

367641

PATENTE DE INVENCION

1121/S538.12E.4.

SECCION TECNICA
INNOVACION S.R.L.
A. G. I.
K



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN AEROSOL MEDICA-
MENTOSO ENZIMATICO

Solicitante: Société de Recherches Industrielles SORI, entidad
francesa, residente en 9, rue Petitot, 21 - Dijon,
Francia.

Se conoce ya desde hace algunos años la ac-
ción terapéutica de ciertas enzimas, por ejemplo la
catalasa. Los efectos de estas enzimas varian en fun-
ción de su naturaleza. Así por ejemplo algunas son

5. utilizadas como aceleradoras de la fibrogénesis. Duran-



te la preparación de estas enzimas, por ejemplo a partir de hígado animal, es necesario realizar una purificación que implica la eliminación completa de las proteínas.

- Hasta el momento se utiliza como diluyente de estas enzimas un polvo protéico específico que asegura, en parte, la conservación de la actividad de la enzima; de este modo ya se ha propuesto realizar composiciones cicatrizantes caracterizadas por la asociación de una enzima, catalasa u otra, de un polvo orgánico resorbente y de un antiséptico. El polvo orgánico resorbente puede ser un plasma especificado o bien un polvo orgánico constituido por el producto de la hidrólisis de las proteínas. Sin embargo, la utilización de tales polvos protéicos presenta un cierto número de inconvenientes. Uno de estos inconvenientes radica en el hecho de que la enzima, tal como una proteasa, decarboxilasa, catalasa, o hialuronidasa ve disminuir su actividad de una manera considerable con el tiempo. Así en el caso de una mezcla de catalasa con un polvo protéico específico, la actividad de la catalasa disminuye un 20% en el primer mes, un 30% durante el segundo mes y un 35% durante el tercer mes.

- Los polvos diluyentes descritos anteriormente son fuertemente higroscópicos; de ello resulta otro inconveniente que radica en el hecho de que tales preparaciones no son susceptibles de ser propulsadas íntegramente bajo forma de aerosol, en virtud de la hinchazón de las proteínas en el interior de las válvulas. Además estos polvos son generalmente costosos.

- En consecuencia, la invención se propone proporcionar un procedimiento de fabricación de un aerosol medi-



camentoso enzimático que permite obtener un aerosol cuya actividad no experimenta, con el tiempo, más que una pérdida reducida.

5. Además, los aerosoles según la invención son susceptibles de ser propulsados integralmente por el atomizador, lo que permite por una parte una mayor facilidad de empleo y por otra un uso menos oneroso por el usuario.

10. La invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un aerosol medicamentoso enzimático caracterizado porque se mezcla la enzima activa con un diluyente formado por un polialcohol.

15. La invención será mejor comprendida con referencia al ejemplo que sigue descrito en la preparación de un aerosol que contiene catalasa. Quede bien entendido que la invención se refiere igualmente a la preparación de un aerosol contentivo de otras enzimas o mezclas de enzimas tales como las citadas anteriormente. El aerosol objeto de la invención puede según la naturaleza de la enzima tener una actividad terapéutica o ser simplemente
20. destinado a un uso higiénico.

Preparación de un aerosol medicamentoso a base de catalasa.

25. La catalasa es extraída de manera conocida a partir de tejidos vivientes. Esta enzima, cuya actividad por gramo es importante, es mezclada con un excipiente formado por lactosa previamente esterilizada por óxido de etileno, por ejemplo, y después deshidratada bajo atmósfera de vacío impulsado. La mezcla se opera en condiciones
30. estrictas de humedad y de temperatura. Estas condiciones son mantenidas a todo lo largo de la operación de acondicionamiento en frasco aerosol hasta el engaste y llenado



de los frascos en atomizador. En el ejemplo elegido las condiciones de humedad son del orden del 10 al 30% de humedad relativa y preferentemente 18 a 22%, debiendo estar comprendida la temperatura en un umbral de 10 a 5. 30°C y preferentemente entre 20 y 25%.

El polvo enzimático puede comprender preferentemente, un agente de deslizamiento tal como el estearato de magnesio. Este polvo experimenta una desecación bajo vacío y después una micronización siempre en las mismas condiciones rigurosas de humedad, temperatura y esterilidad. A continuación es repartido en frascos aerosoles cuyo propulsor puede ser indiferente. A título de ejemplo se puede utilizar la mezcla freón 12/114. 10.

Unos ensayos de conservación realizados a la temperatura de 30°C en varios meses permiten comprobar que las preparaciones conforme a la invención no experimentan más que una pérdida de actividad del 10% al cabo del tercer mes. Unos ensayos realizados en las mismas condiciones en preparaciones efectuadas según el arte anterior, muestran que estas preparaciones experimentan una pérdida de actividad del 35% en el tercer mes. Así pues, la diferencia es extremadamente sensible. 15.

Las características mecánicas del aerosol medicamentoso enzimático según la invención, permiten una utilización total del polvo contenido en los frascos, sin embargo no era raro que la mitad del contenido de un frasco fuera inutilizable cuando se utilizaban medicamentos enzimáticos de polvo protéico. Quede bien entendido que es posible reemplazar la lactosa por otro polialcohol tal como un hexitol, glucosa u otro. 20.

25.

30.



N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia nº PV 172.352 de fecha 31 de octubre de 1.968, acogiéndose por lo tanto a
10. los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE UN AEROSOL MEDICAMENTOSO ENZIMATICO, caracterizándose
15. por lo siguiente:
- 1º.- Procedimiento de fabricación de un aerosol medicamentoso enzimático, caracterizado porque se mezcla con la enzima activa un excipiente formado por un polialcohol.
20. 2º.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como excipiente se mezcla lactosa.
- 3º.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque la lactosa, antes de mezclarse con la enzima, se pre-esteriliza y a continuación se deshidrata bajo un vacío impulsado.
25. 4º.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se mezcla además un agente de deslizamiento, tal como estearato de magnesio previamente esterilizado y después deshidratado bajo un vacío
30. impulsado.

24 MAYO 1969



- 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 3^a, caracterizado porque el polvo resultante se somete a una desecación bajo vacío y después a una micronización y por último se reparte en frascos aerosoles.
5. 6^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla se efectúa bajo una humedad relativa del 10 al 30%, preferentemente del 18 al 22%.
10. 7^a.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como enzima se mezcla una catalasa.
- 8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque como enzima se mezcla una proteasa.
15. 9^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque como enzima se mezcla una decarboxilasa.
- 10^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 6^a, caracterizado porque como enzima se mezcla una hialuronidasa.
20. 11^a.- Procedimiento de fabricación de un aerosol medicamentoso enzimático, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

25. Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

24 MAYO 1969

Société de Recherches Industrielles SORI.

J. GOMEZ AZBO Y MODET
B. B. Firmada GARCIA BRAVO

