

4 1 2 4 5 8



P.- 53.747

Case 280

MEMORIA DESCRIPTIVA

..... A61K
.....
.....

F.C. 7-4-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

A nombre de MOMOE SOEDA

de nacionalidad japonesa

residente en (Kodan Jutaku 108) Nº 2-8, Ebisu-Nishi-machi,
Shibuya-ku, Tokyo-to, Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA MEDI-
CINA PARA ENFERMEDADES ALERGICAS"

(Clase Internacional A61k)



412458

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar una nueva medicina eficaz para todas las enfermedades alérgicas, a partir de orina recogida de pacientes con enfermedades alérgicas de diversos tipos.

5 Hasta ahora convencionalmente, para el tratamiento de enfermedades alérgicas se han usado principalmente medicinas sintomáticas, es decir por ejemplo, antihistaminas, hormonas adrenocorticoesteroides y otras. Todos estos medicamentos sintomáticos, aunque son capaces de inhibir temporalmente las manifestaciones de las enfermedades alérgicas, no tienen efecto para obtener una curación completa de las enfermedades, los síntomas de las cuales pueden a veces resurgir o agravarse cuando se interrumpe la medicación. La desensibilización y la estimulación no específica también se han empleado en cierto número de casos de tratamiento causal para estas enfermedades alérgicas, pero su efecto terapéutico no puede ser considerado como satisfactorio.

10

15

En lo que respecta al mecanismo patógeno de las enfermedades alérgicas se considera generalmente, que éstas son provocadas por sustancias químicas tales como la histamina, serotonina, acetilcolina y similares que tienen tal actividad farmacológica y biológica, siendo producidas y liberadas en el transcurso de la reacción antígeno-anticuerpo entre el alérgeno y el anticuerpo correspondiente

20

25

25.4.73

412458



para dar lugar a síntomas alérgicos tales como asma, rinitis alérgica, eczema, etc.

5 La autora del presente invento, con la idea de hacer uso para fines terapéuticos del antígeno producido mediante inyección de autoantígeno, ha encontrado previamente un método nuevo para el tratamiento de enfermedades alérgicas utilizando el autoantígeno obtenido a través de un tratamiento químico sobre la orina recogida de pacientes con la enfermedad alérgica. (Patente Japonesa Nº 499530)

10 Sin embargo, debido a que está implicado un autoantígeno, el método mencionado anteriormente no es adecuado para la producción a escala industrial, porque tanto en los aspectos de su material como de aplicación, la orina ha de ser especificada a la del paciente de una cierta clase de enfermedad alérgica.

15 Por lo tanto el autor del presente invento prosiguió después investigaciones adicionales para resolver este problema de defecto y emplear no sólo la orina recogida de pacientes de enfermedades alérgicas de un tipo fijado sino también la orina mezclada recogida a partir de 20 2 ó más grupos diferentes de pacientes cuyo tipo de enfermedades alérgicas variaba de unos a otros, obteniendo una sustancia mediante un cierto tratamiento químico, sin especificar la orina de los pacientes de un cierto tipo de enfermedad alérgica. Después de repetidos estudios clínicos



412458

5 sobre esta sustancia el autor del presente invento ha encontrado que dicha sustancia tiene un excelente efecto terapéutico para toda clase de pacientes de enfermedades alérgicas de diversos tipos sin especificar el paciente en cuanto a un cierto tipo de enfermedad alérgica.

10 La autora del presente invento ha encontrado también que muchas sales metálicas divalentes o trivalentes, que incluyen cloruro de magnesio, cloruro de aluminio, acetato de plomo pueden también emplearse en calidad de agente de precipitación así como el cloruro de zinc, mientras que el ácido fosfórico y el ácido acético y sus sales de metal alcalino, por ejemplo, fosfato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio y similares pueden ser usados en calidad de reactivo de extracción así como el fosfato de sodio secundario.

