(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
211 950 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00628
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
2003287 1987. 04. 08. IT

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0 286 011 országkódja: EP
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1988. 03. 31.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.[6]
A 61 K 38/00
A 61 K 35/42

(72) Feltalálók:
Robertson, Bengt, Stockholm (SE)
Curstedt, Tore, Stockholm (SE)

(73) Szabadalmas:
Chiesi Farmaceutici S.p.a., Parma (IT)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Természetes, tüdőbeli felületaktív anyag, eljárás előállítására és azt tartalmazó gyógyszerkészítmény**

Az átmeneti oltalom az 6–8. igénypontokra vonatkozik.

HU 211 950 A9

A leírás terjedelme: 6 oldal

A találmány alacsony toxicitású, optimális felületi jellemzőkkel rendelkező, állati eredetű, pulmonális felületaktív anyag (PS) előállítására vonatkozik. A találmány szerinti eljárással előállítható felületaktív anyagot fel lehet használni a gyermekkori légzési nehézségek tünetcsoportjának (Infant Respiratory Distress Syndrome, röviden IRDS), a felnőtt kori légzési nehézségek tünetcsoportjának (Adult Respiratory Distress Syndrome, röviden ARDS), valamint a hialinhártya betegségének (Hyaline Membrane Disease, röviden HMD) a megelőzésére és a gyógykezelésére.

A normális tüdőműködés függ egy különleges anyagnak, a pulmonális felületaktív anyagnak a jelenlététől. Ennek az anyagnak az a feladata, hogy a felületi feszültség csökkentésével stabilizálja a léghólyagokat, különösen a kilégzési fázisban.

A pulmonális felületaktív anyag jelenlétének különösen a születés pillanatában van nagy jelentősége.

A PS hiány kulcsszerepet játszik az IRDS kialakulásában. Ez a betegség a koraszülöttek 10–15%-át érinti. Ezek a gyerekek nagy oxigénkoncentrációjú levegő nagy nyomással való befúvatását igénylik. Az IRDS halálozási rátája 25% körül van, és a túlélők közül is sok gyermeknél marad vissza valamilyen idült, tüdőbeli szövődmény – amely főleg a hosszantartó mesterséges légcserének tulajdonítható –, és másodlagosan fellépnek idegműködési zavarok is, amelyek arra vezethetők vissza, hogy az agy oxigénhiány miatt károsodott.

A pulmonális felületaktív anyag hiánya jelentős szerepet játszik az ARDS kialakulásában is. Ez a kórkép – amelynél a halálozási arányszám 40–70% – kialakulhat például több sérülés elszenvedésekor, punkció esetén vagy hasnyálmirigy-gyulladás fennállása alatt.

Ezeknek a betegségeknek a gyógykezelése során hasznosnak bizonyult a hiányzó felületaktív anyag alkalmazása fenntartó dózisok formájában.

A szakterületen ismert pulmonális felületaktív anyagok három főcsoportba sorolhatók:

1. MESTERSÉGES PULMONÁLIS FELÜLETAKTÍV ANYAGOK

Néhány szabadalmi leírásban [2 900 300. sz. német szabadalmi leírás (Klitzing LV), 58 222 022. sz. japán szabadalmi leírás (Teijin KK), 110 498. sz. európai szabadalmi leírás, 4 312 860. sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (University of California), 3 229 179. sz. német szabadalmi leírás (Natterman A und Cie GmbH) és 61 065 821. sz. japán szabadalmi leírás (Tokyo Tanabe KK)] ismertettek már olyan eljárásokat, amelyekkel – adott esetben például cukrokhoz, aminosavakhoz, alkoholokhoz vagy zsírsavakhoz kapcsolt – dipalmitoil-foszfo-kolinból vagy különböző koncentrációjú és arányú foszfolipid-elegyekből kiindulva lehet előállítani mesterséges felületaktív anyagokat.

A mesterséges felületaktív anyagok azonban klinikai-farmakológiai szinten nem bizonyultak nagyon hatásosaknak.

