



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0712540-2 A2

(22) Data de Depósito: 31/05/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)



(51) Int.Cl.:
A61K 39/395
A61K 9/20
A61P 5/50

(54) Título: AGENTE MEDICINAL PARA TRATAR ADIPOSIDADE, DIABETES, E DOENÇAS ASSOCIADAS COM INTOLERÂNCIA À GLICOSE

(30) Prioridade Unionista: 06/06/2006 RU 2006119655,
06/06/2006 RU 2006119658

(73) Titular(es): Oleg Ilich Epshtein

(72) Inventor(es): Oleg Ilich Epshtein , Svetlana Alexandrovna Sergeeva

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT RU2007000288 de
31/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/149010 de
27/12/2007

(57) Resumo: AGENTE MEDICINAL PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DIABETES E DOENÇAS ASSOCIADAS À TOLERÂNCIA À GLICOSE PREJUDICADA. O agente medicinal da invenção compreende anticorpos contra subunidade beta de receptor de insulina em uma forma ativada por meio de diluição serial repetida e uma ação externa executada de acordo com a tecnologia homeopática. O método da invenção para produção de uma formulação medicinal sólida para tratar por via oral obesidade, diabetes e outras doenças associadas à tolerância à glicose prejudicada, consiste em misturar a quantidade efetiva de veículo, que é lavado em uma camada fluidizada por uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpos na forma ativa contra a subunidade beta do receptor de insulina produzido pela combinação de diluição serial repetida, reduzindo assim a concentração de anticorpos, e uma ação externa de acordo com a tecnologia homeopática, e é seca a uma temperatura igual ou inferior a 35°C, com aditivos aceitáveis farmaceuticamente e, posteriormente, peletizando-se a mistura, obtida por meio de compressão seca direta.

**AGENTE MEDICINAL PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DIABETES E
DOENÇAS ASSOCIADAS À TOLERÂNCIA À GLICOSE PREJUDICADA**

Descrição

Campo da Invenção

5 A invenção diz respeito ao campo da medicina e pode ser utilizada para tratamento efetivo e prevenção de obesidade, *diabetes mellitus* e outras doenças associadas à tolerância a glicose prejudicada.

Estado da Técnica

10 Com base o conhecimento atual, as drogas medicinais (medicação) para o tratamento de obesidade, *diabetes mellitus*, e outras doenças associadas com tolerância à glicose prejudicada são conhecidas (por exemplo, ver Registro de Drogas Medicinais da Rússia "Enciclopédia das 15 Drogas", 14^a edição, Moscou, Registro de Drogas Medicinais (RDM), 2006, págs. 223-226. págs. 329-332, pág. 510, pág. 731).

Entretanto, o uso de tais drogas não fornece efeito estável, particularmente devido à tolerância aos mesmos; 20 além disso, este pode ser acompanhado de efeitos colaterais.

Um método para obtenção de forma oral sólida da droga, incluindo compressão de componentes triturados sólidos contendo a substância ativa e aditivos farmaceuticamente aceitáveis (RU 2203054 C2, A61K9/20, 2003) é também conhecido.

Entretanto, tal método não é adequado para fabricação de drogas medicinais contendo anticorpos uma vez que os mesmos são feitos em forma de dosagem líquida para injeções 30 e são administradas por via parenteral a fim de fornecer

biodisponibilidade.

Divulgação da Invenção

A invenção objetiva o desenvolvimento de uma droga baseada em anticorpo efetiva utilizada para tratamento por 5 via oral de obesidade, *diabetes mellitus* e outras doenças associadas à tolerância a glicose prejudicada sem qualquer efeito colateral e o método de sua produção em forma de dosagem sólida.

A solução da tarefa é assegurada pelo fato de que uma 10 droga de uso oral para o tratamento de *diabetes mellitus* e outras doenças associadas à tolerância a glicose prejudicada, de acordo com a invenção, contém anticorpos para subunidade beta do receptor de insulina em forma ativada obtida pela diluição sucessiva múltipla e ação 15 externa de acordo com tecnologia homeopática.

