIN, M. - **Needle free injection technology - An overview.** Innovations in pharmacy 5(2014), 1-8.
- [13] ARORA, A., PRAUSNITZ, M. R., MITRAGOTRI, S. - **Micro-scale devices for transdermal drug delivery.** International Journal of Pharmaceutics, 364(2008), 227-236.
- [14] GIUDICE, E. L., CAMPBELL, J. D. - **Needle-free vaccine delivery.** Advanced Drug Delivery Reviews, 58(2006), 68-89.
- [15] VAISHALI KADAM, B. M., SHAHANE, A., INGOLE, B. - **A reiew on needle-free injection system.** World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 3(2014), 763-780.
- [16] SCANLON DANIELS, C. - **Needle-Free Injection: Pros and Cons.** High Plains Dairy Conference, (2010) 1-36.
- [17] SCHRAMM-BAXTER, J., MITRAGOTRI, S. - **Needle-free jet injections: dependence of jet penetration and dispersion in the skin on jet power.** Journal of Controlled Release, 97 (2004) 527-535.
- [18] WINTER, E., MYSCHIK, J. - **Devices for intradermal vaccination.** Vaccine, 30(2012), 523-538.
- [19] KENDALL, M., MITCHELL, T., WRIGHTON-SMITH, P. - **Intradermal ballistic delivery of micro-particles into excised human skin for pharmaceutical applications.** Journal of Biomechanics, 37(2004), 1733-1741.
- [20] GRATIERI, T., ALBERTI, I., LAPTEVA, M., KALIA, Y. - **Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, 50(2013), 609-622.
- [21] **Biojector® 2000.** [Acedido a 10 de abril de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.bioject.com/products/b2000-info>
- [22] **Injex.** [Acedido a 11 de abril de 2015]. Disponível na Internet: <https://www.injex.com.au/>
- [23] PETERS, R. - **Formulating for Needle-Free Jet Injection.** BioPharm International, 28(2015), 38-41.
- [24] SOONAWALA, D., VERDIJK, P., WIJMENGA-MONSUUR, A., BOOG , C., KOEDAM, P. *et al.* - **Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults.** Vaccine, 31(2013), 3688-3694.

- [25] MCALLISTER, L., ANDERSON, J., WERTH, K., CHO, I., COPELAND, K., *et al.* - **Needle-free jet injection for administration of influenza vaccine: a randomised non-inferiority trial.** *The Lancet*, 384, (2014), 674-681.
- [26] KING OF PRUSSIA, P., GOLDEN, C. - **FDA approves use of AFLURIA® Influenza Vaccine with PharmaJet's Needle-Free Injector.** 2014. [Acedido a 17 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://pharmajet.com/fda-approves-afluria-influenza-vaccine-pharmajets-needle-free-injector/>.
- [27] MENEZES MARTINS, R., CURRAN, CAMACHO, B., *et al.* - **Immunogenicity and safety of measles–mumps–rubella vaccine delivered by disposable-syringe jet injector in healthy Brazilian infants: A randomized non-inferiority study.** *Contemporary Clinical Trials*, 41(2015), 1-8.
- [28] MAROTTE, J., ALOBUIA, W., ALOBUIA, FRAZIER, R., *et al.* - **Needle-free subcutaneous self injection for testosterone supplementation therapy.** *The journal of urology*, 193(2015), 772.
- [29] LI, C., Z. WANG, Z., TU, C., *et al.* - **Needle-free injection of insulin powder: delivery efficiency and skin irritation assessment.** *Journal of Zhejiang University-Science B*, 15(2014), 888-899.
- [30] ENGWERDA, E., TACK, C., GALAN, B., *et al.* - **Needle-Free Jet Injection of Rapid-Acting Insulin Improves Early Postprandial Glucose Control in Patients With Diabetes.** *Diabetes Care*, 36 (2013), 3436-3441.
- [31] **Zogenix Applications.** [Acedido a 7 de maio de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.zogenix.com/content/technology/applications.htm>
- [32] **Crossject.** [Acedido a 10 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.crossject.com/>
- [33] ALBANY, N.Y. - **Needle-Free Drug Delivery Devices Market Jet Injectors Inhalers Transdermal Patch Novel Needle Technology Expected to Reach USD 10.93 Billion Globally in 2019.** *Transparency Market Research*, 2014. [Acedido a 10 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://globenewswire.com/news-release/2014/10/27/676785/10104561/en/Needle-Free-Drug-Delivery-Devices-Market-Jet-Injectors-Inhalers-Transdermal-Patch-Novel-Needle-Technology-Expected-to-Reach-USD-10-93-Billion-Globally-in-2019.html>
- [34] **Scientists develop needle-less injection.** Toronto, 2012. [Acedido a 16 de junho de 2015]. Disponível na Internet: http://article.wn.com/view/2012/05/25/Scientists_develop_needleless_injection/

Anexos

Figura A.1. Métodos passivos e ativos para promover a penetração do fármaco através da pele. Os métodos destacados a vermelho são os métodos ativos, onde se insere a tecnologia de injeção sem agulhas [6].

