



276587

MEMORIA DESCRIPTIVA
que se acompaña a la solicitud de una

.....
PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE -
PRODUCCION DE UNA COMPOSICION INYECTABLE DE ANTIGENO DE
POLEN"

.....
a favor de

.....
CARTER PRODUCTS, INC.

domiciliado en 2 Park Avenue, NEW YORK, N. Y. EE. UU.

PRIORIDAD: de la solicitud de patente estadounidense
nº 103.234 del 17 de Abril, 1961

INVENTOR: ERIC L. NELSON, de nacionalidad estadouni-
dense.



276587

El uso de antígenos para inmunizar contra ciertas enfermedades es bien conocido. Los antígenos se usan también para eliminar la sensibilidad de individuos alérgicos. Mediante la administración de antígenos se producen en el organismo anticuerpos que pueden reaccionar específicamente con el antígeno estimulando su producción. Los anticuerpos son eficaces para aumentar la resistencia a los efectos nocivos de agentes infecciosos y para vencer la sensibilidad a varios alérgenos. Los anticuerpos realizan esto formando complejos con el antígeno o agente infeccioso en cuestión; tales complejos son normalmente inoocuos, pero si se forman en ciertas proporciones pueden resultar muy tóxicos. Asociado a la terapia con los antígenos, existe el riesgo de que quien recibe su aplicación pueda reaccionar violentamente ante un antígeno particular debido a un anterior estado hipersensible. Las hipersensibilidades pueden dividirse en muchos tipos diferentes basados en la naturaleza del antígeno incitante, la naturaleza de la respuesta fisiológica y otros factores. La presente invención se relaciona con la reducción de la hipersensibilidad inmediata causada por la interacción de un complejo antígeno-anticuerpo con los tejidos que lo aloja. Tales hipersensibilidades pueden presentar la forma de shock sistemático general o de reacciones locales, dependiendo de cómo se realice el contacto entre el complejo antígeno-anticuerpo y el tejido que lo aloje y de la concentración del complejo antígeno-anticuerpo implicado. Tal hipersensibilidad en las reacciones se conoce por shock anafiláctico o fenómeno de Arthus. Cuando se produce una reacción anafiláctica, el sujeto sensible puede sufrir un shock y, en casos graves, puede ocurrir la muerte. Cuando la reacción entre el complejo antígeno-anticuerpo y el tejido alojador es localizada, la resultante hipersensibilidad puede no ser tan peligrosa como cuando tiene lugar el shock anafiláctico, pero no obstante es molesta. Ejemplos de hipersensibilidades inmediatas locales son el asma, rinitis (fiebre del heno), conjuntivitis y eritema, cuyos

5

10

15

20

25

30



desórdenes son resultado de la reacción de los complejos antígeno-anticuerpo con los tejidos que los alojan, probablemente en la zona más afectada.

Debido al peligro de shock anafiláctico en la administración de antígenos o drogas, especialmente en individuos alérgicos, se ha venido practicando la administración de aquéllos en forma de dosis muy pequeñas y gradualmente crecientes a fin de evitar la posibilidad de introducir en el suero sanguíneo en circulación una dosis demasiado elevada de antígenos capaz de reaccionar con anticuerpos presentes en la sangre. Los complejos antígeno-anticuerpo formados en presencia de un exceso de antígeno causan shock anafiláctico. Por la misma razón, se ha practicado la administración de antígenos subcutánea o intramuscularmente de manera que éstos puedan introducirse lenta y gradualmente en el torrente sanguíneo desde el lugar inyectado en vez de hacerlo rápidamente, como ocurriría si se administrasen intravenosamente.

Aunque la administración de antígenos subcutánea e intramuscularmente ofrece algún control sobre una introducción demasiado rápida de los mismos en el torrente circulatorio, tal control no ha resultado ser adecuado en la administración de inyectables de antígenos acuosos convencionales. Se ha observado que en muchos casos la administración subcutánea o intramuscular de inyectables acuosos de antígenos ha producido shock anafiláctico. Se ha sugerido que en lugar de administrar tales inyectables se empleen emulsiones de antígeno en varios aceites, puesto que así se produce un paso más lento de los antígenos desde el punto inyectado al suero sanguíneo en circulación. Aunque los inyectables de antígenos en emulsiones oleosas sirven para efectuar una aportación más lenta de aquéllos desde el punto inyectado al suero sanguíneo, con relación a los inyectables acuosos, existe sin embargo un inconveniente. Los aceites, en contraste con el agua, constituyen sustancias extrañas en el organismo y pueden producir considerable -



276587

5

irritación. Igualmente, los vehículos de aceites y ceras son tóxicos y pueden ser carcinógenos. También, como en el caso de la administración de inyectables acuosos de antígenos, el uso de inyectables emulsionados no garantiza la protección contra el shock anafiláctico. La razón de esto es que con uno u otro tipo de inyectable, los antígenos son finalmente

10

Seguidamente se expondrán los objetos y ventajas de la invención, en parte, y en parte quedarán evidenciados a lo largo de la descripción o podrán observarse mediante la práctica de la invención, cuyos objetos y ventajas se realizan y consiguen por medio de las operaciones, métodos y composiciones indicados en las adjuntas reivindicaciones.

