

(11) Número de Publicação: PT 101449 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)
A61K009/72 A A61K035/00 B
A61P011/02 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.01.31	(73) Titular(es): MARIA QUEIROZ DA CRUZ AV. OSWALDO CRUZ N. 61, APART. 502 RIO JANEIRO-RJ-CEP 22250-060 BR
(30) Prioridade: 1993.10.27 BR 9304388	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.05.04	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 08/00 2000.08.09	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA DE USO NASAL CONTENDO PRODUTOS INALÁVEIS D UM LISASO DE ANTIGÉNIOS BACTERIANOS

(57) Resumo:

PRODUTOS; INALÁVEIS; LISADO; ANTIGÉNIOS; BACTERIANOS





Modalidade e n.º (11) 101.449 E	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): DRA. MARIA QUEIROZ DA CRUZ, farmacêutica, brasileira, residente na Av. Oswaldo Cruz Nº 61 Aptº 502, Rio de Janeiro - RJ - - CEP 22250-060, Brasil			
Inventores (72):			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
27.10.1993	BR	9304388	
Epigrafe: (54) "COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA DE USO NASAL CONTENDO PRODUTOS INALÁVEIS E UM LI SADO DE ANTIGÊNIOS BACTERIANOS"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A presente invenção refere-se a uma nova composição terapêutica de uso nasal composta por produtos inaláveis e por um lisado de antigénios bacterianos das vias respiratórias superiores: extracto de poeira doméstica; e extracto de uma mistura de ácaros e de excreções desses parasitas; e extracto de uma mistura de fungos do ar; extracto de lã de carneiro e de epitélios de animais domésticos; extracto de pólen de gramíneas, arbustos e árvores; extracto de fumo e de tabaco; e lisado de bactérias das vias respiratórias na concentração de 0,005 mcg a 50.000 mcg/ml; cloridrato de benzalcónio 1:10.000 e cloreto de sódio 0,9 % q.s/lml. Esta composição			



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

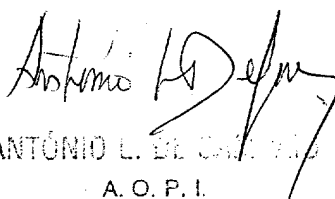
Modalidade e n.º (11)	T.D.	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	------	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

2

terapêutica de uso nasal está indicada no tratamento hipossensibilizante das manifestações alérgicas: rinites alérgicas sazonais, sinusites alérgicas, faringites de rejeição, asma alérgica e asma bacteriana, conjuntivites, bem como na área de otorrinolaringologia.

○ Agente Oficial da Propriedade Industrial


ANTÓNIO L. DE OLIVEIRA
A. O. P. I.

Rua de Miguel Lupi, 16, 1/c
1200 LISBOA

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

A9

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA DE USO NASAL CONTENDO PRODUTOS INALÁVEIS E UM LISADO DE ANTIGÊNIOS BACTERIANOS"

A presente invenção refere-se a uma nova composição terapêutica de uso nasal composta por produtos inaláveis e por um lisado de antigênios bacterianos das vias respiratórias superiores :

Extracto de poeira doméstica

Extracto de uma mistura de ácaros e de excreções desses parasitas

Extracto de uma mistura de fungos do ar

Extracto de lã de carneiro e de epitélios de animais domésticos

Extracto de pólen de gramíneas, arbustos e árvores

Extracto de fumo e de tabaco

Lisado de bactérias do tracto respiratório na concentração de 0,005 mcq a 50,000 mcg/ml

Cloridrato de benzalcônio 1:10.000

Cloreto de sódio 0,9 % q.s./1ml

É do conhecimento público a existência de medicamentos similares, mas que diferem da composição de acordo com a

presente invenção nas substâncias alergizantes e na via de administração.