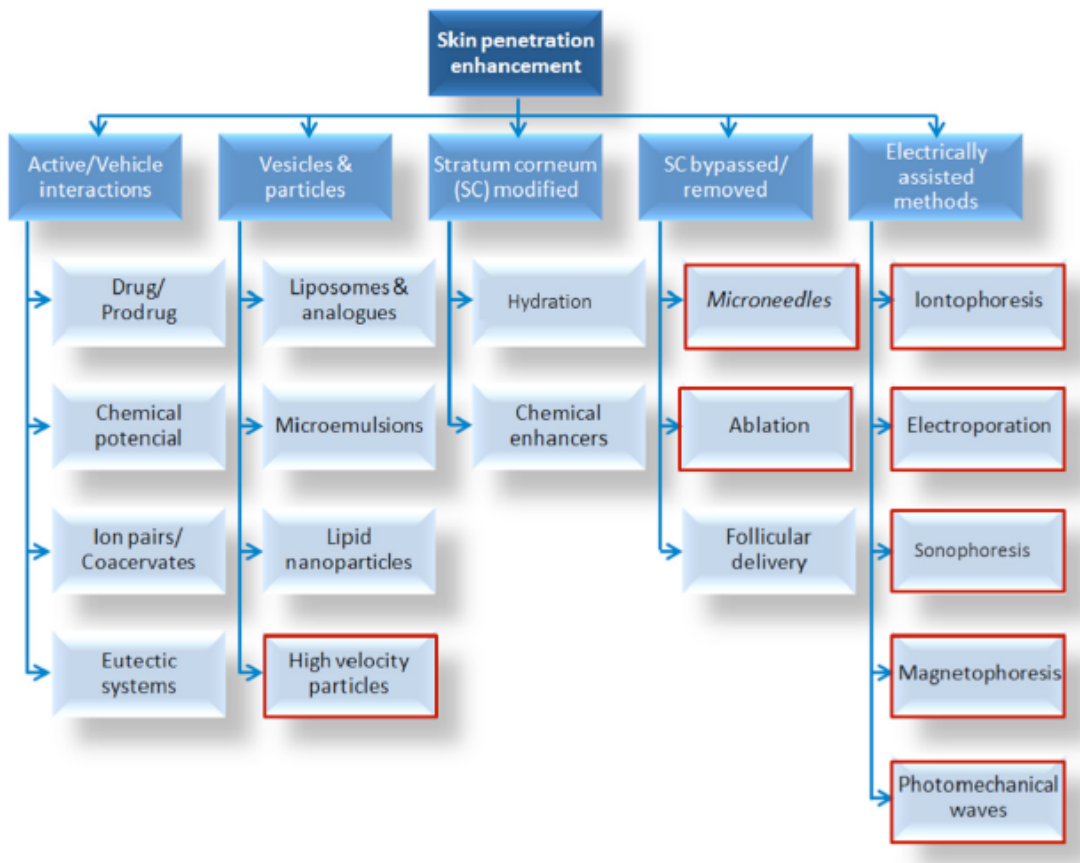


Figura A.2. Componentes básicos da maioria dos sistemas de injeção sem agulha [15].

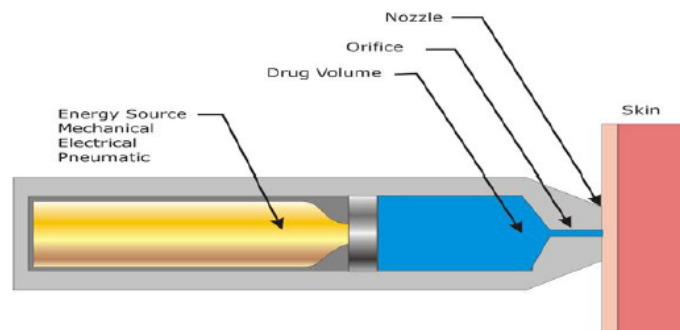


Figura A.3. Lectrajet® HS, um sistema eficiente de injeção a jato [14].



Figura A.4. Bioject® ZetaJet™ [10].



Figura A.5. Pipeline da Crossject [32].

DRUG	INDICATION		PRECLINICAL	CLINICAL	FILED	APPROVED	MARKETED
Methotrexate	Rheumatoid arthritis	>	→	→			
Epinephrin	Anaphylactic shock	>	→	→			
Sumatriptan	Acute migraine	>	→				

Tabela A.1. Pipeline (investigação e desenvolvimento) da tecnologia Bioject [12,21].

Produtos em Desenvolvimento	Fase	Características
Intradermal Pen Injector (ID)	Uso exclusivo em Investigação	<ul style="list-style-type: none"> - Injeção intradérmica; - Movido a mola; -Seringas descartáveis; - Volume de 0,05 mL- 0,10 mL/injeção;
Iject® / Iject R®	Em fase de estudo e uso exclusivo em investigação	<ul style="list-style-type: none"> - Injetor de pó; - Movido a gás; - Dois tipos: Injetor pré-cheio descartável de uso único ou reutilizável com cartuchos pré-cheios;
Jupiter Jet	Uso exclusivo em investigação	<ul style="list-style-type: none"> - Administração de fármacos na CC, ID ou IM ; - Destinado à auto-injeção e injeções repetidas; Volume de 0,03 mL – 0,20 mL/;
Multi-port Orifices	Em fase de estudo	<ul style="list-style-type: none"> - Novo bico de dispersão para otimizar as injeções ID; - Permite uma maior dispersão do fármaco.