

ČESKOSLOVENSKÁ  
SOCIALISTICKÁ  
REPUBLIKA  
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

238046

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 16 01 84  
/21/ PV 00310-84

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 39/35

(40) Zveřejněno 14 03 85

(45) Vydáno 15 10 87

(75)

Autor vynálezu

BĚHOUNKOVÁ LIDIA MUDr. CSc., STODOLA JIŘÍ dr. PhMr., PRAHA

(54) Perorální kapalný alergenový přípravek

Perorální kapalný alergenový přípravek,  
obsahující alergenový extrakt s přísadou  
glycerolu jako stabilizátoru, který může  
být popřípadě kombinován s některým dalším  
o sobě známým stabilizátorem, například  
sorbitolem, aldopentóсами nebo aldohexósa-  
mi.

Vynález se týká perorálního kapalného alergenového přípravku, získaného extrakcí jednoho nebo více alergenů, upravených do perorální aplikační formy přísadou stabilizátoru.

Atopická alergie /tzv. alergie I. typu/ je podkladem celé skupiny alergických onemocnění. Charakteristickým znakem je dispoziční faktor, který spolu s nefysiologickou změnou a škodlivými vlivy životního prostředí a stabilizačními antigeny vysvětluje stálý vzrůst počtu alergenů, především u nejmladší generace.

Potřeba účinné látky a léčby s jednoduchou aplikací stále více stoupá. Perorální aplikace desensibilizačních alergenů je vhodná zejména pro dětské alergiky. Na rozdíl od dospělých je u dětí enterální antigenová bariéra lehce prostupná pro relativně velké molekuly antigenu, například pylu, kvasinky, bakterie a podobně, které se proto dostávají do lymfatického systému a vedou k žádané imunologické stimulaci.

V čl. autorském osvědčení č. 203552 byl popsán kapalný alergenový přípravek upravený do perorální aplikační formy přísadou alespoň jednoho stabilizátoru ze skupiny zahrnující sorbitol, aldopentósy a aldohexósy.

Přípravek podle AO 203552 se v praxi dosud stále osvědčuje zejména u zvláště citlivých dětí. Jeho nevýhodou je však relativní nákladnost stabilizátorů uvedené skupiny látek, zejména sorbitolu, proto se autoři přítomného vynálezu zabývali zkoumáním možností upotřebení jiných stabilizátorů, které by byly méně nákladné a běžně dostupné.

Takovým vhodným stabilizátorem se ukázal glycerol, u kterého přichází také jako výhodná vlastnost jeho sladká chuť, která je zejména dětskými pacienty velmi dobře snášena. Dlouho-trvajícími zkušenostmi bylo také prokázáno, že glycerol je neškodný i pro zcela malé děti do 1 roku věku.

Předmětem vynálezu je tedy perorální kapalný alergenový přípravek získaný extrakcí alergenů upravených do perorální aplikační formy přísadou stabilizátoru, jehož podstatou je, že jako stabilizátor obsahuje glycerol, v množství od 5 %, výhodně 50 %.

Přípravek podle vynálezu může samozřejmě obsahovat glycerol také v kombinaci s jiným stabilizátorem, zejména se stabilizátorem známým z AO 203552, tedy například sorbitolem, aldopentosami a aldohexosami.

Pro praktické výrobní účely je účelné, aby přípravek podle vynálezu obsahoval i přísadu korigentia chuti, popřípadě vůně a přísadu 0,1 až 4 % konzervační látky alimentárně neškodné. Takovou látkou je zejména některý paraben /například metylparaben a propylparaben, nebo jejich směs/. Účelem přísady konzervačních látek je dosažení ochrany přípravku podle vynálezu proti znehodnocení mikroorganismy, zejména bakteriemi a plísněmi. Konzervační látka musí být ovšem volena tak, aby byla prosta nepříjemné chuti a pachu a aby byla nedráždivá zejména pro dětské pacienty.

Podle potřeby je možno přípravek vyrábět i v takové formě, že korigentia chuti a vůně přidává buď již výrobní podnik, nebo spotřebitel podle vlastní chuti. Vynález bude v dalším výkladu objasněn na příkladech provedení, v nichž jsou udány některé vhodné receptury, aniž by se tím ovšem vyčerpávaly možnosti dalších kombinací v rámci definice předmětu vynálezu a aniž by se tím omezoval rozsah právní ochrany vynálezu.

