



-6

372245

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>A61</u>
SUBCLASE	<u>B</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: 1. Dr. Otto SCHWARZ
2. Dr. Hans EIBL

RESIDENCIA: 1. Celtesgasse 5, 1190 WIEN, Austria.
2. Gustav Tschermak-Gasse 2, 1180 WIEN
Austria.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE
UN AGENTE PROFILACTICO".

Prioridad: Patente austriaca n.º A 4134/69 del 29-4-69.



1 El invento se refiere a un procedimiento para la obten-
ción de un agente profiláctico valioso en la obstetricia,
para evitar la sensibilización de madres Rh-negativas me-
diante eritrocitos fetales Rh-positivos.

5 La inmunoglobulina humana anti-Rh₀(D) se aplica recién-
tamente en gran escala para precaver la sensibilización de
madres Rh-negativas mediante eritrocitos fetales Rh-positi-
vos, a base de los primeros trabajos de Finn, R; Clarke, C.
A.; Donohoe, W.T.A.; McConnell, R.B.; Sheppard, P.M.; Leha-
10 ne, D.; Kilke, W.: Experimental Studies Brit. med. J. 1:
1486-90, 1961. La acción del preparado estriba en los anti-
cuerpos anti-Rh₀(D) existentes en la inmunoglobulina anti-
Rh₀(D) en una concentración suficiente. Por la Organización
Mundial de Salubridad Pública han sido hechas ya las reco-
15 mendaciones pertinentes en cuanto al contenido en microgra-
mos de anticuerpos anti-D. (Editorial: The Suppression of
Rh Immunization by Passively Administered Human Immunoglo-
bulin (IgG) Anti-D (Anti-Rh₀). Bulletin of World Health Or-
ganization. 36:467-74, 1967.

20 La inmunoglobulina anti-Rh₀(D) puede obtenerse a par-
tir de plasma humano que contenga anti-D, o bien a partir de
suero, mediante fraccionamiento en alcohol o sales neutras.

Los anticuerpos - se trata a este particular de un an-
ticuerpo contra la característica de eritrocitos D(Rh₀) -
25 pertenecen, conforme a la distribución electroforética de
la fracción de la globulina gamma, al suero humano. Las glo-
bulinas gamma pueden seguir siendo subdivididas en la frac-
ción principal IgG (peso molecular: 150.000), y otras frac-
ciones, tales como la IgM (peso molecular: 1.000.000), así
30 como las IgA, IgD e IgE. La inmunoglobulina anti-Rh₀(D) per-



1 pertenece a la fracción inmunolectroforética IgG.

5 Ciertas dificultades que se han presentado en la administración de la inmunoglobulina anti-Rh₀(D), se deben a que el producto tiene tan sólo una estabilidad reducida, de modo que el preparado listo tiene que ser consumido en el transcurso de medio año (compárese Tentative Technical Standards del National Institute of Health del 29 de diciembre de 1967). Existe por consiguiente la aspiración de mejorar la estabilidad de tales productos en solución concentrada, con ayuda de un estabilizador no antígeno para el organismo humano, que esté exento de agentes infecciosos. Otra condición que ha de ser impuesta a un producto valioso de esta clase, estriba en garantizar la seguridad de que el preparado no sea aplicado a pacientes Rh-positivos. Para este fin se ha venido empleando hasta ahora un método serológico de aglutinación con un suero testigo anti-D que, o bien tiene que ser conseguido por separado por el médico tratante, o bien se envasaba junto con la inmunoglobulina anti-Rh₀(D) en envases combinados.

15
20 Es evidente que se puede conseguir una simplificación sustancial en la aplicación y mejorar de manera decisiva la seguridad del preparado, si se consigue llevar a cabo la prueba de la aglutinación con el propio preparado que contiene la inmunoglobulina anti-Rh₀(D), determinando con ello directamente el seguro carácter inofensivo del preparado antes de su aplicación en un paciente.

25
30 Estas metas del invento se consiguen por el hecho de que una solución de inmunoglobulina anti-Rh₀(D) se mezcla con una solución de albúmina humana en una proporción tal, que la cantidad en peso de la inmunoglobulina anti-Rh₀(D)



1 con respecto a la albúmina ascienda a 1 : 2 hasta 1 : 10.

Convenientemente la albúmina humana se emplea en una solución al 15 - 25 %, con preferencia al 20 %.

5 Preferiblemente se utiliza la solución de inmunoglobulina anti-Rh₀(D) en forma de solución al 10 - 18 %, con preferencia al 16 %.