2. HUMÁN PULMONÁLIS FELÜLETAKTÍV ANYAGOK

A magzatvízből nyerhetők ki extrahálással.

Annak ellenére, hogy hatásosak, a gyakorlatban nem bizonyultak nagyon használhatóknak, mivel egyrészt magas a fehérjetartalmuk – erre a kezelt személy érzékeny lehet –, másrészt nehéz őket nagy mennyiségben előállítani, minthogy egyetlen dózis elkészítéséhez három, a terhesség utolsó szakaszában levő nőtől kell magzatvizet venni. Ennél a megoldásnál nagy a vírusszennyeződési kockázat is, és ennek a következménye akár olyan súlyos betegségek átvitele is lehet, mint az AIDS.

3. TERMÉSZETES PULMONÁLIS FELÜLETAKTÍV ANYAGOK

Ezeket a felületaktív anyagokat – amelyeknek hatásossága összemérhető a humán felületaktív anyagokéval – emlősök tüdejéből nyerik ki extrakció útján. Ennél a megoldásnál nagy előnyt jelent az eljárás egyszerűsége és az előállított anyag kisebb fehérjetartalma.

Állati szervekből extrahálás útján már eddig is állítottak elő természetes eredetű pulmonális felületaktív anyagokat. Így például a 3 021 006. sz. német közrebocsátási iratban, az 58 045 299. sz. japán közrebocsátási iratban, valamint a 119 056. sz. európai közrebocsátási iratban (Tokyo Tanabe KK) egy elég bonyolult módszert ismertetnek, amelynek keretében egy több centrifugálásból (850 × g–20 000 × g), liofilizálásból és különböző extrahálásokból álló műveletsorozat eredményeként olyan természetes pulmonális felületaktív anyagokat kapnak, amelyek a 75–95,5%-ban jelenlevő foszfolipidek és a 0,5–5%-ban jelenlevő fehérjék mellett farmakológiai szempontból hatástalan komponensekként 0,1–2%-ban szénhidrátokat, 0,3–14%-ban semleges lipideket és 0–8%-ban különböző koleszterineket is tartalmaznak.

A 145 005. sz. európai közrebocsátási irat (VEB Arzneimittel Dresden) szerint előállított felületaktív anyag is tartalmaz – sőt még az előzőnél is nagyobb, 5–40%-os arányban – biológiai szempontból hatástalan, apoláris lipidfrakciót, ugyanakkor a fiziológiai szempontból legfontosabb komponensekből, a foszfolipidekből csak 40–70%-ot foglal magában.

Végül megemlítjük, hogy az 55 041. sz. európai, az 58 183 620. sz. japán, az 58 183 621. sz. japán és az 58 164 513. sz. japán közrebocsátási iratokban ismertetett természetes, mesterséges vagy félig természetes (azaz szintetikus foszfolipidekkel adalékolt) felületaktív anyagok teljes mértékben fehérjementesítettek. A legújabb vizsgálatok eredményei mégis arra utalnak, hogy a fehérjék jelenléte funkcionális szempontból nagyon fontos.

A bejelentő néhány évvel ezelőtt kezdett, hosszadalmas és mélyreható kutatások eredményeként állította elő a találmány tárgyát képező pulmonális felületaktív anyagot, amelynek a kiegyensúlyozott farmakológiai hatás eléréséhez optimális az összetétele.

A bejelentő ennek a felületaktív anyagnak az előállítására kidolgozott egy eljárást is, amelynek alkalmazásával állatok tüdejéből néhány művelettel ki lehet nyerni a kívánt frakciót.