#### P ř í k l a d 1

7,5 g smíšeného pylu z rostlin:  
Agrostis alba /Pšineček bílý/  
Alopecurus pratensis /Pšárka luční/  
Anthoxanthum odoratum /Tomka vonná/

*Apera spica venti* /Chundelka metlice/  
*Arrhenatherum elatius* /Ovsík vyvýšený/  
*Avena strum pratense* /Ovsíř luční/  
*Dactylis glomerata* /Srha říznačka/  
*Festuca rubra* /Kostřava červená/  
*Holcus lanatus* /Medyněk vlnatý/  
*Lolium sp.* /Jílek/  
*Phleum pratense* /Bojínek 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   |
| fenol                  | 4,0 g    |
| destilovaná voda do    | 1 000 ml |

Hodnota pH roztoku se upraví na pH 8,2 až 8,4 probubláním roztoku  $\text{CO}_2$ . 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 100 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  $\mu\text{m}$ , například filtr obchodního názvu Millipore.

Sterilní roztok alergenu se ředí glycerolem v poměru 1 : 1, po předchozím stanovení obsahu proteinového dusíku /PN/ v roztoku alergenu a naředění na příslušnou koncentraci extrakční tekutinou s parabenem.

Pro definování mezinárodní jednotky platí vztah:

1 PNU = 0,00001 v 1 ml roztoku.

## P ř í k l a d 2

40 g bytového prachu, tj. prachu odebraného alespoň ze 40 bytů alergiků a smíšeného, biologicky aktivního, dodaného alergologickými středisky, sbíraného a prosívaného na síť číslo VII podle ČsL 3 se extrahuje ve 100 ml roztoku tohoto složení:

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| chlorid sodný                 | 5 g       |
| primární fosforečnan draselný | 0,36 g    |
| sekundární fosforečnan sodný  | 1,43 g    |
| fenol                         | 0,4 g     |
| destilovaná voda              | do 100 ml |

Extrahuje se po dobu 48 až 72 hodin při teplotě +2 až +10 °C, a to tak, že se směs vždy po 2 hodinách protřepává. První dávka extrakční tekutiny je 40 až 50 ml, další 2 až 3 dávky po 25 nebo 20 ml.

Po extrakci se upraví pH na 6,4 až 7,4. Po sterilní filtraci uvedené v předchozím příkladu, sterilně se obohatí prachový alergen přísadou 1% alergenu ze směsi roztočů a 1% směsi alergenů z plísní (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Botrytis*, *Cladosporium*). Získaný alergen z obohatěného prachu směsí roztočů a plísní se ředí extrakční tekutinou, kde fenol je nahrazen parabenem /0,67 g metylparabenu a 0,33 g propylparabenu na 1 000 ml/ na příslušné ředění podle stanoveného obsahu proteinového dusíku /mezinárodní jednotka PNU/ a ředí se v poměru 1 : 1 směsí glycerolu a sorbitolu 40%.

## P ř í k l a d 3

Postupuje se jako v příkladech 1 nebo 2, avšak s tím rozdílem, že místo směsi glycerolu a sorbitolu s parabeny se používá směs glycerolu, glukosy a ribósy s příměsí 1% salicylanu sodného.

## P ř í k l a d 4

Postupuje se jako v příkladu 1 nebo 2, avšak s tím rozdílem, že se použije směs glycerolu a manósy s přísadou 1% směsi metylparabenu a propylparabenu.

## P ř í k l a d 5

Použije se kombinace sterilních roztoků alergenů podle individuálních předpisů lékaře - alergologa například alergenu z domácího prachu, pylu, plísní a pylů + bakteriální alergenů, prachový alergen + roztoči a podobně. Může být použita směs alergenů uvedených v příkladech 1 a 2 v poměru určeném lékařem.

## P ř í k l a d 6

Postupuje se jako v příkladech 1 nebo 2 a získané alergeny se ředí extrakční tekutinou, kde fenol je nahrazen směsí metylparabenu a propylparabenu v žádané koncentraci v poměru 1 : 1 s glycerinem a přidá se jako korigens chuti malinový sirup 20 g na 100 ml směsi.

## P Ř E D M Ě T V Ý N Ā L E Z U

1. Perorální kapalný alergenový přípravek získaný extrakcí alergenů upravených do perorální aplikační formy přísadou stabilizátoru, vyznačující se tím, že obsahuje jako stabilizátor glycerol v množství od 5 %, s výhodou 50 %.

2. Perorální kapalný alergenový přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje glycerol v kombinaci s jiným stabilizátorem, například sorbitolem.

3. Perorální kapalný alergenový přípravek podle některého z bodů 1 nebo 2, vyznačující se přísadou korigentia chuti popřípadě vůně a alimentárně neškodné konzervační látky, například některého parabenu nebo jejich směsi od 0,1 do 4 %.