15 El presente invento es el que ha sido conseguido basado en el conocimiento anterior. Y está caracterizado por el hecho de que una solución acuosa de una sal metálica divalente o trivalente es añadida en calidad de agente precipitante a la orina mezclada recogida de varios pacientes que tienen enfermedades alérgicas, independientemente del tipo de enfermedad y sin especificar el paciente; el precipitado resultante se separa de la solución; se extrae con un reactivo de extracción a un pH de aproximadamente 20 6,0 a 9,0, preferiblemente un pH de 7,2 - 7,8; se añade agen-



412458

te de precipitación fraccionada al extracto, y el precipitado resultante se separa y se recoge, mientras que dicho producto se disuelve en agua destilada y se pasa a través de un filtro Seitz y si se desea se esteriliza.

5 Como agente de precipitación y extracción, pueden usarse los compuestos anteriormente mencionados y metanol, etanol, acetona y similares, que son empleados habitualmente para este fin, pueden utilizarse como agente de precipitación fraccionada. Con respecto a la condición
10 de pH, a un valor de pH inferior a 6,0 la efluencia del ingrediente activo es imposible y a un pH por encima de 9,0 el ingrediente activo está en peligro de ser desnaturalizado, por lo tanto el margen de pH preferible se encuentra que es pH=7,2-7,8.

15 Inmunológicamente, el efecto terapéutico del antígeno para la misma persona (efecto de autoantígeno) y para una persona diferente (efecto de antígeno obtenido de la orina de personas diferentes) se supone completamente diferente en su mecanismo de acción en los cuerpos vivos.

20 El tratamiento de las enfermedades basado en la idea del autoantígeno ha sido intentado desde hace muchos años, y su eficacia es aceptada, sin embargo en ninguna de las publicaciones puede encontrarse que la utilización del antígeno de una persona diferente se haya intentado emplear
25 nunca ni se hayan alcanzado resultados en el pasado, debido presumiblemente de que fue hecho sin consideración del peligro

26.4.73

412458

4



de causar shock y otras desventajas que se supone implicadas con ello, o ineficacia, incluso si se usara.

El método de acuerdo con el presente invento ha aportado un gran avance en el campo de la terapéutica de las enfermedades alérgicas, en lo que respecta al uso eficaz, seguro y versátil de los antígenos para personas diferentes.

Las propiedades físicas y químicas de la medicina para las enfermedades alérgicas de acuerdo con el presente invento se describen a continuación.

(1) Aspecto : polvo amorfo castaño pálido (producto liofilizado).

(2) pH : 7,0 - 8,0
(ensayado de acuerdo con la disposición de la sección 22 de los métodos de la Farmacopea de Japón).

(3) Peso molecular:

Peso molecular medio numérico 1.600 (determinado por el aparato de Hitachi, modelo 115, para determinar pesos moleculares por igualación de la presión de vapor diferencial).

(4) Punto de descomposición:

220-280°C (la sustancia empieza a cambiar su color a 220°C, y continúa el mismo fenómeno hasta 280°C).

25.4.73



412458

(5) Espectro IR (Vease Fig. 2):

Las bandas de absorción se observan aparentemente a 3050, 3000, 2950, 1650, 1550, 1450, 1380, 1250 y 650 cm^{-1} .

5 (6) Espectro UV (Vease Fig. 1)

λ_{max} 280 mμ

(7) Análisis elemental:

Encontrado C: 43,80%, H: 6,51%, N: 12,60%
S: confirmado cualitativamente.

10 (8) Composición de aminoácidos:

Se ha confirmado la presencia de 17 aminoácidos incluyendo, fosfoserina, ácido aspártico, treonina, serina, prolina, ácido glutámico, glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, lisina, l-metil-histidina, histidina y arginina.

15

(9) Reacciones colorimétricas:

Reacción de la nihidrina: positiva.

Reacción de biuret: positiva.

20

Reacción del permanganato de potasio: negativa.

Reacción del espejo de plata: negativa.

(10) Solubilidad en disolventes:

Insoluble en metanol, etanol, acetona, éter, piridina, benceno, dioxano; fácilmente soluble en agua.

25

25.4.73

412458



La medicina preparada de acuerdo con el presente invento tiene efectos terapéuticos excelentes, eficaces para todos los tipos de enfermedades alérgicas, incluyendo rinitis alérgica, asma bronquial, eczema, urticaria y otras dermatitis alérgicas: enfermedades alérgicas gastro-intestinales, nefritis alérgicas, y reumatitis y artritis reumáticas etc., y no se le han reconocido efectos adversos, y puede impedir las recaídas después de una dosis elevada.