15

El objeto de esta invención es el de proporcionar nuevas composiciones inyectables de antígenos capaces de ejercer su deseada acción terapéutica al administrarse a seres humanos, pero que no son capaces de favorecer el desarrollo de hipersensibilidad o de producirla.

20

Las composiciones inyectables de la invención son de tal naturaleza que cuando se inyectan en el organismo, los antígenos introducidos en el suero sanguíneo circulatorio contienen medios protectores no irritantes, con lo cual se impide la reacción con los anticuerpos del suero sanguíneo circulatorio, siendo capaces dichos antígenos protegidos de ser recogidos del suero sanguíneo por las células del sistema endotelial reticular (por ejemplo, células del hígado, bazo, pulmones, etc., que poseen propiedades fagocíticas), cuya recogida de antígenos protegidos por dichas células es conveniente, como es sabido, para el subsiguiente desarrollo por el organismo de anticuerpos, que son llevados al suero sanguíneo circulatorio.

25

30

Una forma de composición inyectable de antígenos de acuerdo con la invención y que posee las necesarias características, está repre-

7 1911 1908



276587

5 sentada por las composiciones acuosas inyectables que contienen partículas de antígenos formando una masa esponjosa. Pueden formarse mezclando hemoglobina (lisatos de eritrocitos lavados), antígenos y ácido deoxirribonucleico en concentraciones apropiadas para formar una solución diluida e incubando la solución a 37°C, produciéndose así la formación de partículas esféricas de 1 a 10 micras de diámetro.

10 En la producción de las citadas partículas, la hemoglobina y el ácido deoxirribonucleico reaccionan formando una masa esponjosa en la que quedan atrapados los antígenos. Además de la hemoglobina, otros ejemplos de materiales que contienen proteínas y que son útiles para la formación de partículas de antígenos con las proteínas citoplásmicas, gelatina, caseína, globulina y análogo material proteico. Además del ácido deoxirribonucleico, otros ejemplos de materiales capaces de reaccionar con la hemoglobina y análogo material proteico para formar una masa esponjosa, son el ácido ribonucleico, la timina, el ácido timidílico, el ácido siálico, la glicoproteína, glicósidos, heparina, goma ghati y otros hidratos de carbono, así como una diversidad de polianiones, policationes y polielectrolitos.

15 Cuando se introducen en el suero sanguíneo circulatorio composiciones inyectables de antígenos que contienen partículas de éstos, se ha observado que la masa esponjosa que rodea al antígeno lo protege contra la formación de complejos solubles con los anticuerpos presentes en la sangre. Esto evita el peligro de shock anafiláctico debido a tales complejos de antígenos y anticuerpos. Las partículas de antígenos presentes en el sistema sanguíneo circulatorio poseen el necesario requisito de poder ser recogidas de la sangre en circulación por las células del sistema endotelial reticular. Los antígenos de la masa esponjosa de dichas partículas, al ser recogidos por las células del sistema endotelial reticular, provocan la aparición de elevados niveles de anticuerpos, que son llevados al suero sanguíneo circula-

20

25

30



276587

torio. La presencia de grandes cantidades de anticuerpos sirve para proteger a un individuo contra el shock tras la subsiguiente exposición a los antígenos. Tal individuo se considera liberado de su sensibilidad.

5 El uso de las mencionadas partículas de antígenos ha resultado presentar la ventaja adicional de que la masa esponjosa en que se hallan contenidos los antígenos no es irritante y, contrariamente a los vehículos de emulsiones oleosas, no causa ni favorece el desarrollo de irritaciones.

10 Como al utilizar la composición de esta invención los antígenos presentes en el suero sanguíneo circulatorio no son capaces de formar complejos solubles con los anticuerpos presentes en aquél, no sólo puede administrarse la composición inyectable subcutánea o intramuscularmente, sino también intravenosamente. Esto representa un notable avance en la terapia con antígenos, pues como se ha señalado anteriormente, antes de esta invención los antígenos no podían administrarse intravenosamente debido a la rápida formación en el suero circulatorio de complejos ^{de} antígenos y anticuerpos que tenía por resultado el shock anafilático.

15 Mediante la presente invención, es ahora posible emplear una efectiva terapia con antígenos en sujetos hipersensible sin someterlos al riesgo de shock anafilático. Es muy sorprendente, e inesperado, el que los antígenos puedan administrarse con seguridad a personas hipersensibles en dosis considerables sin causar shock anafilático. Antes del presente descubrimiento, las personas hipersensibles no podían recibir en absoluto ninguna terapia por antígenos o, si se empleaba tal

25 terapia, era necesario administrar los antígenos en dosis muy reducidas, e incluso con tal precaución, existía aún el peligro de shock anafilático.

