



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101990900137491
Data Deposito	30/08/1990
Data Pubblicazione	01/03/1992

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA AD EFFETTO CICATRIZZANTE.

48244A90

SIB 88571

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA AD EFFETTO
CICATRIZZANTE".

della ditta italiana IDI FARMACEUTICI S.p.A.
con sede in POMEZIA

La presente invenzione riguarda una
composizione farmaceutica ad effetto cicatrizzante
che comprende come agente attivo una quantità
terapeuticamente efficace di catalasi e un veicolo
farmaceuticamente compatibile sotto forma di gel.

Stato della tecnica

Il problema del ripristino della integrità
cutanea a seguito dei più vari traumatismi è uno
tra quelli con cui qualsiasi medico deve
frequentemente confrontarsi. Nonostante spesso si
tratti di traumatismi di facile soluzione esiste la
possibilità che insorgano complicazioni legate alla
sede della ferita, al soggetto in questione, alla
eventuale possibile sovrainfezione e alla
difficoltà di cicatrizzazione.

Tra i tanti rimedi contro detti traumatismi è

già noto allo stato della tecnica l'impiego di sostanze atte a promuovere e a facilitare la cicatrizzazione della ferita che ha provocato l'interruzione della integrità cutanea, mediante stimolazione della proliferazione del collagene.

Tra quelle note dallo stato della tecnica va citata in modo particolare la catalasi, enzima presente in tutte le cellule biologiche, che catalizza la decomposizione del perossido di idrogeno in ossigeno ed acqua secondo il seguente schema:



Il meccanismo di azione della catalasi è sostanzialmente legato all'ossigeno che si sviluppa e che svolge una duplice funzione: da un lato giungendo ai tessuti lesi, stimola il loro metabolismo e la vascolarizzazione locale migliorando il trofismo e facilitando la cicatrizzazione, d'altro lato, l'azione dell'ossigeno si esplica non permettendo la sopravvivenza dei batteri anaerobi, bloccandone cioè le loro funzioni vitali. A questo gruppo appartengono i batteri della specie Propioni-

bacterium, già presenti sulla pelle, normale ed altre specie, che possono subentrare nella cute lesa, le quali oltretutto presentano una notevole difficoltà di eradicazione con i comuni trattamenti antibiotici.

Nonostante che l'impiego della catalasi come agente cicatrizzante fosse noto dallo stato della tecnica diversi inconvenienti si frapponevano alla sua utilizzazione su scala industriale. Il principale fra tutti è la labilità della catalasi e la sua difficile maneggevolezza. Nello stato della tecnica è descritta una formulazione in polvere ritenuta la più valida per impedire o ritardare la degradazione della catalasi: questa formulazione veniva erogata da un contenitore in bomboletta spray il quale svolgeva anche la funzione di impedire il contatto con l'aria responsabile della inattivazione dell'enzima.

Tuttavia è stato riscontrato che anche questa formulazione incontra problemi di natura applicativa.

Tra essi i principali sono:

- 1) la difficoltà di usare gas nebulizzanti ottenuti da miscele di diclorodifluorometano e tetrafluorodicloroetano per le ripercussioni sulla

fascia di ozono;

2) L'ostruzione del sistema di erogazione provocata dalle particelle in polvere;

3) la viva sensazione di freddo provocata dal gas propellente una volta spruzzato sulla ferita, tanto più spiacevole perchè in una zona sede di infiammazione;

4) la difficoltà di una stima quantitativa reale della dose erogata;

5) la formazione di una crosta conseguente all'applicazione di un preparato in polvere che impermeabilizza al trattamento gli strati sottostanti della ferita, e che annulla o, in buona misura riduce, gli effetti positivi della sostanza applicata.

E' stato ora sorprendentemente trovato che l'impiego di una formulazione a base di catalasi veicolata in gel consente di superare gli inconvenienti noti dallo stato della tecnica.

Oggetto dell'invenzione

Forma pertanto oggetto della presente invenzione una composizione farmaceutica ad effetto cicatrizzante comprendente come agente attivo una quantità terapeuticamente efficace di catalasi

assieme ad un veicolo farmaceuticamente compatibile caratterizzata dal fatto che detto veicolo è presente sotto forma di gel.

La somministrazione per via di gel acquoso, come preparazione topica, della catalasi presenta alcuni vantaggi tra i quali si possono citare i seguenti:

1) essendo molto ricco di acqua il gel permette la veicolazione di sostanze idrosolubili e, a causa della lenta evaporazione del contenuto idrico, fa sì che le lesioni cutanee si riassorbano lentamente senza eccessiva disidratazione dell'epidermide;

2) grazie alla presenza di un polimero che trattiene l'acqua, l'evaporazione è molto lenta, per cui viene garantita e mantenuta nel tempo una buona distribuzione principio attivo/eccipienti/cute;

3) la formulazione è estremamente stabile, elemento questo di grande importanza per una sostanza delicata come la catalasi,

L'aggiunta alla formulazione contenente catalasi veicolata su gel di un antibiotico a largo spettro, quale la gentamicina, ha consentito inoltre di migliorare la cinetica della

cicatrizzazione accoppiando all'effetto cicatrizzante della catalasi il potere di sterilizzazione proprio della gentamicina che è battericida verso la maggior parte dei germi Gram positivi e Gram negativi.