Dicha medicina del presente invento se administra a los pacientes que sufren enfermedades alérgicas por inyección subcutánea o intramuscular, después de disolver adecuadamente en agua destilada o solución salina fisiológica, 1-2 veces diariamente, durante aproximadamente 15 días, 20-60 mg en una vez, pero la frecuencia de la administración puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con los síntomas. No se han observado efectos adversos incluso después de más de 400 días de administración.

La figura 1 muestra el espectro de absorción ultravioleta y la figura 2 muestra el espectro de absorción infrarroja correspondiente (método de la tableta de KBr) de la medicina de acuerdo con el presente invento.

El presente invento se ilustra adicionalmente en detalle mediante los siguientes ejemplos, sin embargo el presente invento no está limitado a estos ejemplos.

412458



Ejemplo 1:

A 600 ml de orina recogida de pacientes con rinitis alérgicas se añadieron 30 ml de solución de cloruro de zinc al 50%; el precipitado resultante se recogió por separación centrífuga; se extrajo con 150 ml de fosfato de sodio secundario; el líquido sobrenadante así obtenido se extrajo con metanol frío 4 veces el volumen del líquido, el precipitado resultante se centrifugó y se disolvió en agua destilada y luego el líquido sobrenadante se filtró a través de un filtro aséptico de Seitz, se liofilizó y se esterilizó, se cargaron 20 mg en cada ampolla esterilizada para proporcionar el producto.

El efecto inhibitor del fenómeno de Arthus del producto (en conejos) se determinó como sigue. Conejos sensibilizados con albúmina de suero de bovino (abreviado como BSA en lo sucesivo) a 100 mg/conejo empleando el coadyuvante de Freund, se administraron por inyección peritoneal con 20 mg/conejo de dicho fármaco de ensayo una vez el primer día y a partir del segundo día 10 veces. Y en el día 30, 5 mg/conejo de BSA se inyectaron subcutáneamente y se examinó el efecto inhibitor del fenómeno de Arthus, los resultados de lo cual se representa en la Tabla 1.

25.4.73

412458



Tabla 1

	Inhibición del fenomeno de Arthus (4 semanas)
5	
Administrado 10 veces	-
El grupo testigo se administró con solución salina fisiológica	+ + +

Ejemplo 2:

10 Se mezclaron 300 ml de cada una de las orinas recogidas de dos pacientes de asma bronquial, un paciente de urticaria, un paciente de dermatitis atópica, y se añadieron 50 ml de solución de cloruro de aluminio al 20% a dicha mezcla; el precipitado resultante se centrifugó, y luego se extrajo con una solución acuosa de acetato de sodio a un pH de 7,4-7,6. El líquido sobrenadante así obtenido se precipitó ahora con etanol, 3 veces el volumen del líquido y el precipitado resultante se recogió por centrifugación, se disolvió en agua destilada, por filtración a través de un filtro aséptico de Seitz o un filtro de miliporos y se esterilizó. Cada porción de 20 mg de la solución esterilizada se cargó en 50 ampollas esterilizadas y se liofilizó así el producto que fue obtenido. El efecto inhibitor del fenómeno de Arthus se examinó en conejos de la misma manera que se ha descrito en

15

20

25

412458



el Ejemplo 1. Los resultados se indican en la Tabla 2

Tabla 2

5		Inhibición del fenómeno de Arthus (4 semanas)
	Administrado una vez	+ +
	Administrado 5 veces	+
	Administrado 8 veces	-
10	Administrado 10 veces	-
	Administrado 12 veces	-
	Testigo [¶]	+ + +

15 [¶] El grupo testigo se administró con solución salina fisiológica.