A találmány tehát egyrészt olyan, állati eredetű pulmonális felületaktív anyagra vonatkozik, amely

a) az eddig ismert készítményekkel összehasonlítva a legnagyobb koncentrációban – 99%-ban – tartalmaz poláris lipideket, mindenekelőtt foszfolipideket;

b) teljesen mentes mind felületaktivitással nem rendelkező komponensektől – így szabad szénhidrátoktól, koleszterintől, triglicerídektől és koleszterin-észterektől – [Suzuki Y.: J. Lipid Res., 23. 62–69 (1982)], mind más, farmakológiai szempontból hatástalan, semleges lipidektől [Nohara K.: Eur. J. Dis., 69. 321–335 (1986)]; és

c) legfeljebb 1–1,5%-nál kisebb mennyiségben tartalmaz egy olyan fehérjekomponenst, amelybe rendkívül nagy arányban épültek be hidrofób aminosavak: a proteinrészt kizárólag 3–4 K (kilodalton) molekulatömegű hidrofób fehérjék alkotják, amelyek lényeges szerepet játszanak a foszfolipideknek a levegő/folyadék határfelületen való abszorbeálódásában.

A találmány másrészt olyan eljárásra vonatkozik, amelynek alkalmazása esetén a már említett tulajdonságokkal rendelkező felületaktív anyagot egyszerű műveletekkel lehet reprodukálhatóan és ipari méretekben gazdaságosan előállítani.

Állatokból származó triturált tüdőket fiziológiás oldatban mosunk. Ezután szűrés, majd 1000–5000 g-nek megfelelő fordulatszámmal végrehajtott centrifugálás következik. A centrifugálási idő a fordulatszámtól függően 1–3 óra.

Ezután a felületaktív anyagot valamilyen szerves oldószerrel – célszerűen metil-alkohol és kloroform 1 : 2 arányú elegyével – extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd bepároljuk. Az így kapott nyers lipidfrakcióból szerves oldószerrel – célszerűen 1,2-diklór-etán és diklór-metán 1 : 4 arányú elegyével – kinyerjük a lipidet. Ezt követően a foszfolipidekből álló poláris lipidkomponenst gélkromatográfiás módszerrel elválasztjuk a triglicerídekből, koleszterinből és koleszterin-észterekből felépülő apoláris lipidtől.

A klinikai felhasználásra szánt foszfolipid-frakciót ultraszűréssel sterilizáljuk és legfeljebb –20 °C-on tároljuk. Úgy is eljárhatunk, hogy a foszfolipid-frakciót liofilizáljuk, majd a liofilizált terméket –20 °C-on tároljuk.

A találmány tárgyát képező felületaktív anyag előállítását részletesen a következő példákkal ismertetjük.

1. példa

Egy keverőberendezésben sertéstüdőket triturálunk, és a kapott szövetfragmentumokat fiziológiás oldatban mossuk. Az elegyet szűrjük, majd a sejtfragmentumok eltávolítása érdekében 1000 × g-nek megfelelő fordulatszámmal 20 °C-on 15 percen át előcentrifugáljuk. A felülúszó folyadékot ezután 300 × g-nek megfelelő fordulatszámmal 4 °C-on 2 órán át centrifugáljuk.

A nyers (szilárd) felületaktív anyagot eltávolítjuk és 2 : 1 arányú kloroform/metil-alkohol eleggyel (v/v) extraháljuk. Szűrés és vizes mosás után a szerves fázist bepároljuk. Bepárlási maradékként kapjuk meg a nyers lipidextraktumot, amelyből 20 ml mennyiségű, 1,2-diklór-etánt és metil-alkoholt 1 : 4 térfogatarányban tartalmazó eleggyel 1–1,5 g mennyiségű extraktumok formájában nyerjük ki a lipidfrakciót, amelyet LIPIDEX–5000^{R} oszlopon (4×21,5 cm; Packard Instruments Co.) fordított fázisú kromatografálással különítünk el 60–90 ml/h térfogatsebességgel áramoltatott eluálószerrel, amely 1,2-diklór-etán és metil-alkohol 1 : 4 térfogatarányú elegye. Az első frakció (0–270 ml) csak foszfolipideket tartalmaz. A második frakcióban (270–405 ml) néhány foszfolipid és más poláris lipidek találhatók. Az apoláris lipideket – a triglicerídeket, a koleszterint és a koleszterin-észtereket – az oszlop visszatartja.

Az 1. frakciót fel lehet használni úgy, ahogy az oszlopról lejött.

