

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

248954
(11) (B1)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlásené 10 02 83
(21) [PV 921-83]

(40) Zverejnené 14 08 86

(45) Vydané 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 37/04

[75]
Autor vynálezu

STACHÝ ALFRÉD MUDr. CSc., LUČANSKÝ ANTON MUDr. CSc.,
BULÍK JOZEF ing. CSc., BANDA IMRICH ing. CSc., PREŠOV

[54] Zmes imunoglobulínov typu IgG, IgA, IgM a transferínu
pre intravenózne a intraperitoneálne použitie

1

2

Zmes imunoglobulínov IgG, IgA, IgM a transferínu určená pre intravenóznú aplikáciu a intraperitoneálnu aplikáciu pozostáva z koncentrovanej zmesi imunoglobulínov IgG, IgA, IgM v množstve 0,4 až 0,7 g transferínu v množstve 0,1 až 0,4 g, rozpustnej v 100 ml vodného roztoku albumínu o koncentrácii 4,5 až 5,5 % hmotnostných, ktorý sa pripraví etanolovou frakcionáciou, následnou lyofilizáciou a rozpustením v roztoku 0,02 mól acetyl-d,l-tryptofanu a 0,02 mól kaprylanu sodného. Takto získaný roztok sa pasteurizuje pri 60 °C, pH sa upraví roztokom 0,5M hydroxidu sodného na hodnotu 6,4 až 7,4.

Vynález sa týka zmesi imunoglobulínov typu IgG, IgA, IgM, určenej na intravenózne podanie, kde ku zmesi imunoglobulínov pridá sa ľudský albumín za účelom zníženia antikomplementárnej aktivity a transferínu na zvýšenie bakteriostatického účinku v takej koncentrácii, aby percentuálne zastúpenie jednotlivých zložiek zodpovedalo obdobnému zloženiu, ako je v ľudskej plazme.

V súčasnom období podávanie imunoglobulínov intravenóznou cestou naráža na problém nativity imunoglobulínovej molekuly a s ňou spojenou problematikou antikomplementarity. Napriek značnému úsiliu, vynaloženému za posledné obdobie nie je toho času k dispozícii prípravok, ktorý by umožňoval v koncentrovanej forme priviesť intravenóznou formou do organizmu imunoglobulínov IgA a IgM a ktorý by obsahoval transferín za účelom zvýšenia bakteriostatického účinku podávaného prípravku imunoglobulínov a transferínu. Podávanie uvedeného prípravku je aktuálne zvlášť v urgentných situáciách u ťažkých bakteriálnych infekcií, hlavne vyvolaných gramnegatívnymi baktériami, a to v prípadoch, kde terapia antibiotikami a chomoterapeutikami často zlyhá.

Navrhovaný prípravok zmesi imunoglobulínov a transferínu rieši tento problém tým, že obdobným zložením jednotlivých zložiek ako v ľudskej plazme dosahuje sa žiadaný terapeutický efekt.

Práce zahraničných autorov ukazujú, že jediný prípravok obsahujúci vyššiu koncentráciu imunoglobulínov typu IgM je koncentrácia sérových bielkovín o koncentrácii 5 % — Duswald K. H., Müller K., Seifert J., Ring J., Münch. Med. Wschr. 122, 22, 832 — 836, rok 1980.

Význačný bakteriostatický účinok transferínu a jeho miesto v obrane proti gramnegatívnym baktériám popisujú Bauer a spol. 1980, Gofferje a Maintz, 1980 a Kult a spol. 1975 [Bauer H. W., Mellin H. E., Grabs

G. H.: Infusionstherapie 6, 301 — 304, (6), 1980, Gofferje H., Maintz E.: Infusionstherapie 5, 268 — 272, 1978, Kult J., Treutlein E., Dragoun G. P., Heiland: Infusionstherapie 2, 313 — 318, 1975].

Technologické zvládnutie zníženia antikomplementárnej aktivity u bielkovinných roztokov makromolekulárnej povahy je veľmi obtiažne a nie vždy úspešne riešiteľné. Doteraz používané postupy v tejto oblasti boli orientované na gélovú filtráciu pomocou rôznych nosičov, poprípade na prietokovú dialýzu, avšak vysoká cena dovážaných materiálov, prácnosť a energetická náročnosť prietokovej dialýzy viedli nás k inému riešeniu.

Zmes imunoglobulínov IgG, IgA, IgM a transferínu, určená pre intravenóznou a intraperitoneálnu aplikáciu pozostáva podľa vynálezu z koncentrovanej zmesi imunoglobulínov IgG, IgA, IgM v množstve 0,4 až 0,7 gramov a transferínu v množstve 0,1 až 0,4 gramov v 100 ml vodného roztoku ľudského albumínu o koncentrácii 4,5 až 5,5 % hmotnostného, ktorý sa pripraví etanolovou frakciáciou, naslednou lyofilizáciou a rozpustením v roztoku 0,02 mól acetyl-d,l-tryptofanu a 0,02 mól kaprylanu sodného. Takto získaný roztok sa pasteurizuje 10 hodín pri 60 °C, pH sa upraví roztokom 0,5M hydroxidu sodného na hodnotu 6,4 až 7,4.

Získaný bielkovinný roztok sa sterilizuje filtráciou a rozplňuje po 20, 50 a 100 ml.

Príklad prevedenia

0,6 g lyofilizovanej zmesi imunoglobulínov IgG, IgA, IgM a 0,4 g transferínu sa rozpustí v 100 ml vodného roztoku ľudského albumínu o koncentrácii 5 % hmotnostných, po úprave pH na hodnotu $6,5 \pm 0,1$ sa roztok homogenizuje, filtruje cez sterilizačné vložky a rozplňuje po 20, 50 a 100 mililitrov.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Zmes imunoglobulínov typu IgG, IgA, IgM a transferínu pre intravenózne a intraperitoneálne použitie, vyznačujúci sa tým, že pozostáva z 0,4 až 0,7 g koncentrovanej zmesi imunoglobulínov IgG, IgA a IgM a 0,1 až 0,4 g transferínu v 100 ml vodného roztoku ľudského albumínu o koncentrácii 4,5 až 5,5 % hmotnostných, pričom je roz-

tok albumínu stabilizovaný prídavkom 0,02 mól acetyl-d,l-tryptofanu a 0,02 mól kaprylanu sodného a pasteurizovaný pri 60 °C.

2. Zmes podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že pozostáva z 0,26 až 0,52 g IgG, 0,1 až 0,2 gramov IgA, 0,025 až 0,05 g IgM, 0,1 až 0,4 g transferínu a 0,45 až 0,55 g albumínu na 100 ml roztoku.