Esta composição terapêutica de uso nasal engloba um número maior de substâncias alergizantes, permitindo uma resposta mais rápida e eficaz, tanto de adultos como de crianças. É estável à temperatura ambiente e apresentada em frascos lacrados, tornando o produto inviolável, de maior estabilidade e de fácil transporte e manuseamento. Esta composição terapêutica de uso nasal está indicada no tratamento hipossensibilizante das manifestações alérgicas, imediatas ou retardadas, provocadas pelos antigénios inaláveis e pelas bactérias cujo habitat é o tracto respiratório superior. São as seguintes essas manifestações de hiperssensibilidade: rinites alérgicas crónicas, rinites alérgicas sazonais, sinusites alérgicas, simples ou hiperplásticas, faringites alérgicas de repetição, catarros tubários de natureza alérgica, otites catarrais de repetição, traqueítes alérgicas, asma alérgica pura (extrínseca), asma bacteriana intrínseca), asma mista, equivalentes asmáticos (tosse espasmática recorrente), "resfriados" de repetição, e eczemas da infância (atópicos), neurodermites, conjuntivites alérgicas simples, conjuntivites primaveris, bem como na área de otorrinolaringologia.

Esta composição terapêutica de uso nasal tem a capacidade de induzir hipossensibilização específica nos doentes com

117

manifestações alérgicas do aparelho respiratório, causadas por sensibilização às principais substâncias inaláveis existentes entre nós: poeira doméstica, ácaros e excreções destes parasitas dos géneros *Dermatofagoides*, *Suidasiae*, *Blomia*, *Cheyletus*, *Tyrophagus*, *Rhysoglyphus*, lã de carneiro, epitélios de animais domésticos, pólen de gramíneas, árvores e arbustos, fumo e tabaco e também bactérias encontradas no tracto respiratório superior.

O tratamento hipossensibilizante com extractos alérgicos salinos, administrados pelas vias subcutânea ou intranasal, em doses crescentes, induz ao aparecimento, no sangue e em tecidos, de anticorpos bloqueadores das classes IgE e IgA, capazes de neutralizar os alérgenos e impedir o seu contacto com IgE (reagina) dos mastócitos e basófilos, responsáveis pela sensibilização do doente. Em consequência do contacto dos alérgenos com a IgE fixada na superfície dos mastócitos e basófilos, há libertação local de várias substâncias farmacologicamente activas: histamina, leucotrienos, prostaglandinas, proteases, factor agregador de plaquetas (PAF), todas dotadas de capacidade para dilatar a microcirculação local, provocar a formação de edema, contrair os músculos lisos e estimular as glândulas sero-mucosas locais.

Com o tratamento hipossensibilizante específico, o alérgeno ficará impedido de entrar em contacto com os mastó-

citósen sensibilizados pela IgE. Assim, os anticorpos bloqueadores tornam o doente hipossensibilizado. Este estado de hipossensibilização necessita de manter um elevado teor de anticorpos bloqueadores, razão porque o tratamento hipossensibilizante deve ser repetido de tempos a tempos.

A mucosa do tracto respiratório superior está virtualmente em contacto permanente com substâncias antigénicas do meio ambiente (poeira doméstica, fungos do ar, ácaros, etc.), mas nem todas sensibilizam igualmente o indivíduo. A barreira imposta pela mucosa (presença de cílios, muco, lisozima, anticorpos da classe IgA secretória, etc.) funcionará aqui como o principal mecanismo protector. Os indivíduos atópicos possuem, especialmente durante os primeiros meses de idade, teores menores de anticorpos da classe IgA secretora nas membranas respiratórias, facto que dá suporte ao ponto de vista de que a superprodução de IgE, em atopia, resulta da resposta deficiente em IgA. A deficiência em IgA, nessas mucosas, favorece a penetração de moléculas antigénicas intactas para o interior dos tecidos.

A estimulação dos mecanismos reguladores da produção da IgE, por activação dos linfócitos T supressores, contribuem para o controle da resposta imunológica do tipo imediato a antígenos inaláveis.

19

A aplicação de soluções antigênicas, por meio de aerosol, sobre a mucosa respiratória, poderá induzir à formação de baixos teores de IgE, mas a repetição dessas nebulizações, com doses pequenas do antigênio, bloqueará a produção de IgE e favorecerá a produção local de IgA secretora.