A második frakcióban levő foszfolipideket a következő módon lehet kinyerni. A második frakciót ugyanazon az oszlopon ismételten kromatografáljuk, és az így kapott első frakciót (0–270 ml) egyesítjük az előző kromatografálás során kapott első frakcióval. Az egyesített frakciókat 40 °C alatti hőmérsékleten szárítjuk, majd feloldjuk kloroform és metil-alkohol 98 : 2 térfogatarányú elegyében. Az oldatot szűréssel sterilizáljuk (előszűrés: 0,45 μm, szűrés: 0,2 μm) és fagyasztóberendezésben tároljuk –20 °C-on.

2. példa

Az 1. példában ismertetett módszerrel előállított foszfolipid-frakciót hagyjuk felengedni (mindig steril körülmények között), majd szárítottuk és fiziológiás oldatban megfelelő frekvenciájú – vagyis 45–50 kilohertzes –, 50 W energiájú ultrahanggal ismét szuszpendáljuk. Ez elég kritikus lépés az aktív anyag előállítási folyamatában, minthogy egyes esetekben kísérletileg igazolást nyert, hogy a hangfrekvencia már kismértékű változása is jelentős mértékben befolyásolhatja a biológiai aktivitást, noha a termék kémiai és fizikai-kémiai tulajdonságai változatlanok maradnak.

Az így kapott szuszpenziót szétosztottuk üvegcsékbe, hogy majd gyógykezelésre használjuk fel milliliterenként 80 mg foszfolipidet tartalmazó sóoldat formájában.

Az 1. és a 2. példában ismertetett módszerrel egy kifejlődött sertés tüdejéből mintegy 200 mg pumonális felületaktív anyagot lehet elkülöníteni, vagyis körülbelül olyan mennyiséget, amelyet az IRDS gyógykezelésére használt készítmény egy dózisa tartalmaz. Nagyobb dózisok szükségesek az ARDS gyógykezeléséhez.

Minden egyes szakaszosan előállított termékadagra vonatkozóan meghatároztuk a foszfolipidek koncentrációját és összetételét, valamint a többi komponens mennyiségét. A fehérjetartalmat az aminosavak elemzése alapján határoztuk meg.

Az I. táblázatban megadjuk egy olyan foszfolipid-frakció összetételét, amely frakciót az 1. példában ismertetett módon állítottunk elő.

I. táblázat

Az előállított felületaktív anyagok foszfolipid-frakciójának összetétele. Az egyes értékeket hat termékadagra vonatkozó adatok átlagolásával adjuk meg, és minden átlagérték mellett feltüntetjük a ± standard devianciát is.

Foszfolipidek	Mól %
Foszfatidil-kolin	75,1±3,3
Foszfatidil-etanol-amin	7,5±2,7
Foszfatidil-szerin	1,2±1,1
Foszfatidil-inozit	7,2±1,7
Foszfatidil-glicerin	3,5±1,3
Lizofoszfatidil-kolin	0,7±0,5
Szfingomielin	4,7±1,7

A leírás további részében – az egyszerűség kedvéért – a foszfolipid-frakcióra csak a gyógyászati termék lényeges és főtömegét kitevő komponensének megadásával hivatkozunk.

Az egyes, szakaszosan előállított termékadagok felületi tulajdonságait ugyancsak 37 °C-on határoztuk meg buborékoltatásos módszerrel (Surfactometer International, Toronto, Kanada) [Enhorning, G.: J. Appl. Physiol., *43*, 198–203 (1977)].

A készítmény 10 mg/ml koncentráció esetén mutat 5 mM/m-nél kisebb felületi feszültségi minimumot 5 perces buborékoltatás alatt, 50%-os felületi kompresszió mellett.

A készítmény sterilitását bakteriológiai vizsgálattal igazoltuk.

Ennek a készítménynek a hatásosságát állatokon vizsgáltuk. Megismételt tüdőmosást alkalmaztunk mind az idő előtt világra jött nyulakban spontán módon kialakult IRDS, mind a tengerimalacokban kiváltott ARDS esetében.

