

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 35/50

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93100357.1

[45]授权公告日 2000 年 2 月 9 日

[11]授权公告号 CN 1049119C

[22]申请日 1993.1.19 [24]颁证日 2000.1.15

[21]申请号 93100357.1

[73]专利权人 中国人民解放军八十八医院

地址 271000 山东省泰安市

[72]发明人 张光曙 侯宪荣 杜庆岭

王祥业 于建国 李学志

林国贤 赵汇川 王根廷

[56]参考文献

CN1055486A 1991.10.23 A61K35/78

审查员 翟 羽

[74]专利代理机构 中国人民解放军总后勤部专利服务中心

代理人 杨学明

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抗乙肝胎盘转移因子注射液的制备方法

[57]摘要

本发明是以乙型肝炎病毒标志物抗原阳性、抗体阴性、抗体阳性胎盘为原料，通过研磨、加氯化钠溶液、二步灭活(56℃加热 5—15 小时，加甲醛)、过滤、超滤等步骤制备抗乙型肝炎胎盘特异性转移因子注射液的方法。用该方法制得的制剂不仅具有非特异免疫活性，而且对乙肝病毒尚有明确特异免疫活性，长期使用无任何毒副反应，对治疗多种肝病均有较好效果。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种抗乙型肝炎病毒标志物抗原阴性抗体阳性胎盘的制备方法，其特征是：选用乙型肝炎病毒标志物抗原阴性抗体阳性胎盘为制备原料，其制备方法由以下步骤组成：

A. 取乙型肝炎病毒标志物抗原阴性抗体阳性的胎盘，将其剪成小块，反复冻融 3 ~ 5 次；

B. 在胎盘中加入适量的重蒸馏水，将其磨碎；

C. 加入氯化钠溶液，使匀浆内氯化钠重量比浓度为 0.9%；

D. 向匀浆内加入 3.6% 甲醛，使匀浆内含甲醛体积比浓度为 0.125%；

E. 将匀浆置于 56℃ 水浴 5—15 小时，并不断搅拌；

F. 将匀浆离心，取离心后的上清液以 NaOH 调整 PH 值为 6.8 ~ 7.0；

G. 将上述液体静置于 35℃—40℃ 孵箱内 100 小时以上；

H. 将上述液体进行过滤和超滤。

说 明 书

抗乙肝胎盘转移因子注射液的制备方法

本发明涉及一种抗乙肝胎盘转移因子注射液的制备方法。

现在已知急慢性乙型肝炎患者均存在细胞免疫功能低下现象，因而急性乙型肝炎患者病后少数不能顺利清除体内病毒，转为慢性；慢性肝炎（慢性迁延型、慢性活动型、慢活肝体早期肝硬变和肝硬变）则因免疫功能低下，体内长期存在乙肝病毒、肝组织不断受到免疫反应破坏，由慢性肝炎缓慢转入早期肝硬变，再转为肝硬变，甚至在肝硬变基础上再出现肝细胞癌变。因此，试用免疫调节剂提高病体免疫功能，特别是细胞免疫功能，促进肝内病变恢复和血内乙肝病毒阴转，是 70 年代后探讨重点。在现有的各种免疫调节剂中，虽多可证明对人体具有程度不一的非特异免疫活性，但并不能证明对乙肝病毒具有明确的特异免疫活性，因而治疗效果亦较差。因此，治疗乙肝病毒感染的特异性免疫调节剂一直是近年研究探讨的重点。

转移因子是免疫调节剂之一，自 50 年代初提出到现在，国外仍以人体的细胞，特别是淋巴细胞为提取原材料，由于材料难得，价格昂贵，特别缺乏对乙肝病毒明确特异活性，结果限制了推广使用。试用大动物相应器官组织，作原材料或先给抗原注射致敏，制备普通转移因子（非特异性）或特异性转移因子，除同样存在上述缺点外，尚有人畜有别问题。近年国内虽有一些有关从胎盘中提取转移因子的报道，如：郭金刚等著《胎盘转移因子的提取、理化性法及临床应用》（江苏省金县科技委员会资料 1

984 / 10)，刘月新等著《一种新的免疫调节剂－胎盘因子的制备与研究》（中国免疫学杂志 1985，1（5）），但他们所用胎盘均为普通胎盘，缺乏对乙肝病毒明确特异免疫活性。

本发明的目的是研制一种以乙肝病毒感染致敏的胎盘为原料，用经过改进的提取转移因子注射液的方法，克服上述不足之处，制备抗乙肝特异性转移因子注射液。

本发明的目的是这样实现的：选用乙型肝炎病毒标志物抗原、抗体阳性或抗原阴性、抗体阳性胎盘为原料，将胎盘剪成小块，反复冻融 3～5 次，加入适量的重蒸馏水，将其磨碎；再加入氯化钠溶液，使其在胎盘浆中的浓度为 0.9%（重量比），搅匀，向匀浆内加入 36% 甲醛，使匀浆内含甲醛浓度为 0.125 %（体积比），置 56℃ 水浴 5—15 小时，并不断搅拌；将匀浆离心后取上清液以 NaOH 调整 PH 值调整 PH 值为 6.8～7.0；再静置于 35℃—40℃ 孵箱内 100 小时以上；将上述液体进行过滤、超滤后即成抗乙肝胎盘特异性转移因子注射液。

本发明原料易得，制备工艺亦不太复杂，实验证明除非特异免疫活性外，对乙肝病毒尚有明确特异性免疫活性，治疗效果较好，无任何毒剂反应。

下面结合实施例对本发明作进一步说明。

取出乙型肝炎病毒标志抗原阴性、抗体阳性胎盘，将其洗净，切成小碎块，反复冻融 3 次；置于胶体磨内（或高速捣碎机内），加胎盘相等重量重蒸馏水，反复研磨（捣碎）3 次；加入 3 倍胎盘重量 1.2% 氯化钠溶液，搅匀，使匀浆内含氯化钠 0.9%（重量比），胎盘组织与水的重量比为 1：4；加入 36% 甲醛，使匀浆内含甲醛浓度为 0.125%（V / V），混匀后，置 56℃ 水浴 5

小时，并不断搅拌使温度均匀；匀浆经3000VPM 离心 2 0 分钟，取出上清液用 **NaOH** 调整 **PH** 为 6.8~7.0，再静置 3 5 ℃ 孵箱内 100 小时；然后用西氏滤器、甲 3 除菌板过滤， G 6 耐酸滤过漏斗除菌过滤，再用截面分子量 10000 道而顿超滤膜超滤，即成抗乙肝胎盘特异性转移因子注射液。