A droga medicinal (medicação) contém anticorpos monoclonais, policlonais, recombinantes, imunes ou naturais à subunidade beta do receptor de insulina em forma ativada.

Além disso, a droga medicinal contém uma mistura de 20 várias diluições homeopáticas de anticorpos a subunidade beta do receptor de insulina em forma ativada.

A solução da tarefa é também assegurada pelo fato de que o método de produção de forma oral sólida para o tratamento de *diabetes mellitus* e outras doenças associadas 25 com tolerância à glicose prejudicada de acordo com a invenção inclui misturar uma quantidade efetiva de veículo irrigado em um leito fluidizado pela combinação de diluição em álcool aquoso de anticorpos a subunidade beta do receptor da insulina na forma ativada obtidos pela 30 combinação de diluições/reduções sucessivas múltiplas em

concentração de anticorpo e ação externa de acordo com tecnologia homeopática e secos a temperatura não superior a 35°C, com aditivos farmaceuticamente aceitáveis e subsequente peletização da mistura por compressão seca 5 direta.

Lactose com tamanho de partícula de 150 a 250 µm é utilizada como um veículo para este método de obtenção de forma medicinal sólida.

Os experimentos confirmaram que a droga medicinal 10 administrada por via oral e preparada por diluição sucessiva múltipla e ação externa, principalmente de acordo com a tecnologia homeopática, de anticorpos a subunidade beta do receptor de insulina fornece efeito de modificação nos processos fisiológicos mediados por subunidade beta do 15 receptor de insulina, particularmente em metabolismo de glicose prejudicado específico para obesidade, *diabetes mellitus*, etc., garantindo eficácia terapêutica da droga medicinal submetida a pedido de patente.

A droga medicinal preparada de acordo com a invenção é 20 uma droga farmacêutica baseada em anticorpo nova caracterizada pela atividade farmacológica específica, alta eficácia; ausência de efeitos colaterais, pureza ecológica e custo reduzido.

Modalidades da Invenção

25 A droga medicinal é preparada da seguinte maneira.

Um fragmento de subunidade beta de receptor de insulina humano (N° P06213 no banco de dados de sequências de proteína Swissport, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=protein&v=al=33112647>) de não menos que 3 resíduo de aminoácidos,

particularmente fragmento de terminação C aa. 1366-1382 (GGKKNGRILTLPRSNPS) é utilizado como imunogene para imunização de animais de laboratório a fim de produzir anticorpos imunes policlonais ou em tecnologia de hibridoma para produção de anticorpos policlonais e monoclonais recombinantes. Os anticorpos obtidos são purificados por cromatografia de afinidade. Misturas de vários fragmentos podem ser utilizadas como imunogene.

O método de anticorpos monoclonais e imunes é descrito, por exemplo, no livro "Immunological methods", editado por G. Frimel, Moscou, Medicina, 1987, págs. 9-33.

Método de produção de anticorpos natural é descrito no livro "Natural antibodies to low-molecular compounds", M.A. Myagkova, Moscou, MGUL, 2001 (ISBN 5-8135-0058-8), págs. 15 70-114.

Método de produção de anticorpos recombinantes é descrito no artigo por Laffly, E., Sodoyer, R., "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after", 2005, Vol. 14, N 1-2, págs. 33 a 55.

Anticorpos isolados são submetidos a diluições múltiplas e sucessivas, reduzindo sua concentração e submetendo as mesmas a tratamento externo, geralmente mecânico, por exemplo, de acordo com a tecnologia homeopática de potenciação (ver "Homeopathic medicinal drugs, Guidelines on description and manufacturing", V. Shvabe, Moscou, 1967, págs. 12-38; ou G. Keller, "Homeopathy", Moscou, Medicina, 2000, parte 1, págs. 37-40). Esta redução de concentração constante é executada pela diluição sucessiva de 1 parte em volume da substância inicial (anticorpos) em 9 partes por volume (para diluição

decimal D) ou em 99 partes por volume (para diluição centesimal C) ou em 999 partes por volume (para diluição milesimal) de solvente neutro - água destilada e/ou álcool etílico a 70% com agitação vertical múltipla de cada 5 diluição obtida e utilizando-se principalmente recipientes separados para cada diluição subsequente até que a diluição necessária seja atingida.