Ejemplo 3:

20 A 30 l de orina recogida de 10 pacientes de asma bronquial, y 10 pacientes de rinitis alérgica se añadieron 1,5 l de solución de cloruro de zinc al 50% para inducir la precipitación, a lo cual se añadió una solución de fosfato disódico secundario al 10 %, el precipitado resultante se recogió por centrifugación, y se realizó la extracción a un pH de 7,4-7,6. El líquido sobrenadante resultante se precipitó luego con etanol frío 4 veces el volumen de líquido y el precipitado se recogió por centrifugación, se vol-

25
26.4.73



412458

5 vió a disolver en 3 l de agua destilada; se filtró a través de un filtro aséptico de Seitz o un filtro de miliporos y se esterilizó, cada 20 mg la solución se cargó en una ampolla esterilizada y se liofilizó. Se obtuvieron 1500 ampollas del producto como material de ensayo.

10 El fármaco de ensayo se sometió a una prueba clínica en 6 pacientes de asma bronquial, 7 pacientes de rinitis alérgica, y cinco pacientes de eczema, los resultados terapéuticos obtenidos fueron: 3 casos prominentemente eficaces, uno eficaz y dos ineficaces en asma bronquial; 4 casos prominentemente eficaces, 2 eficaces y 1 ineficaz en rinitis alérgica; y 5 casos prominentemente eficaces en eczemas.

Ejemplo 4:

15 A un 1l de orina recogida de pacientes de enfermedades alérgicas de diversos tipos (rinitis alérgica y urticaria) se añadieron 70 ml de solución de cloruro de magnesio al 50%; el precipitado se recogió por centrifugación, y se extrajo con solución acuosa de fosfato de sodio secundario de pH 7,4-7,6 y el líquido sobrenadante
20 resultante se precipitó de nuevo con acetona, 3 veces el volumen del líquido obtenido, el precipitado resultante después de centrifugación se recogió se redisolvió en agua destilada y se esterilizó como anteriormente. Cada 20 mg se

412458



colocaron en una ampolla esterilizada y se liofilizó. De este modo se obtuvo el producto.

5 Empleado el producto, el efecto inhibitor del fenómeno de Arthus se ensayó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

10		Inhibición del fenómeno de Arthus (4 semanas)
	Administrado una vez	+ + +
	Administrado 5 veces	+ +
	Administrado 8 veces	-
15	Administrado 10 veces	-
	Administrado 12 veces	-
	Testigo [¶]	+ + +

[¶] Administrado con solución salina fisiológica

20 Ejemplo 5:

A 5 l. de la orina mezclada recogida de pacientes de enfermedades alérgicas (asma bronquial, rinitis alérgica y urticaria) se añadieron 300 ml de solución de acetato de plomo al 30%; el precipitado resultante se recogió
25 por centrifugación y luego se extrajo con acetato de pota-



412458

sio acuoso a pH 7,4-7,6. Al líquido sobrenadante así obtenido se añadió metanol, 4 veces el volumen del líquido, y el precipitado resultante se recogió por centrifugación, se redisolvió en 250 ml de agua destilada. Cada 20 mg de solución esterilizada tratada como en el Ejemplo 2 se cargó en una ampolla y se liofilizó.

El producto se ensayó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 en cuanto al efecto inhibitor del fenómeno de Arthus en conejos. (Tabla 4).

Tabla 4

	Inhibición del fenómeno de Arthus (4 semanas)
Administrado una vez	++
Administrado 5 veces	+
Administrado 8 veces	-
Administrado 10 veces	-
Administrado 12 veces	-
Testigo [⌘]	+++

[⌘]Administrado con solución salina fisiológica.



412458

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un procedimiento para la preparación de una medicina para enfermedades alérgicas, caracterizado por que se añade una solución de una sal metálica divalente o trivalente a la orina recogida de pacientes que sufren enfermedades alérgicas de un tipo o de más de dos tipos, se centrifugan los precipitados resultantes; se extraen con 15 una solución acuosa de ácido fosfórico, ácido acético o las sales de metal alcalino de los mismos, a un pH de aproximadamente 6,0-9,0; y luego se añade un agente de precipitación fraccionada a la solución de extracto, y finalmente se separa y recoge el precipitado resultante. 20

2ª.- Un procedimiento para la preparación de una medicina para enfermedades alérgicas.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

26.4.73

- 15 -



54

412458

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

Madrid, -4 MAYO 1973.
P.A.