Állatokon végzett kísérletek

Ezekhez a kísérletekhez – amelyeket a Lachmann, B. és munkatársai által ismertetett módon [Pediatr. Res., *15*, 833–838 (1981)] hajtottunk végre – olyan, a terhesség 27. napján császármetszéssel világra segített nyulakat használtunk fel, amelyeknek a légcsövét közvetlenül megszületésük után átmetszettük és kanülöztük.

Ezek közül a nyulak közül tizenegyet kanülön keresztül kezeltünk a találmány szerinti eljárással előállított pulmonális felületaktív anyaggal, ugyanakkor 15 másik nyúl – ezek alkották a kontrollcsoportot – nem kapott semmilyen kezelést.

Az összes állatot – a kezelteket és a kontrollcsoportba tartozókat egyaránt – párhuzamosan rácsatlakoztattunk egy lélegeztető készülékre, és 100%-os oxigén percenként 40 ütemben való bevezetésével állandó nyomáson mesterséges levegőcserét valósítottunk meg, és az állatokat meghatározott rend szerint változó töltőnyomás hatásának tettük ki. A tüdőket tulajdonképpen kitágítottuk 3434 Pa nyomáson végzett 1 perces levegőcserével.

A nyomást ezután különböző időpontokban fokozatosan 1472 Pa-ra csökkentettük, majd végül 5 perc alatt ismét növeltük 2453 Pa-ra. Öt percenként mértük a ki- és belélegzett levegő térfogatát. Az eredményeket a II. táblázat tartalmazza.

II. táblázat

Felületaktív anyaggal kezelt 11 állatra és 15 kontrollállatra vonatkozóan kapott átlagértékek. A ki- és belégzési térfogatokat (TV) olyan koraszülött nyulaknál mértük, amelyeknél 30 perces levegőcserét valósítottunk meg meghatározott rend szerint változó P_I töltőnyomáson.

Idő (min)	P_I (Pa)	TV (kezelt) (ml/kg)	TV (kontroll) (ml/kg)
5	2453	34,5	2,2
10	2453	34,0	2,0
15	2453	34,5	2,2
20	1962	25,0	1,3
25	1472	8,1	1,0
30	2453	40,0	3,0

Figyelemre méltó növekedés figyelhető meg a ki- és belélegzett térfogatokban, ha összehasonlítjuk a kezelt és a kontrollállatokat.

Hematoxilinnel és eozinal megfestett, paraffinos tüdőmetszetek mikroszkópos szövettani vizsgálatával kimutattuk, hogy a kezelt csoportba tartozó állatok esetében jelentős mértékben nőtt a léghólyagokat tartalmazó kamra térfogata.

Hasonló eredményeket kaptunk, amikor a találmány tárgyát képező felületaktív anyagot olyan tengerimalacokba juttattuk, amelyeknél légzési elégtelenséget idéztünk elő Berggren, P. és munkatársai módszerével [Acta Anesthesiol. Scand., 30. 321–328 (1986)].

A III. táblázat adataiból kitűnik, hogy a kezelt állatok esetében a gázcsere gyorsabban normalizálódik, mint a kontrollállatoknál.

III. táblázat

Ismételt tüdőmosással kiváltott légzési elégtelenségben szenvedő, kifejlődött tengerimalacok véréből származó gázok (átlagos értékek). A kísérletet 41 kifejlődött tengerimalacon hajtottuk végre, amelyeknek a tüdejét ismételten kimostuk langyos – 37 °C-os – közönséges nátrium-klorid-oldattal. A legalacsonyabb paO_2-értékeket (átlagosan 5,6 kPa-t) mutató állatokat használtunk fel a felületaktívanyag-pótlás hatásának kiértékeléséhez, míg a többi állatot (átlagos paO_2-értékük 8,1 kPa) nem kezeltük, hanem kontrollként használtuk.