Ultrassom, eletromagnetismo ou outras influências físicas podem ser utilizadas para tratamento externo no 10 processo de redução de concentração.

Para melhorar o efeito terapêutico da mistura de droga, a mistura várias diluições homeopáticas pode ser utilizada.

A diluição obtida na forma de solução aquosa ou de 15 álcool pode ser utilizada como uma forma de dosagem líquida para administração por via oral ao corpo (sob a forma de gotas) ou para preparação posterior de forma oral sólida.

No estágio de produção de forma de dosagem sólida para terapia por via oral no leito fluidizado, por exemplo, do 20 tipo Huttlin Pilotlab fabricado por Huttlin GmbH, a irrigação em leito fluidizado de grânulos de substância neutra - lactose (açúcar do leite) com tamanho de partícula de 150 a 250 µm preparadas de acordo com a tecnologia mencionada acima, utilizando-se diluição aquosa/alcoólica 25 (preferivelmente centesimal) da forma ativada de anticorpos a subunidade beta do receptor de insulina com secagem simultânea a temperatura não superior a 35°C é conduzida.

A quantidade calculada da lactose "saturada" preparada é carregada no misturador com celulose microcristalina 30 administrada a 10,0 - 15,0% em massa do peso de carga

total. A lactose "não saturada" é adicionada à mistura (para reduzir o preço e facilitar e acelerar ligeiramente o processo tecnológico sem reduzir a eficácia terapêutica por meio de redução de concentração de substância farmacêutica no comprimido, se exigido: diluição aquosa/alcoólica de forma ativada de anticorpos) em 30 a 80% em massa do peso de carga total e estearato de magnésio a 0,8 a 1,2% em massa do peso de carga total e estes são agitados uniformemente.

A mistura homogênea seca obtida é fornecida à máquina de peletização, por exemplo, prensa de comprimidos Korsch - XL 400, para formar comprimidos redondos de 150 a 500 mg utilizando processamento seco direto.

Exemplo 1

O paciente K., 62 anos de idade, obesidade de 3º grau (índice de massa corporal 36) vem sofrendo a muito de diabetes independente de insulina. Ele toma drogas de redução de açúcar (pelos últimos meses glibenclamida a uma dose de 10 mg/dia). Por trás da absorção de glibenclamida, periodicamente se desenvolvia hipoglicemia, o paciente reclamava de dores de cabeça, tonturas, etc. A Glibenclamida foi prescrita em combinação a anticorpos policlonais de coelho contra subunidade beta do receptor de insulina (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C200) a uma dose de 5 gotas por uso, duas vezes ao dia. Nenhum caso de hipoglicemia foi registrado durante 4 semanas de tratamento, a tolerância à glicose foi normalizada. Após 1,5 mês de tratamento o paciente parou de tomar a glibenclamida, o nível de glicose estava na faixa de normalidade. O índice de massa corporal reduziu até 33. A

continuidade da terapia com droga baseada em anticorpo foi recomendada.

Exemplo 2

O paciente M., 46 anos de idade, queixou-se de rápida fadigabilidade. O exame revelou obesidade de 2º grau. Recomendações: 1 tablete "saturado" com anticorpos potencializados - diluição homeopática C30 de anticorpos monoclonais contra subunidade beta do receptor de insulina - três vezes ao dia. A administração de droga por seis 10 semanas resultou em redução de peso de 7% e melhoria da tolerância física.

Exemplo 3

O paciente K., 36 anos de idade, queixou-se de insônia, ingestão de alimento aumentada, dispneia. O exame mostrou obesidade de 3º grau, índice de massa corporal de 15 41 kg/m². A ingestão da droga em forma de comprimidos contendo anticorpos contra subunidade beta do receptor de insulina (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C200) - 2 comprimidos duas vezes ao dia - permitiu a normalização 20 do apetite e redução de IMC até 36 kg/m² em 4 semanas.