Alberto de Euzaburo
Per Fedu
Alberto de Euzaburo

26.4.73
JGA.

- 16 -

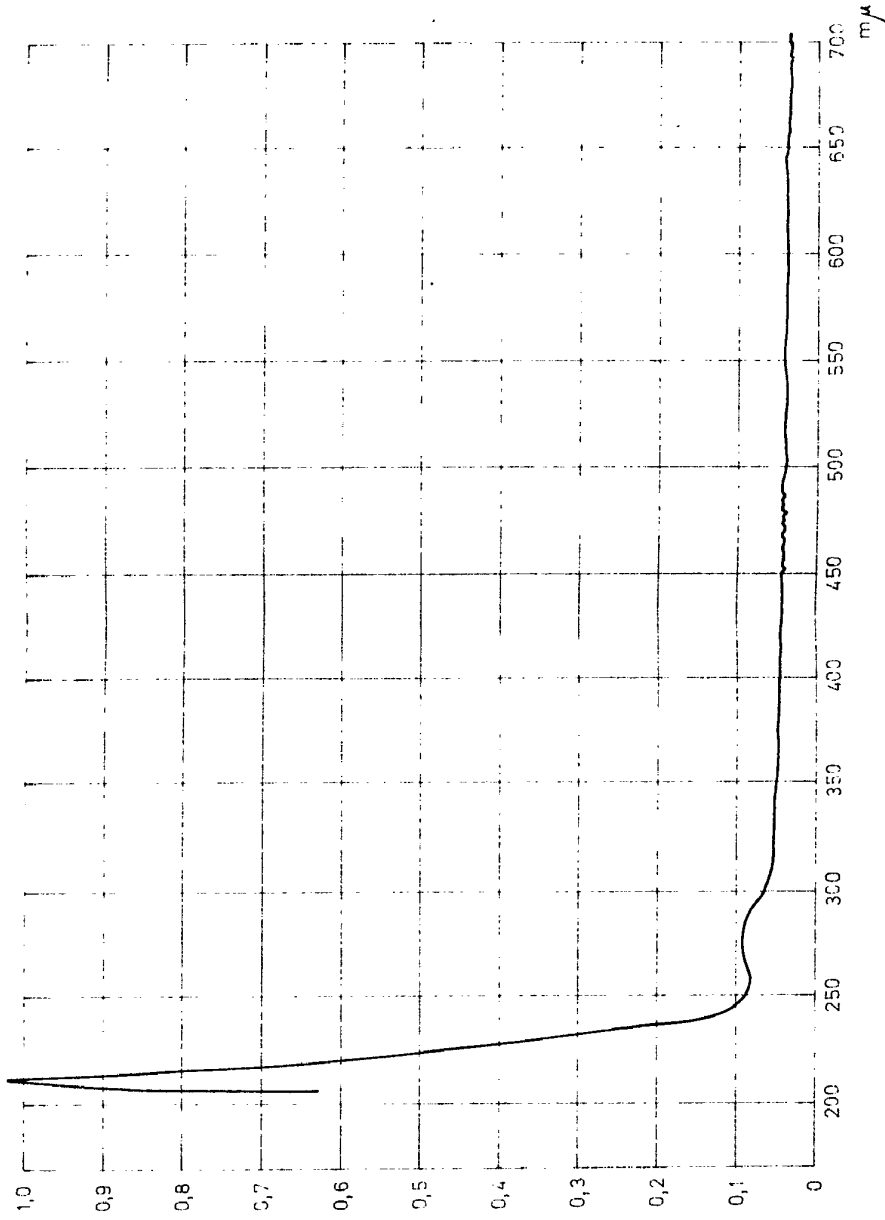
[Handwritten signature]