Idő	Kezelt állatok		Kontrollállatok	
(min)	paO_2 (kPa)	$paCO_2$ (kPa)	paO_2 (kPa)	$paCO_2$ (kPa)
0*	7,5	8,2	8,0	6,8
15	47	5,9	9,0	7,0

Idő	Kezelt állatok		Kontrollállatok	
(min)	paO_2 (kPa)	$paCO_2$ (kPa)	paO_2 (kPa)	$paCO_2$ (kPa)
30	48	5,5	10,0	7,2
45*	50	5,3	10,1	7,0
60	55	5,0	10,3	6,9

* A kezelt állatoknál alkalmazott PS-dózis becsepegtetésének időpontja.

Klinikai vizsgálatok

Klinikai vizsgálatokat beteg hialinhártyájú, koraszülött csecsemők speciális gondozására létrehozott központokban hajtottuk végre. A vizsgált csecsemők nagymértékű légzési elégtelenségben szenvedtek, és az acidózis mellett látható jeleit mutatták annak is, hogy vérükben túl kevés oxigén és túl sok szén-dioxid van.

Az eredményeket egy ellenőrzött vizsgálat során kaptuk, amelybe 10 újszülött csecsemőt vontunk be. A csecsemők közül ötöt a találmány szerinti felületaktív anyaggal kezeltünk, a többi öt csecsemő pedig a későbbiekben ismertetésre kerülő, hagyományos gyógykezelésben részesült.

A kezelés időpontjában a beteg csecsemőket lekapcsoltuk a lélegeztető készülékről és légcsövükbe 2,5 ml/kg dózisban befecskendeztük a felületaktív anyagot. (Ez a dózis 200 mg/kg foszfolipiddel egyenértékű.)

A kezelés után a csecsemők légcseréjét kézi működtetéssel oldottuk meg: 40–60 működtetés/perc frekvenciával a korábban alkalmazott gázt vezettük be buborékok formájában.

A beteg csecsemőket ezután a már ismertetett módon ismét csatlakoztattuk a lélegeztető készülékhez, majd különböző változtatásokra került sor a klinikai körülmények között tapasztalt reagálástól és a vérben levő gázok összetételének változásától függően.

A kontrollcsoportba tartozó csecsemőket is lekapcsoltuk a lélegeztető készülékről, és 2 percen át kézzel lélegeztettük őket, mégpedig ugyanolyan körülmények között, mint a felületaktív anyaggal kezelt csecsemőket.

A kezelés hatásosságát a légzőtevékenységre jellemző különböző mutatószámok változásával dokumentáltuk.

Elsősorban azt emeljük ki, hogy mintegy 5 percen belül a paO_2-értékek (vagyis az artériabeli oxigén parciális nyomását mutató értékek) olyan gyorsan és olyan mértékben növekedtek, hogy a pa/AO_2-arány (vagyis az artériában levő és a léghólyagokban levő oxigén koncentrációinak megfelelő parciális oxigénnyomások aránya) a 15. percben átlagban háromszorosa (30,6) volt a kiindulási értéknek (10,4) ($p<0,001$). Az első és a második óra közötti időtartamban bekövetkezett kismértékű csökkenés után a hányados értéke körülbelül a kiindulási érték kétszeresének megfelelő értéken stabilizálódott.

Ezzel szemben a kontrollcsoportnál a pa/AO_2-arány nem mutatott semmiféle számottevő eltérést az eredeti 7,62-es középértéktől.

A pulmonális radiológiai mérések eredményei is azt bizonyították, hogy javult a kezelt betegek állapota, mert csökkent a parenchimális folyadékvisszatartás és az apró hörgők kitágulása.

A kontrollcsoportba tartozó csecsemők esetében ezzel szemben a radiológiai mérések eredményeiben nem mutatkoztak jelentős változások a megfigyelés első 48–72 órájában.

Fontosnak érezzük végül azt is megemlíteni, hogy a találmány szerinti pulmonális felületaktív anyaggal kezeltek esetében jelentős mértékben csökkent a kezelési idő mind a túlnyomásos mesterséges lélegeztetés, mind az oxigénes gyógykezelés során.