Exemplo 4

Paciente D., 43 anos de idade, submeteu-se a uma série de tratamento de obesidade Queixou-se de tratamento alimentar ineficiente. A administração por cinco semanas da 25 droga contendo anticorpos contra a subunidade beta do receptor de insulina em diluição homeopática C200 a uma dose de 1 comprimido 4 vezes/dia permitiu a redução do peso corporal do paciente em 10%.

Exemplo 5

30 A atividade antidiabética da solução aquosa da droga

contendo a forma ativada de anticorpos policlonais de coelho contra subunidade beta do receptor de insulina (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C200) foi estudada no modelo de ratos machos heteróticos com diabetes 5 induzida por estreptozotocina. A droga foi administrada por via intragástrica a uma dose de 2,5 mL/kg por rato por 50 dias. Insulina (Actrapid HM a 12 unidades/kg/dia, subcutânea) e glibenclamida (MP Biomedical a uma dose de 8 mg/kg/dia por administração) foram utilizadas como drogas 10 de referência. Os resultados mostraram atividade significativa da droga excedendo aquela das drogas de referência. No dia 7 do tratamento, os níveis de glicose no sangue e urina foram significativamente reduzidos, a tolerância à glicose foi normalizada. No dia 14, estes 15 parâmetros quase alcançaram os valores normais. O efeito da droga persistiu por todos os 50 dias do tratamento. A administração de insulina e glibenclamida forneceu efeito antidiabético de vários graus nos parâmetros mencionados acima; entretanto, a intensidade de efeito foi 20 significativamente menor que aquela no grupo de animais recebendo a forma ativada de anticorpos contra subunidade beta do receptor de insulina.

Exemplo 6

O paciente M., 15 anos de idade, diagnóstico de 25 diabetes mellitus tipo 1, duração da doença - 7 anos. Devido à eficácia reduzida da terapia com insulina (drogas de insulina de longa duração) as seguintes recomendações foram feitas: forma ativada de anticorpos de ratos monoclonais contra subunidade beta de receptor de insulina 30 humano (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C200) - 1

comprimido para dissolução oral 2 vezes/dia. Após 2 semanas de tratamento a eficácia do tratamento com insulina foi significativamente melhorada; devido a isto, a dose de insulina foi reduzida de 0,5 unidade/kg/dia para 0,3 5 unidade/kg/dia. Posteriormente (em três meses) a dose de insulina foi reduzida até 0,1 unidade/kg/dia.

Exemplo 7

O paciente S., 53 anos de idade, IMC 30, têm sofrido de *diabetes mellitus* independente de insulina por 8 anos, a 10 síndrome de pé diabético está presente. O grande artelho da perna direita havia sido amputado um ano antes. O paciente se queixava de ulcerações que não curavam (1,5 mês) na perna direita na área do dedo amputado. O paciente foi prescrito com anticorpos policlonais de coelho contra 15 subunidade beta de receptor de insulina humana (mistura de diluição homeopática D6+C30+D50) a uma dose de 1 comprimido uma vez ao dia (o comprimido teria de ser dissolvido na boca). Três semanas depois a cicatrização do processo ulcerativo foi registrada e a tolerância à insulina foi 20 reduzida. O paciente prosseguiu tomando a droga por 3 meses, o que resultou na estabilização da glicemia. O paciente observou perda significativa de peso (IMC reduzido para 28).

Exemplo 8

25 O paciente Z., 72 anos de idade, queixou-se *diabetes mellitus* independente de insulina sub-compensada. Anticorpos humanos recombinantes contra subunidade beta de receptor de insulina humana em diluição homeopática C30 a uma dose de 1 comprimido voa oral 3 vezes/dia foram 30 recomendados. Sete dias depois a hiperglicemia foi

reduzida, duas semanas depois o nível de glicose foi normalizado e a tolerância física foi melhorada.

Exemplo 9

Paciente D., 8 anos de idade, diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1 desde 5 anos. O curso da doença progride rapidamente. A glicemia de admissão era de 20 mmol/L, o paciente recebeu insulina recombinante humana a uma dose de 30 unidades/dia. A ingestão de anticorpos de coelho policlonais contra fragmento de terminal C de subunidade beta de receptor de insulina (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C200) a uma dose de 2 comprimidos 2vezes/dia (comprimido tinha de ser dissolvido na boca) foi recomendada; a administração de insulina continuou à mesma dose. Em 3 dias do tratamento a glicemia reduziu a 15,5 mmol/L; em duas semanas de tratamento o nível de glicose normalizou e permaneceu estável. A melhora atingida tornou possível reduzir a dose de insulina em 3 meses após o início do tratamento até 10 unidades/dia. Foi recomendado continuar o tratamento.

Exemplo 10

Paciente A., 51 anos de idade. Por muito tempo ela tem sido observada por endocrinologista quanto a *diabetes mellitus* tipo 1 descompensada com sinais de nefropatia, neuropatia, lesões cutâneas e retinopatia. Adicionalmente à insulinoterapia, foi prescrita a administração de doses ultra-reduzidas de anticorpos policlonais de cabra contra subunidade beta do receptor de insulina (mistura de diluições homeopáticas C12+C30+C2) a uma dose de 1 comprimido 3 vezes/dia (o comprimido teria de ser dissolvido na boca). Duas semanas depois as coceiras pela

pele e proteinúria (de 0,4 g/L a 0,1g/L) foram significativamente reduzidas, úlcerações cutâneas nas pernas foram quase curadas. A paciente observou estado geral melhorado, dispnéia reduzida, capacidade de trabalho 5 melhorada. O prolongamento do tratamento foi recomendado a fim de reduzir a dosagem de injeções de insulina.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicação para tratamento por via oral de obesidade, *diabetes mellitus* e outras doenças associadas com tolerância à glicose prejudicada, caracterizada pelo 5 fato de conter anticorpos contra subunidade beta de receptor de insulina em forma ativada preparada por diluição sucessiva repetida e ação externa de acordo com tecnologia homeopática.

2. Medicação, de acordo com a reivindicação 1, 10 caracterizada pelo fato de conter anticorpos monoclonais, policlonais, recombinantes, imunes e naturais contra subunidade beta do receptor de insulina na forma ativada.

3. Medicação, de acordo com a reivindicação 1, 15 caracterizada pelo fato de conter mistura de várias diluições homeopáticas de anticorpos contra subunidade beta do receptor de insulina na forma ativada.

4. Método para produção de forma oral sólida para o tratamento de *diabetes mellitus* e outras doenças associadas com tolerância à glicose prejudicada caracterizado pelo 20 fato de incluir misturar uma quantidade efetiva de veículo irrigado em um leito fluidizado pela combinação de diluição em álcool aquoso de anticorpos a subunidade beta do receptor da insulina na forma ativada obtidos pela combinação de diluições/reduções sucessivas múltiplas em 25 concentração de anticorpo e ação externa de acordo com tecnologia homeopática e secos a temperatura não superior a 35°C, com aditivos farmaceuticamente aceitáveis e subsequente peletização da mistura por compressão seca direta.

30 5. Método, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizado pelo fato de que lactose com o tamanho de partícula de 150 a 250 μm é utilizada como veículo.

RESUMO**AGENTE MEDICINAL PARA TRATAMENTO DE OBESIDADE, DIABETES E
DOENÇAS ASSOCIADAS À TOLERÂNCIA À GLICOSE PREJUDICADA**

O agente medicinal da invenção comprehende anticorpos contra subunidade beta de receptor de insulina em uma forma ativada por meio de diluição serial repetida e uma ação externa executada de acordo com a tecnologia homeopática. O método da invenção para produção de uma formulação medicinal sólida para tratar por via oral obesidade, diabetes e outras doenças associadas à tolerância à glicose prejudicada, consiste em misturar a quantidade efetiva de veículo, que é lavado em uma camada fluidizada por uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpos na forma ativa contra a subunidade beta do receptor de insulina produzido pela combinação de diluição serial repetida, reduzindo assim a concentração de anticorpos, e uma ação externa de acordo com a tecnologia homeopática, e é seca a uma temperatura igual ou inferior a 35°C, com aditivos aceitáveis farmaceuticamente e, posteriormente, peletizando-se a mistura, obtida por meio de compressão seca direta.