412458

412458



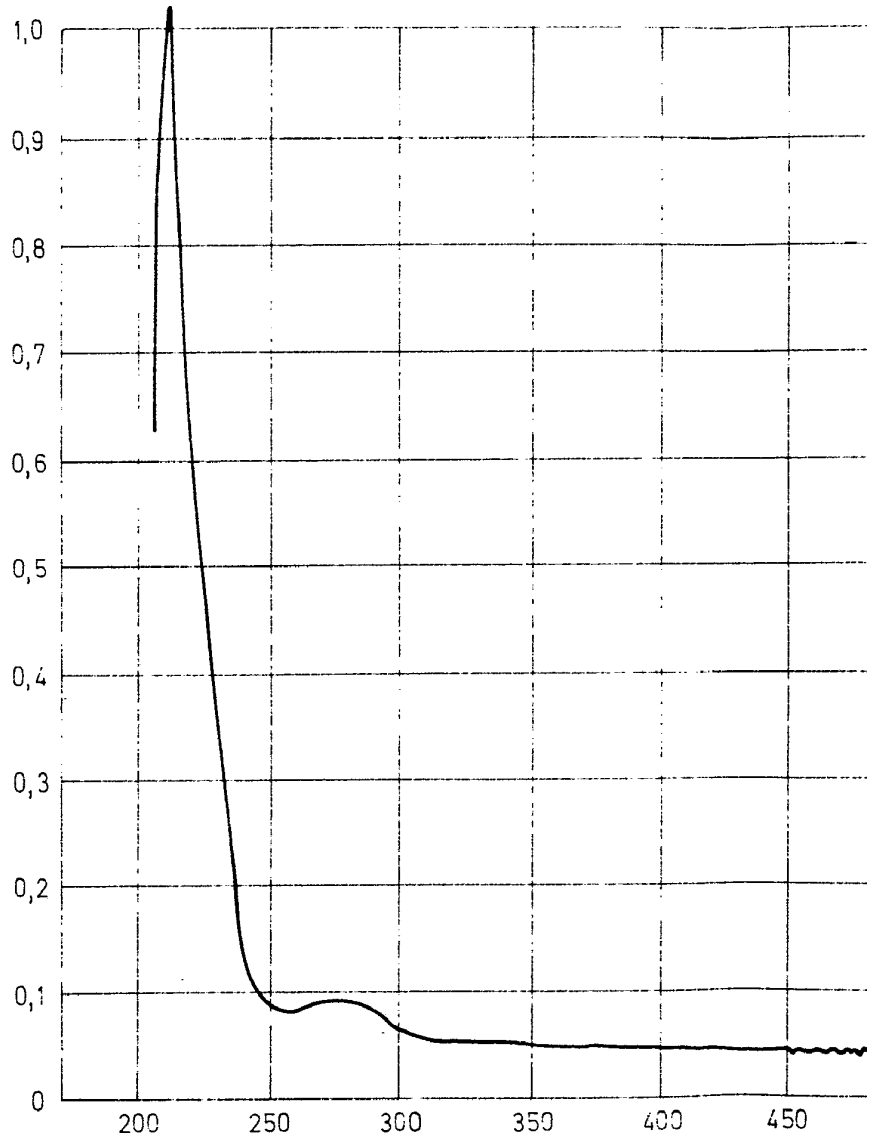
FIG.1



Alberta Government
Per seals. *[Signature]*

412458

