



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

226451

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 19 10 82

(21) PV 7390-82

(51) Int. Cl.³

A 61 K 39/395

(40) Zverejnené 29 07 83

(45) Vydané 15 11 85

(75)

Autor vynálezu

BULÍK JOZEF ing. CSc., PREŠOV,
PEKŤE STANISLAV, ŠARIŠSKÉ MICHAĽANY,
POZEMKA MILAN ing., SABINOV

(54) Spôsob prípravy gamaglobulínového roztoku s definovaným obsahom histamínu

1

Vynález sa týka spôsobu prípravy gamaglobulínu s definovaným obsahom histamínu (skrátene Histaglobulínu), pri ktorom vzhľad po rozpustení u konečného výrobku sa zlepšuje snížením koncentrácie chloridu sodného v priebehu lyofilizácie u injekčného roztoku.

V súčasnom období pripravovaný Histaglobulín je lyofilizovaná gamaglobulínová frakcia ľudskej plazmy s prímiesou histamínu. Výrobok sa pripravuje zo 16 % injekčného roztoku ľudskeho gamaglobulínu a je určený na potlačenie ťažkostí pred začatím vlastného špecifického alergologického liečenia alebo ako dlhodobá terapia v prípadoch, kde sa nepodari zistiť príčinu ochorenia ako napr.: astma bronchiale, migréna, alergické rinitídy, žihľavka a ďalšie. (ČAP J. Refrát na VIII. celoštátnom zjazde všeobecných sekcií J. E. P. Ružomberok /1961/, JAROŠ F.: Farmako-terapeutické správy, 3 /1975/, HODEK B.: Asthma bronchiale, Avicenum /1975/).

Histaglobulín vyrábaný v ČSSR po lyofilizácii a opätovnom rozpustení čo do vzhľadu je nehomogénny a veľmi často javí opalescenciu. Uvedená skutočnosť nasvedčuje tomu, že gamaglobulín obsiahnutý vo výrobku v priebehu technologického postupu sa čiastočne mení. Z tohto dôvodu zahraniční výrobcovia gamaglobulín určený na prípravu Histaglobulínu stabilizujú tiosíranom sodným (Nastavlenije po primeneniji suchoho Histaglobulina, Ministerstvo zdravotníctva ZSSR, Nastavlenije za upotreba Chistaglobulin, Lékarska akademía BĽR; Instrukciuny de utilizare Histaminoglobulina, Ministerstvo zdravotníctva RĽR).

V ČSSR k stabilizácii gamaglobulínu používaného na prípravu Histaglobulínu s úspechom bol použitý ľudský albumín (Čs. AO č. 221 172 Stabilizácia roztoku ľudskeho gamaglobulínu o nízkej koncentrácii bielkovín).

V súčasnom období technológia prípravy Histaglobulínu spočíva v tom, že 16 % injekčný roztok gamaglobulínu sa nariedi z 0,45 až 0,50 % roztokom chloridu sodného na 3 % bielkovín a pH sa upraví 5 % kyselinou citrónovou na hodnotu 5,75 až 5,80. Potom sa k roztoku gamaglobulínu za stálého miešania pridá 2 % bentonitu a zmes sa nechá stať 1 hodinu. Vytvorený gél sa odstredí centrifugáciou a supernatant sa filtruje cez čeriacu vložku. Po úprave pH na hodnotu 6,8 až 6,9 nasleduje filtrácia cez sterilizujúce vložky a získaný gamaglobulín sa nariedi izotonickým roztokom chloridu sodného na 0,5 až 0,7 % roztok bielkovín. Takto pripravený roztok gamaglobulínu sa mieša so sterilným izotonickým roztokom chloridu sodného obsahujúcim histamín tak, aby výsledná koncentrácia histamínu bola 0,05 až 0,10 $\mu\text{g/ml}$. Po dokonalej homogenizácii sa prípravok rozplňuje, namrazuje a lyofilizuje.