10 El contenido de la mezcla en cuanto a sustancias activas se ajusta convenientemente de tal modo, que la mezcla presente un contenido de por lo menos 100, preferentemente de al menos 250 μ g de inmunoglobulina anti-Rh₀(D) por c.c., determinado conforme al método radioinmunológico según Erna Rochna y N.C. Hughes-Jones, The Use of Purified ¹²⁵I-Labelled Anti- γ -Globulin in the Determination of the Number of D Antigen Sites on Red Cells of Different Phenotypes, Experimental Haematology Research Unit, Wright-Fleming Institute St. Mary's Hospital, Londres.

15 La solución de albumina humana agregada, contiene convenientemente como estabilizador

0,02 moles de acetiltriptofanato y

20 0,02 moles de caprilato sódico,

y se calienta durante 10 horas a 60° C, con el fin de inactivar el virus de la hepatitis homóloga del suero.

25 La aplicación del preparado obtenido de acuerdo con el invento tiene lugar de modo que la inmunoglobulina anti-Rh₀(D) se inyecta a las madres D-negativas a más tardar 72 horas "post partum" o "post abortum" para evitar la sensibilización mediante eritrocitos fetales D-positivos que penetran en la circulación sanguínea de la madre. Para evitar que también a una madre D-positiva le sea inyectada la inmunoglobulina anti-Rh₀(D), con lo que en tal caso podrían ser

30



1 cañados los eritrocitos D-positivos de la madre por la in-
munoglobulina anti-Rh₀(D) inyectada, está indicado el com-
probar junto a la cama del paciente la tolerancia del pre-
parado, inmediatamente antes de inyectar la inmunoglobulina
5 anti-Rh₀(D). Esta comprobación se consigue llevando a cabo
una "prueba cruzada", para lo cual se hace reaccionar una
gota de sangre del paciente con una gota de inmunoglobulina
anti-Rh₀(D) sobre una placa esmerilada. La gota de la inmu-
noglobulina anti-Rh₀(D) puede sacarse con la jeringuilla
10 de la ampolla preparada para la inyección. En el caso de
una sangre del paciente con propiedades D-positivas, se pro-
ducirá una aglutinación. Ahora bien, tal aglutinación es
únicamente posible en presencia de albúmina en una concen-
tración determinada. La presencia de una solución de albú-
mina humana en el preparado inyectable de inmunoglobulina
15 anti-Rh₀(D) tiene la ventaja de que junto a la cama del pa-
ciente no se precisan otros reactivos, tales como, por ejem-
plo, otras albúminas, en calidad de conglutinina (concentra-
ción de la aglutinación).

20 En general se tiene la aspiración de poder almacenar
uno de estos preparados durante el mayor tiempo posible, sin
que con ello se produzca una pérdida de su eficacia. Todos
los preparados de inmunoglobulina anti-Rh₀(D) obtenibles en
el comercio tienen un plazo de almacenamiento de unos cuan-
25 tos meses, puesto que hay que temer una disminución de los
anticuerpos anti-Rh₀(D). En la mezcla preparada de acuerdo
con el invento viene dada una aptitud para el almacenamien-
to de dos años, sin que llegue a producirse una pérdida de
anticuerpos.

30



CT. 1963

1 En resumen, la Patente de invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

- REIVINDICACIONES -

5 1. Un procedimiento para la obtención de un agente
profiláctico valioso en la obstetricia para precaver la sen-
sibilización de madres Rh-negativas mediante eritrocitos fe-
tales Rh-positivos, caracterizado porque una solución de
inmunoglobulina anti-Rh₀(D) se mezcla con una solución de
albúmina humana en una proporción tal, que la cantidad en
10 peso de la inmunoglobulina anti-Rh₀(D) con relación a la al-
búmina asciende a 1 : 2 hasta 1 : 10.

 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque la albúmina humana se emplea en una
solución al 15 - 25 %, con preferencia al 20 %.

15 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicacio-
nes 1 y 2, caracterizado porque la solución de inmunoglobu-
lina anti-Rh₀(D) se utiliza en forma de solución al 10 - 18
%, preferentemente al 16 %.

20 4. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicacio-
nes 1 a 3, caracterizado porque la mezcla presenta un conte-
nido de al menos 100, con preferencia de por lo menos 250
µg de inmunoglobulina anti-Rh₀(D) por c.c., determinado por
el método radio-inmunológico según Hughes-Jones.

25 5. Se reivindica por último, como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN AGENTE PROFILACTICO".