Per la scarsa stabilità all'aria della catalasi è importante minimizzare o annullare del tutto il contatto ossigeno - catalasi che porterebbe ad una ossidazione e, quindi, all'inattivazione dell'enzima. A tale scopo si è mostrato particolarmente vantaggioso l'impiego di tubetti denominati commercialmente Precitubs (prodotti dalla ditta Tubopak di Tortona), che sono tubetti in polietilene che montano una pompa Valois con erogazione e senza richiamo di aria. Un vantaggio dell'impiego dei tubetti è quello di rendere possibile una erogazione quantitativamente nota del prodotto consumato. Tuttavia l'impiego dei tubetti sopra indicati non deve esser considerato limitativo nell'ambito della presente invenzione, in quanto la composizione potrà essere applicata anche per mezzo di erogatori -dosatori noti dallo stato della tecnica.

Dal punto di vista applicativo inoltre la formulazione in gel è molto utile perchè:

- disperde molto bene il principio attivo;
- evita fatti macerativi, occlusivi, eccessivamente disidratanti con formazione di croste, che impediscono la cicatrizzazione dei tessuti lesi e alterano il regolare trofismo delle zone perilesionali;
- assorbe, per il contenuto in polimeri, gli essudati, contribuendo alla pulizia delle ferite;
- la formulazione con gentamicina, che è un battericida nei confronti della maggior parte dei germi Gram positivi e Gram negativi, permette di sterilizzare a fondo e rapidamente le ferite infette esplicando il proprio effetto benefico soprattutto là dove vi sono segni clinici e microbiologici evidenti di presenza batterica patogena.

Dal punto di vista terapeutico il prodotto è indicato nelle ulcere, ferite ed ustioni per agevolare il processo di detersione (specialità con antibiotico) e di cicatrizzazione delle lesioni (specialità senza antibiotico); a tutto ciò si unisce costantemente l'azione anti-anaerobica propria della catalasi una nota sostanza ossidante.

Formulazioni particolarmente preferite della composizione farmaceutica ad effetto cicatrizzante

secondo la presente invenzione sono le seguenti:

Formulazione cicatrizzante

catalasi	0,2 - 0,3% in peso
----------	--------------------

con riferimento al

peso totale della

composizione

glicole propilenico	4 - 6%
---------------------	--------

paraossibenzoato di propile	0,02 - 0,03%
-----------------------------	--------------

paraossibenzoato di metile	0,02 - 0,03%
----------------------------	--------------

sale sodico dell'acido acrilico

e acrilammide copolimero	0,4 - 0,6%
--------------------------	------------

acqua distillata	93 - 95%
------------------	----------

Formulazione detergente con antibiotico

Catalasi	0,2 - 0,3%
----------	------------

gentamicina	0,1 - 0,2%
-------------	------------

glicole propilenico	4 - 6%
---------------------	--------

paraossibenzoato di metile	0,02 - 0,03%
----------------------------	--------------

paraossibenzoato di propile	0,2 - 0,03%
-----------------------------	-------------

sale sodico dell'acido

acrilico e acrilammide

copolimero	0,5 - 1,5%
------------	------------

acqua	93 - 95%.
-------	-----------

Per quanto riguarda i prodotti di partenza si preferisce impiegare catalasi equina a 2.850.000 UI/g; ma anche altri tipi di catalasi potranno essere vantaggiosamente impiegati; gli addensanti per la formazione di gel, la gentamicina e gli altri veicolanti sono prodotti ampiamente conosciuti nello stato della tecnica.

In appresso si riportano due esempi particolarmente preferiti di composizioni secondo la presente invenzione, riferite a 100 g di gel.

Esempio 1

PRINCIPIO ATTIVO

Catalasi equina 2.850.000 U.I./g.