Podstata nového spôsobu prípravy Histaglobulínu spočíva v tom, že 14,5 až 17,5 %-ný roztok ľudského gamaglobulínu sa nariedi apyrogénou vodou na 0,2 až 5,5 hmotnostných % bielkovín, upraví sa pH roztoku gamaglobulínu na hodnotu 6,4 až 7,4 a pridá sa sterilný roztok histamínu tak, aby výsledná koncentrácia histamínu vo výrobku bola 0,05 až 0,10 $\mu\text{g/ml}$. Získaný roztok sa namrazuje a potom lyofilizuje pri koncentrácii 0,01 až 0,05 hmotnostných % chloridu sodného. Pred aplikáciou lyofilizovaný výrobok sa rozpúšťa v 0,7 až 0,9 % roztoku chloridu sodného.

Prednosťou uvedeného spôsobu prípravy Histaglobulínu oproti doteraz používanému je to, že sa podstatne zlepšuje vzhľad výrobku po rozpustení, jeho homogenita a zvyšuje sa výťažnosť.

Ďalej sa uvádzajú dva príklady prípravy Histaglobulínu novým spôsobom:

Pr í k l a d 1

100 ml 16 % injekčného roztoku ľudského gamaglobulínu sa nariedi pridaním 2 900 ml apyrogénnej vody na 0,53 % bielkovín. pH zriedeného roztoku gamaglobulínu sa upraví na hodnotu 6,9 a zmieša sa so sterilným roztokom histamínu tak, aby výsledná koncentrácia histamínu vo výrobku bola 0,08 $\mu\text{g/ml}$. Takto pripravený roztok Histaglobulínu sa rozplňuje do penicilínových fľaštičiek po 2 ml, namrazuje a lyofilizuje sa. Lyofilizovaný výrobok sa rozpúšťa v 2 ml 0,85 % roztoku chloridu sodného.

Pr í k l a d 2

100 ml 15% injekčného roztoku ľudského gamaglobulínu sa nariedi pridaním 2 900 ml apyrogénnej vody na 0,50 % bielkovín. pH zriedeného roztoku gamaglobulínu sa upraví na hodnotu 6,8 a zmieša sa so sterilným roztokom histamínu tak, aby výsledná koncentrácia histamínu vo výrobku bola 0,09 $\mu\text{g/ml}$. Takto pripravený roztok Histaglobulínu sa rozplňuje do penicilínových fľaštičiek po 2 ml, namrazuje a lyofilizuje sa. Lyofilizovaný výrobok sa rozpúšťa v 2 ml 0,85 % roztoku chloridu sodného.

Hodnotenie vzhľadu:

V tabuľke č. 1 sú uvedené hodnoty relatívneho zákalu v % priepustnosti oproti destilovanej vode merané Pulfrichovým fotometrom (filter č. 3, citlivosť 2) a rozptýl hodnot relatívneho zákalu u výrobku pripravovaného stávajúcou a navrhovanou technológiou.

Tabuľka č. 1

Druhý výrobku	Priemer hodnôt relatívneho zákalu v %	Rozptýl hodnôt relatívneho zákalu v %
Destilovaná voda	100	0
Výrobok pripravený stávajúcou technológiou	69	42
Výrobok pripravený navrhovanou technológiou	95,5	5,5

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy gamaglobulínového roztoku s definovaným obsahom histamínu vyznačujúci sa tým, že 14,5 až 17,5% roztok ľudského gamaglobulínu sa nariedi apyrogénou vodou na 0,2 až 5,5 hmotnostných % bielkovín, upraví sa pH roztoku gamaglobulínu na hodnotu 6,4 až 7,4, pridá sa sterilný roztok histamínu tak, aby výsledná koncentrácia histamínu vo výrobku bola 0,05 až 0,10 µg/ml a získaný injekčný roztok sa namrazuje, potom lyofilisuje pri koncentrácii chloridu sodného 0,01 až 0,05 hmotnostných %.