A hipossensibilização com uma composição terapêutica de uso nasal de acordo com a presente invenção é feita por nebulizações intranasais. Recomenda-se a nebulização intranasal de 0,1 ml da citada "composição" em cada narina, pela manhã e à noite. Inicia-se o tratamento com a 1ª série, passando em seguida à aplicação das 2ª e 3ª séries de manutenção.

MODO DE PREPARAÇÃO

1. Alergenos de poeira doméstica e de lã de carneiro

a) Desengordurar a matéria prima (poeira doméstica e lã de carneiro) com éter etílico em funil de Büchner e extrair o princípio activo com NaCl 0,85 % com pH ajustado a 8,0 e contendo 0,06 % de formol.

b) Espremer em prensa, centrifugar, obter o sobrenadante e dialisar contra solução salina fisiológica a 4° C durante 48 horas. Filtrar em Seitz e praticar provas de esteril-

19

lidade para germes aeróbicos e anaeróbicos. Obtém-se, assim, um extracto concentrado e purificado. Ajustar na concentração desejada em proteínas/ml pela técnica de Lowry.

2. Alergenos de fungos do ar

a) Cultivar, separadamente, em meio sintético Smith, em frasco Roux, à temperatura ambiente, durante 30-40 dias, as várias espécies de fungos do ar: *Aspergillus fumigatus*, *A.niger*, *A.glaucus*, *A.clavatum*, *Penicillium crysogenes*, *P. camemberti*, *P.expansum*, *P.claviforme*, *Rhizopus nigricans*, *Mucor mucedo*, *Cladosporium herbarium*, *Candida albicans*, *Candida tropicallis*, *Alternaria tenuis*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Polularia pululans*, *Fusarium acuminatum*.

b) Desidratar a massa miceliana obtida com acetona anidra, secar na estufa a 37° C, reduzir a massa a pó fino e preparar uma mistura em partes iguais com pó de cada um dos fungos.

3. Alergenos de uma mistura de ácaros

a) Desengordurar a matéria prima (*Dermatofagoides farinae*, *D. pteronissimus*, *Suidasiae puntífica*, *Blomia tropicallis*, *Cheyletus malacensis*, *Tyrophagus* e excreções destes parasitas, todos cultivados pela inventora) com éter

117

etílico em funil de Büchner e extrair o princípio activo com NaCl 0,85 %.

b) Centrifugar, obter o sobrenadante e dialisar contra solução salina fisiológica a 4° C durante 48 horas. Filtrar através de um Seitz e praticar provas de esterilidade para germes aeróbicos e anaeróbicos. Obtém-se, assim, um extracto concentrado e purificado. Determinar o teor de proteína/ml.

4. Lisado de bactérias de tracto respiratório

a) Cultivar, separadamente em balões, cada uma das bactérias (*Neisseria catharhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hemophylus influenza*, *H. hemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. Hemolyticus*, *Staphylococcus aureus*), utilizando um meio líquido, variável para cada uma delas.

b) Retirar uma alíquota de cada suspensão bacteriana e ajustar para 1000 milhões de germes/ml. Parte destas bactérias são submetidas a desintegração por ultra-som. Filtrar por Milipores e praticar provas de esterilidade.

5. Alergenos de uma mistura de pólen

a) Desengordurar a matéria prima (pólen de gramíneas, pólen de arbustos e pólen de árvores em partes iguais) com éter

117

etílico em funil de Büchner e extrair o princípio activo com NaCl 0,9 % ajustando o PH a 8,0 com NaOH contendo 0,06 % de formol.

b) Centrifugar e proceder como no item 1.

6. Alergenos de uma mistura de epitélidos de animais domésticos

Desengordurar a matéria prima (epitélio de cão e de gato) com éter etílico em funil de Büchner e proceder como no item 1.

7. Alergenos de uma mistura de tabaco e de fumo

Desengordurar a matéria prima reduzida a pó e proceder como no item 1.