(lab.Zanoni - Mi.)	U.I.800.000
--------------------	-------------

ECCIPIENTI

Glicole propilenico

(Romana Chimici - Anagni - FR)	g. 5,000
--------------------------------	----------

para-ossibenzoato di propile

(Fumagalli - Roma)	g.0,025
--------------------	---------

para-ossibenzoato di metile

(Fumagalli - Roma)	g.0,025
--------------------	---------

sale sodico dell'acido acrilico

e acrilammide copolimero

(HOECHST -It Roma)	g.0,500
--------------------	---------

acqua distillata	q.b.a.g. 100
------------------	--------------

Esempio 2

PRINCIPI ATTIVI

catalasi equina 2.850.000 U.I./g

(Lab. Zanoni - Mi) U.I.800.000

gentamicina solfato (CEM -MI) g.0,166

ECCIPIENTI

glicole propilenico (Romana

Chimici - Anagni - Fr) g.5,000

p-ossibenzoato di propile

(Fumagalli - Roma) g.0,025

p-ossibenzoato di metile

(Fumagalli - Roma) g.0,025

sale sodico dell'acido acrilico

e acrilammide copolimero (Hoechst

It Roma) g. 1,000

acqua distillata q.b.a. g.100

Esempio di produzione di una composizione
farmaceutica secondo la presente invenzione.

La prima fase consiste nella pesatura di una
quantità esatta di acqua distillata sterile che
servirà a portare il volume finale a 100 ml. Poi si
preparano le due soluzioni in appresso descritte.

1. Glicolpropilenico g. 5.000

para-ossibenzoato di metile g.0,025

para-ossibenzoato di propile	g. 0,025
2. Catalasi equina 2.850.000	
U.I./g	U.I. 800.000
acqua distillata sterile	g. 10
gentamicina solfato (per il caso della specialità con antibiotico)	g. 0,166

le soluzioni vengono aggiunte l'una dopo l'altra all'acqua, rendendo poi omogenea la miscela mediante agitazione; a questo punto si aggiunge sotto forte agitazione la polvere:

Sale sodico dell'acido acrilico e
acrilammide copolimero g. 1,00
continuando l'agitazione fino a completa
dispersione e a prodotto omogeneo.

Il gel viene lasciato quindi sotto vuoto fino a che tutta l'aria è stata tolta dal prodotto e confezionato negli erogatori dosatori per la sua applicazione.

RIVENDICAZIONI

(1.) Composizione farmaceutica ad effetto
cicatrizante comprendente come agente attivo una
quantità terapeuticamente efficace di catalasi

para-ossibenzoato di propile	g. 0,025
2. Catalasi equina 2.850.000	
U.I./g	U.I. 800.000
acqua distillata sterile	g. 10
gentamicina solfato (per il caso della specialità con antibiotico)	g. 0,166

le soluzioni vengono aggiunte l'una dopo l'altra all'acqua, rendendo poi omogenea la miscela mediante agitazione; a questo punto si aggiunge sotto forte agitazione la polvere:

Sale sodico dell'acido acrilico e
acrilammide copolimero g. 1,00
continuando l'agitazione fino a completa
dispersione e a prodotto omogeneo.

Il gel viene lasciato quindi sotto vuoto fino a che tutta l'aria è stata tolta dal prodotto e confezionato negli erogatori dosatori per la sua applicazione.

RIVENDICAZIONI

(1.) Composizione farmaceutica ad effetto
cicatrizante comprendente come agente attivo una
quantità terapeuticamente efficace di catalasi

assieme ad un veicolo farmaceuticamente compatibile caratterizzata dal fatto che detto veicolo è presente sotto forma di gel.

(2.) Composizione secondo la rivendicazione 1, comprendente inoltre l'antibiotico gentamicina o suoi sali farmaceuticamente tollerabili.

(3.) Composizione secondo la rivendicazione 1, comprendente:

catalasi	0,2 - 0,3%
glicole propilenico	4 - 6%
paraossibenzoato di metile	0,02 - 0,03%
paraossibenzoato di propile	0,02 - 0,03%
sale sodico dell'acido acrilico e acrilammide copolimero	0,4 - 0,6%
acqua	93 - 95%

tutte le percentuali essendo riferite al peso totale della composizione.

(4.) Composizione secondo la rivendicazione 2, comprendente:

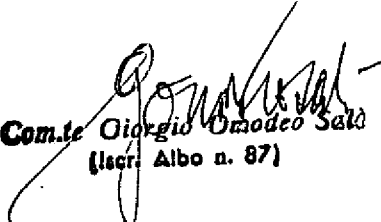
catalasi	0,2 - 0,3%
gentamicina solfato	0,1 - 0,2%
glicole propilenico	4 - 6%
paraossibenzoato di propile	0,02 - 0,03%
paraossibenzoato di	

metile	0,02 - 0,03%
sale sodico dell'acido acrilico e acrilamide copolimero	0,5 - 1,5%
acqua	93 - 95 %

tutte le percentuali essendo riferite al peso totale della composizione.

(5.) Composizione farmaceutica quale rivendicata nelle rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzata dal fatto che la catalasi impiegata è catalasi equina.

p.p. IDI FARMACEUTICI S.p.a.


Com.te Giorgio Omodeo Salò
(iscr. Albo n. 87)