Ez lehetővé tette mind a nagyon költséges intenzív gyógykezelés időtartamának, mind a behatolással járó kezelésekkel kapcsolatos kockázatoknak a mérséklését. Számos szerző azon a véleményen van, hogy az IRDS-sel kapcsolatos tüdőkárosodás a lélegeztetéses gyógykezelésnek is tulajdonítható, mégpedig azért, mert a beteg tüdeje hosszú időn keresztül van kitéve a nagy koncentrációban jelenlevő oxigén hatásának.

Azt is meg kell említeni, hogy a túlélő betegek esetében nem tapasztaltunk semmi olyat, ami nyilvánvalóan utalt volna immunológiai szövődményekre. Ez a tény igazolja a találmány szerinti felületaktív anyag antigénképességét.

A felületaktív anyagok szervezetbe való bevitelének – azaz az exogén felületaktív anyagoknak – ezért jelentős szerepük van a nehéz légzéssel kapcsolatos tünetcsoportoknak mind a megelőzésében, mind a gyógykezelésében.

A gyógykezelések alkalmával különösen jó eredményeket értünk el olyan módon, hogy fiziológiás oldattal készített, 80 mg/ml koncentrációjú foszfolipidszuszpenziókat csepegtettünk be 2,5 ml/kg dózisban, amely 1 kg testtömegre vonatkoztatva mintegy 200 mg foszfolipiddel egyenértékű.

A kezeléseket rendszerint úgy hajtottuk végre, hogy a szuszpenziót közvetlenül a légcsőbe csepegtettük. Köd formájában is lehet alkalmazni a szuszpenziókat.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Állati eredetű, pulmonális felületaktív anyag, amely egy poláris lipidfrakcióból és egy fehérjefrakcióból áll, *azzal jellemezve*, hogy a poláris lipidfrakció mennyisége legalább 98,5 m%-ot tesz ki, és a koleszterintől, valamint szénhidrátoktól gyakorlatilag mentes poláris lipidfrakció legalább 95%-ban foszfolipid-elegyet tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti pulmonális felületaktív anyag, *azzal jellemezve*, hogy a foszfolipid-frakció legalább 70–75 m%-a olyan foszfatidil-kolin, amely legalább 40–45 m% dipalmitoil-foszfatidil-kolint tartalmaz.

3. Az 1. igénypont szerinti pulmonális felületaktív anyag, *azzal jellemezve*, hogy olyan fehérjekomponenst tartalmaz, amely kizárólag kis molekulatömegű – 3–14 kilodaltonos – proteinekből áll.

4. Eljárás az 1–3. igénypontok szerinti pulmonális felületaktív anyag előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) triturált és sóoldattal mosott állati tüdőkből a felületaktív anyagot „in toto" elválasztjuk egymást követően alkalmazott szűrési, centrifugálási, valamint – metanol és kloroform 1 : 2 arányú elegyével végzett – extrahálási műveletekkel;

b) az oldószer elpárologtatásával kinyerjük a nyers lipidfrakciót; és

c) végül a főleg foszfolipidekből álló poláris lipidkomponenst gélkromatográfiás módszerrel elválasztjuk az apoláris komponenstől.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a nyers lipidextraktum elválasztását LIPIDEX–5000^R oszlopon végrehajtott, fordított fázisú kromatografálással hajtjuk végre olyan módon, hogy eluálószerként 1,2-diklór-etán és metanol 1 : 4 térfogatarányú elegyét alkalmazzuk.

6. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként az 1–3. igénypontok szerinti pulmonális felületaktív anyagot tartalmazzák és inhalációs vagy légcsövön keresztüli alkalmazás céljára üvegcsékben vannak kiszerelve, *azzal jellemezve*, hogy a felületaktív anyagot szuszpendált állapotban tartalmazzák 50–100 mg foszfolipid/ml koncentrációjú fiziológiás oldat formájában.

7. A 6. igénypontok szerinti gyógyszerkészítmények a gyermekkori nehézlégzési tünetcsoport és a felnőtt kori nehézlégzési tünetcsoport megelőzésére és gyógykezelésére.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmények különböző etiológiájú, súlyos légzési elégtelenségi állapottal járó tüdőbetegségek kezelésére.

Kiadja az Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsekné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST