



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203552

(11)

(B1)

[22] Přihlášeno 04 05 79

[21] [PV 3056-79]

[40] Zveřejněno 30 04 80

[45] Vydáno 15 06 83

[51] Int. Cl.³

A 61 K 39/35

A 61 K 39/36

[75]
Autor vynálezu

BĚHOUNKOVÁ LIDIA MUDr. CSc., STODOLA JIŘÍ dr. PhMr.,
TROCHOVÁ KATEŘINA MUDr., PRAHA
a ZAVÁZAL VLADIMÍR doc. MUDr. CSc., PLZEŇ

[54] Kapalný desenzibilizační alergenový přípravek

1

Vynález se týká kapalných desenzibilizačních alergenových přípravků, získávaných extrakcí alergenů.

Atopická alergie (tzv. alergie I. typu) je podkladem celé skupiny alergických onemocnění. Charakteristickým znakem je dispoziční faktor, který spolu s nefyziologickou změnou a škodlivými vlivy životního prostředí a senzibilizačními antigeny vysvětluje stálý vzrůst počtu alergiků, především u nejmladší generace. Potřeba účinné léčby s jednoduchou aplikací stále více stoupá. Perorální aplikace desenzibilizačních alergenů je vhodná zejména pro dětské alergie.

Na rozdíl od dospělých je u dětí enterální antigenová bariéra lehce propustná pro relativně velké molekuly antigenu, například pyly, kvasinky, bakterie apod., které se proto dostávají do lymfatického systému a vedou k žádané imunologické stimulaci.

Vynález se týká způsobu výroby desenzibilizačních alergenů, používaných k léčbě v kapkové léčivé formě pro děti a mládež do 18 let, s léčebným výsledkem stejným, někdy i lepším než traumatizující injekční formy.

Dosud se ve světě používají různé, ad hoc připravované nestandardní nestabilní roztoky, ba dokonce jen surový pyl nebo prach

2

s éterem, medem apod., kde není možné přesné dávkování ani specifická alergenů.

Z uvedeného vyplývá, že je třeba pro dětskou praxi zavést ve společensky významném měřítku a potřebném množství standardní, stabilní a účinný alergen pro aplikaci per os.

Uvedené nedostatky odstraňuje vynález kapalného desenzibilizačního přípravku získaného extrakcí alergenů, jehož podstata spočívá v tom, že extrakt alespoň jednoho alergenů je upraven do perorální aplikační formy přísadou alespoň jedné netoxické látky ze skupiny, zahrnující sorbitol, aldopen-tózy a aldohexózy, jako stabilizátoru.

Kapalný desenzibilizační alergenový přípravek podle vynálezu může obsahovat korigens chuti, popřípadě vůně, například ovocný sirup, popřípadě vonnou silici rostlinného původu. Výhodným korigenciem chuti je malinový sirup, výhodným korigenciem vůně je silice máty peprné nebo lihový roztok mentholu. Zmíněná korigencia může přidávat buď přímo výrobce přípravku, nebo až spotřebitel (pacient) podle vlastní chuti.

Příklad 1

7,5 g smíšeného pylu z rostlin:

Agrostis alba (Psineček bílý),
 Alopecurus pratensis (Psárka luční),
 Anthoxanthus odoratum (Tomka vonná),
 Apera spica ventis (Chundelka metlice),
 Arrhenatherum elatius (Ovsík vyvýšený),
 Avenastrum pratense (Ovsík luční),
 Dactylis glomerata (Srha říznačka),
 Festuca rubra (Kostřava červená),
 Holcus lanatus (Medyněk vlnatý),
 Lolium sp. (Jílek),
 Phleum pratense (Bojíněk luční),
 Poa pratensis (Lipnice luční),
 Secale cereale (Žito seté),
 Plantago lanceolata (Jitrocel kopinatý)

se extrahuje ve 100 ml roztoku tohoto složení:

chlorid sodný	5 g
kyselý uhličitán sodný	2,75 g
etanol 95 %	20,0 g
methylparaben	0,67 g
propylparaben	0,33 g
destilovaná voda	do 100 ml

Hodnota při roztoku se upraví na pH 8,2 až 8,4 probubláním roztoku CO₂. Extrahuje se po dobu 48 až 72 hodin při teplotě +2 až +10 °C, a to tak, že se směs vždy po 2 hodinách stání 2 hodiny třepe.

První dávka extrakčního činidla je 40 až 50 ml, další 2 až 3 dávky po 25 nebo 20 ml. Po centrifugaci a filtraci se jednotlivé extrakty spojí, stabilizují, například přísadou neionogenního smáčedla o koncentraci 1 : 20 000, a to 1 ml na 1000 ml stabilizovaného roztoku a hodnota pH se upraví na 6,4 až 7,4. Získaný roztok se sterilizuje filtrací přes bakteriologický filtr o velikosti pórů 0,22 µm, například filtr obchodního názvu Milipore.

Sterilní roztok alergenu se ředí 10% sterilním vodným roztokem sorbitolu s přidávkou 5 % malinového sirupu a 0,1 % 10% roztoku mentholu v 60% lihu, po předchozím stanovení obsahu proteinového dusíku (PN).

Pro definování mezinárodní jednotky platí vztah:

1 PNU = 0,00001 mg PN v 1 ml roztoku.

Příklad 2

40 g bytového prachu, tj. prachu odebraného alespoň ze 40 bytů alergiků a smíšeného, biologicky aktivního, dodaného alergologickými středisky, sbíraného a proséváního na síte číslo VII podle Čs. lékopisu ČsL 3 (délka strany oka 0,08 mm), se extrahuje ve 100 ml roztoku tohoto složení:

chlorid sodný	5,0 g
primární fosforečnan sodný	0,36 g
sekundární fosforečnan sodný	1,43 g
ethanol 95%	20,0 g
methylparaben	0,67 g
propylparaben	0,33 g

destilovaná voda podle celkového objemu ad 100 ml.

Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8 až 7,1 1 N roztokem NaOH nebo 1 N roztokem HCl.

Extrahuje se po dobu 48 až 72 hodin při teplotě +2 až +10 °C, a to tak, že se směs vždy po 2 hodinách stání 2 hodiny třepe. První dávka extrakčního činidla je 40 až 50 ml, další 2 až 3 dávky po 25 nebo 20 ml. Po centrifugaci a filtraci se jednotlivé extrakty spojí, stabilizují, například přísadou neionogenního smáčedla o koncentraci 1 : 20 000 — v poměru 1 ml na 1000 ml roztoku a hodnota pH se upraví na 6,4 až 7,4. Získaný roztok alergenu se ředí 15% sterilním roztokem sorbitolu ve vodě s přísadou 10 % malinového sirupu a 0,1 % lihového roztoku mentholu (10 g mentholu v 90 g 60% ethanolu) po předchozím stanovení obsahu proteinového dusíku (PN) v 1 ml na žádaný obsah mezinárodních jednotek (PNU).

Příklad 3

Kombinace sterilních roztoků alergenů podle individuálních předpisů lékaře-alergologa (např. bytový prach + pyly, plísňe + pyly, bakteriální alergeny + bytový prach + roztoči apod.).

Může být použita směs extraktů, uvedeňých v příkladech 1 a 2 v poměru určeném lékařem.

Příklad 4

Postupuje se jako v příkladech 1 nebo 2, avšak s tím rozdílem, že místo sorbitolu se používá ribózy v 10% vodném roztoku.

Příklad 5

Postupuje se jako v příkladech 1 nebo 2, avšak s tím rozdílem, že místo sorbitolu se používá 15% vodného roztoku glukózy.

Příklad 6

Postupuje se jako v příkladech 1 nebo 2, avšak s tím rozdílem, že místo sorbitolu se používá 10% vodného roztoku mannózy.

Jednotlivá ředění (podle příkladů 1 až 6) se plní po 10 ml do lahviček s kapacitním uzavěrem, který lze sterilizovat.

Vynález umožňuje perorální léčbu, která plně nahradí dosud používanou injekční léčbu.

Vynálezem se odstraňuje injekční léčba, dosud v dětské alergologické praxi běžně používaná, při dosažení téhož nebo i vyššího účinku léčby.

Výrobní postup roztoků alergenů pro kap-

kovou aplikační formu, popsaný podrobněji v příkladech, je jednoduchý, není náročný na výrobní zařízení, ani na materiál a obsluhu, a umožní reprodukovatelnou přípravu alergenu, stabilního a účinného. Postup extrakce i ředění vhodným vehikulem pomáhají mycelizaci vysokomolekulárních lá-

tek a brání alkalické hydrolyze molekul alergenu. Tímto způsobem je možno vyrábět různé druhy alergenů v roztocích (pylové, prachové, bakteriální nebo jejich kombinace) podle požadavku lékaře-alergologa a podle potřeby léčby vyplývající ze specifické reaktivity pacienta.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kapalný desenzibilizační alergenový přípravek získaný extrakcí alergenů, vyznačující se tím, že extrakt alespoň jednoho alergenu je upraven do perorální aplikační formy přísadou alespoň jedné netoxické látky ze skupiny, zahrnující sorbitol, aldopen-tózy a aldohexózy, jako stabilizátoru.

2. Kapalný desenzibilizační alergenový přípravek podle bodu 1 nebo 2 vyznačující se tím, že obsahuje korigens chuti, popřípadě vůně, například ovocný sirup, popřípadě vonnou silici rostlinného původu.