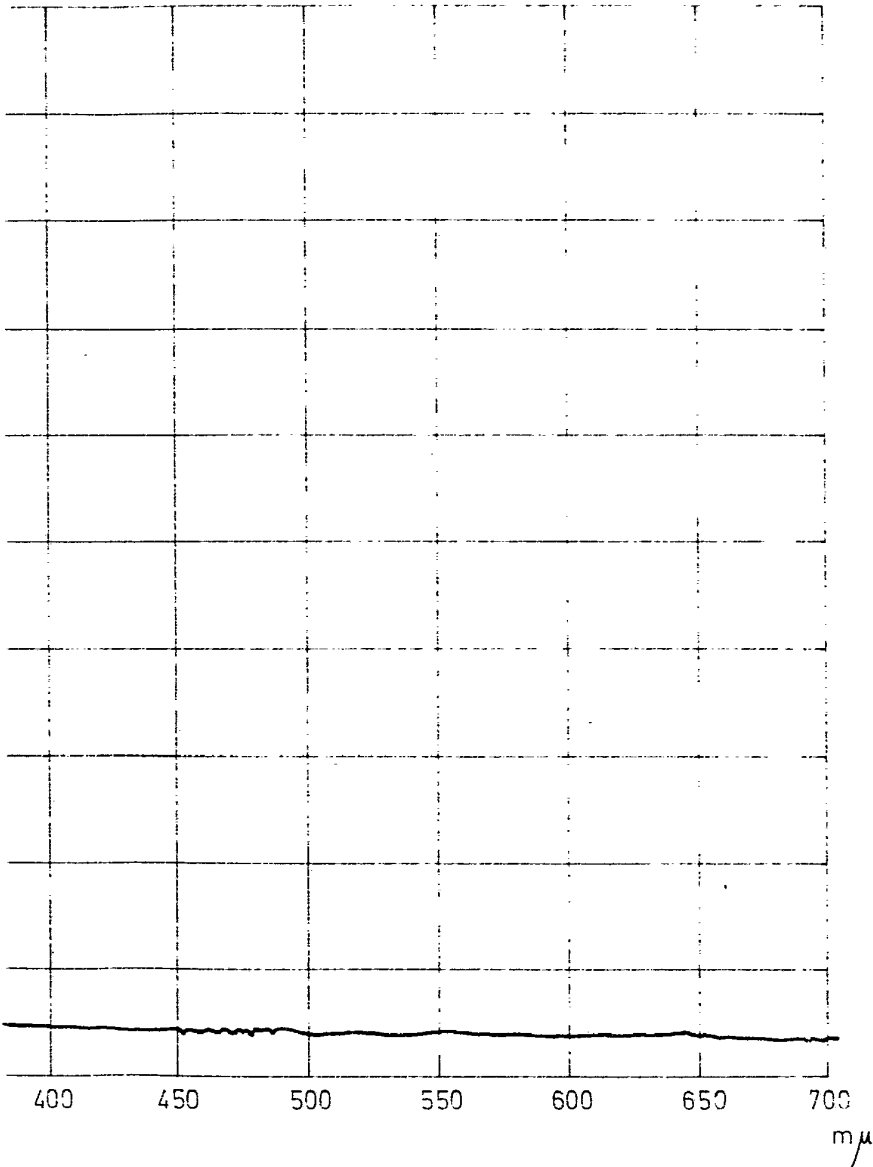
FIG.1



412458



FIG.1



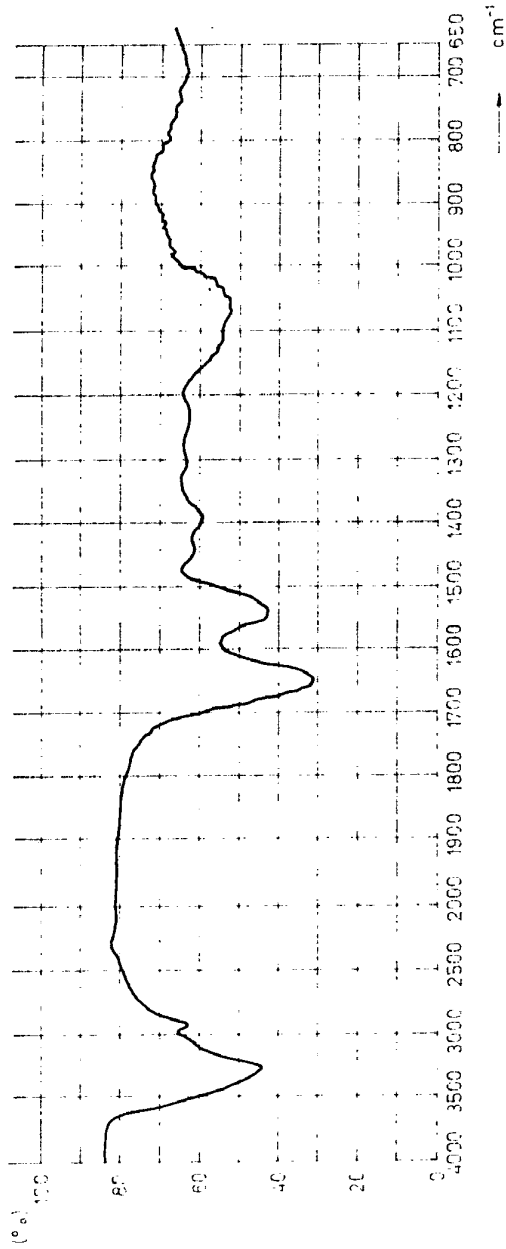
Alberte de Eizaburu
For Feder.