30 A fin de ilustrar el uso de la composición de esta invención res-



276587

5 pecto a la reducción de la hipersensibilidad anafiláctica en seres hu-
 manos, se hará referencia al uso de antígenos de polen en el tratamien-
 to de la fiebre del heno estacional. Sin embargo, debe tenerse presente
 que los principios del presente método son aplicables a cualquier terapia
 con antígenos.

10 Como es bien sabido, la fiebre estacional del heno es causada prin-
 cipalmente por el polen, por ejemplo el de la alfalfa, centeno y hier-
 ba de rayo o junio, así como de la ambrosía y otras hierbas en el otoño.
 En la inmunización contra la fiebre del heno, el procedimiento conven-
 cional empleado consiste en administrar al paciente antes del comienzo
 de la polimerización una serie de dosis muy reducidas y gradualmente cre-
 cientes de un extracto de polen al que el paciente sea sensible. Las
 inyecciones se aplican de manera que culminen inmediatamente antes del
 comienzo de la polimerización. Con vistas a que se produzcan suficientes
 15 anticuerpos para vencer al antígeno (polen) encerrado durante el verano.

20 Lo que sigue es un ejemplo de la preparación de partículas de polen
 de ambrosia, que pueden administrarse a pacientes afectados de fiebre
 del heno. Tales partículas de antígenos, si se administran por el pro-
 cedimiento convencional de inyección a pacientes hipersensibles al po-
 len ambrosia, producirán una espectacular reducción de la hipersensi-
 bilidad.

Ejemplo 1

ClNa 0,05 M		117,0
Extracto de ambrosia	{ 1 mg proteína/ml)	15,0
	{ 0,2 mg nitrógeno /ml)	
Solución de hemoglobina ^m	(unidad = 0,37)	2,8
Solución DNA (5 mg/ml)		15,0
pH ajustado a 4,8 con ClH 0,1 N		1,0
		<hr/> 150,8

Incubación a 37°C - 18 horas.

^mHumana.

30 Esta composición inyectable de antígeno de polen puede adminis-
 trarse a seres humanos como sigue: una sola inyección intramus-



76587

cular en el brazo o nalga, o subcutánea en el brazo o pierna. La inyección intramuscular debe ser de 1 ml. de suspensión de partícula conteniendo 0,5 mg. de proteína de ambrosía por ml; subcutáneamente, 0,2 ml. conteniendo 0,1 mg. de proteína de ambrosía.

5 La composición inyectada del Ejemplo 1 fue ensayada en seres humanos por medio de una prueba de arañadura. El individuo sometido a esta prueba tuvo una enérgica e inmediata reacción (roncha y extensión de 7 cm. con endurecimiento) a 0,0025 mg de proteína de extracto de ambrosía y no mostró ninguna reacción en absoluto a la misma cantidad de proteína contenida en partículas.

10

Otro ejemplo de una composición inyectable de antígeno de polen es como sigue:

Ejemplo 2

	ClNa 0,05 M	117,0 ml.
15	Extracto de ambrosía (1 mg. proteína/ml) (0,2 mg nitrógeno/ml)	15,0
	Solución de hemoglobina [■] (unidad = 0,37)	2,8
	Solución de heparina (5 mg/ml)	15,0
	pH ajustado a 4,8 con ClH 0,1 N	1,0
		<hr/> 150,8

20 Incubación a 37°C - 18 horas.

[■] De conejo

25

Mediante esta invención, es ahora posible emplear la terapia por antígenos sobre pacientes sensibles sin el riesgo de shock anafiláctico. En consecuencia, son posibles unas mayores dosis de antígenos y para pacientes alérgicos con relación a lo que hasta ahora ha sido posible eliminándose así la necesidad de inyecciones múltiples.

REIVINDICACIONES

30

1.- Procedimiento de producción de una composición inyectable de antígeno de polen capaz de administrarse a seres humanos sensibles sin provocar hipersensibilidad del tipo causado por un complejo de an-



276587

5 tígeno de polen y anticuerpo en seres humanos, cuyo procedimiento se caracteriza por la formación de una solución de antígenos de polen, un material que contenga proteína y un componente ácido capaz de reaccionar con ellas para formar una masa esponjosa, y por la incubación de dicha solución.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el material que contiene proteína es hemoglobina y el componente ácido es ácido deoxirribonucleico.

10 3º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por el hecho de que el antígeno es extracto de ambrosía.

4º.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UNA COMPOSICION INYECTABLE DE ANTIGENO DE POLEN".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria que consta de nueve páginas escritas a máquina.

Madrid, 17 de Abril, 1962

ALFONSO UNGRIA

P.P.

20

25

30