Lisboa, 31 de Janeiro de 1994

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

António L. D. Silva

17

REIVINDICAÇÕES

1. Composição terapêutica de uso nasal caracterizada pelo facto de conter extractos inaláveis e antigénios bacterianos das vias respiratórias superiores em uma concentração de 0,005 mcg a 50.000 mcg/ml, cloridrato de benzalcónio a 1:10.000 e cloreto de sódio 0,9 % q.b./1 ml.
2. Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de poeira doméstica.
3. Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser uma mistura de vários fungos do ar: *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *A. glaucus*, *A. clavatum*, *Penicillium crysogenes*, *P. camemberti*, *P. expansum*, *P. claviform*, *Rhizopus nigricans*, *Mucor mucedo*, *Cladosporium herbarium*, *Candida albicans*, *Candida tropicallis*, *Alternaria tenuis*, *Sacharomyces cerevisiae*, *Polularia pululans*, *Fusarium acuminatum*.
4. Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser uma mistura de ácaros e de excreções desses parasitas (Dermato-

fagoides farinae, D. pteronissimus, Suidasiae puntifica, Blomia tropicallis, Cheyletus malacensis, Tyrophagus e excreções dos mesmos).

5.- Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de lã de carneiro.

6.- Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de epitélios de animais domésticos: gato e cão.

7.- Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de pólen de gramíneas, árvores e arbustos.

8.- Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de os antigénios bacterianos serem lisados de bactérias das vias respiratórias superiores. (Neisseria catarhalis, Klebsiella pneumoniae, Hemophilus influenza, H. hemolyticus, Streptococcus pneumoniae, S. salivarius, S. hemoliticus, Staphylococcus aureus).

9.- Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de fumo.

117

10. Composição terapêutica de uso nasal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o extracto ser de tabaco.

Lisboa, 31 de Janeiro de 1994

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

António L. D. Silva

R E S U M O

**"COMPOSIÇÃO TERAPEÚTICA DE USO NASAL CONTENDO PRODUTOS
INALÁVEIS E UM LISADO DE ANTIGÉNIOS BACTERIANOS"**

A presente invenção refere-se a uma nova composição terapêutica de uso nasal composta por produtos inaláveis e por um lisado de antigénios bacterianos das vias respiratórias superiores: extracto de poeira doméstica; e extracto de uma mistura de ácaros e de excreções desses parasitas; e extracto de uma mistura de fungos do ar; extracto de lã de carneiro e de epitélios de animais domésticos; extracto de pólen de gramíneas, arbustos e árvores; extracto de fumo e de tabaco; e lisado de bactérias das vias respiratórias na concentração de 0,005 mcg a 50.000 mcg/ml; cloridrato de benzalcónio 1:10.000 e cloreto de sódio 0,9 % q.s./lml. Esta composição terapêutica de uso nasal está indicada no tratamento hipossensibilizante das manifestações alérgicas: rinites alérgicas sazonais, sinusites alérgicas, faringites de rejeição, asma alérgica e asma bacteriana, conjuntivites, bem como na área de otorrinolaringologia.

Lisboa, 7 de Junho de 1994

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

António L. Delgado

17

crianças. É estável à temperatura ambiente e apresentada em frascos lacrados. Esta composição terapêutica de uso nasal está indicada no tratamento hipossensibilizante das manifestações alérgicas: rinites alérgicas sazonais, sinusites alérgicas, faringites de rejeição, asma alérgica e asma bacteriana, conjuntivites, bem como na área de otorrinolaringologia. A hipossensibilização com a composição terapêutica de uso nasal de acordo com a presente invenção é feita por nebulizações intranasais. Recomenda-se a nebulização intranasal de 0,1 ml da citada "Composição" em cada narina, pela manhã e à noite. Inicia-se o tratamento com a 1ª. série, passando em seguida à aplicação das 2ª. e 3ª. séries e da série de manutenção.

Lisboa, 31 de Janeiro de 1994

António 10 De 7