412458

412458



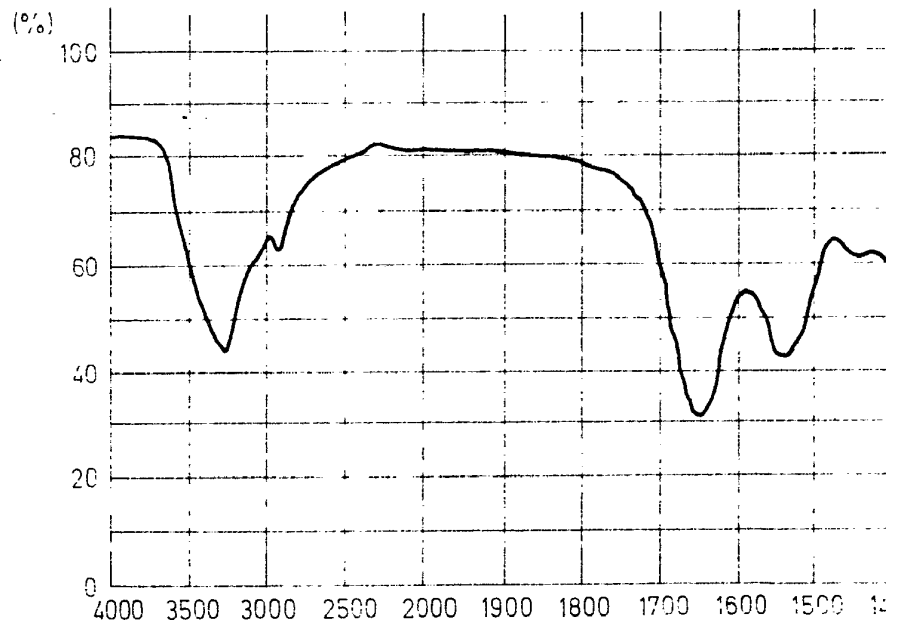
FIG. 2



[Handwritten signature]
Dr. ...
...

412458

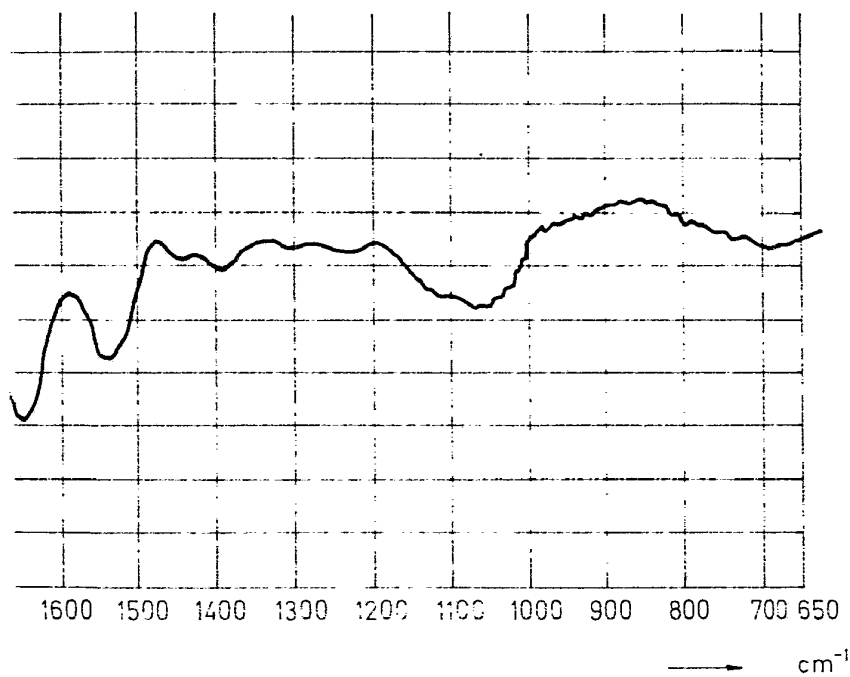
FIG. 2



412458



FIG. 2



Alberto de la Haza
Per Pedro