Изобретение относится к медицине, в частности, к иммунологии, и может быть использовано при лечении наркоманий, отравлении различными ядами в промышленности и быту, при техногенных катастрофах и т.п.

Предпосылки изобретения

В настоящее время широко используются в отечественной медицинской практике синтетические иммуногены, состоящие из носителя - полиоксидония (N-оксидированного производного полиэтиленпиперазина с высоким молекулярным весом) и гаптена - высокомолекулярного соединения, например фермента гиалуронидазы, или смеси гемагглютина и нейрамидазы, или холерного токсина, или тритонового экстракта (гликопептида) клеточных стенок микробактерий БЦЖ, или др. [см., например. з.№ 97103034, МПК A 61K 38/43, заявл. 28.02.1997, опубл. 10.09.1998; п. № 1580617, МПК A 61K 39/145, заявл. 13.05.1988, опубл. 10.02.1997; п. № 2021816, МПК A 61K 39/106, з. 05.06.1991, опубл. 30.10.1994; п. № 2153354, МПК A 61K 39/04, заявл. 31.03.1999, опубл. 27.07.2000; ж. «Иммунология» № 6, 2002, с.324-333; ж. «Лечащий врач» № 4, 1998].

Несмотря на то, что входящий в состав известных иммуногенов полиоксидоний обладает уникальными свойствами (воспроизводимостью химической структуры, отсутствием балластных примесей, ярко выраженной иммуностимулирующей активностью, выраженными детоксицирующими, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами), описанные выше препараты могут быть применены только для лечения острых и хронических бактериальных или вирусных инфекций из-за наличия в них специфических гаптенов.

Известен наиболее близкий по технической сущности и достигаемому результату к заявляемому изобретению синтетический иммуноген для терапии и профилактики злоупотреблений наркотическими веществами (в частности, опиатной зависимости), представляющий собой конъюгат в виде носителя - природного или искусственного белка и гаптена - наркотического или психотропного соединения. Причем, в качестве носителя он содержит бычий сывороточный альбумин или синтетические полипептиды и гликопротеины, а в качестве гаптена-морфин, или кодеин, или героин, или метадон, или т.п. [см. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. «Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям», М., «Наука», 1985].

Недостатки прототипа следующие:

наличие балластных примесей;

низкая терапевтическая (иммуностимулирующая) активность;

необходимость применения больших доз (до 20 мг/кг) и продолжительность иммунизации (до 6 месяцев);

невозможность достижения стабильного и/или пролонгированного иммунитета.

Задачей настоящего изобретения является создание легко воспроизводимого, доступного и безвредного синтетического иммуногена, способного защитить человека от действия широкого спектра токсических веществ, формирующего в его организме стойкий, пролонгированный иммунный ответ.

Описание изобретения

Поставленная задача решается тем, что в известном синтетическом иммуногене для терапии и профилактики злоупотреблений наркотическими и психоактивными веществами, представляющем собой конъюгат в виде носителя - природного или искусственного белка и гаптена - наркотического или психотропного соединения, согласно изобретению, конъюгат модифицирован иммунокомпетентным полиэлектролитом-полиоксидонием при соотношении, вес.%:

конъюгат : полиоксидоний = 1:1,5-5,0,

причем он содержит в качестве носителя - яичный альбумин, или человеческий гамма-глобулин, или микробные токсины; а в качестве гаптена - низкомолекулярные соединения из следующих групп: ароматические пропанамины, или изохинолины, или дифенилметаны, или индоламины, или производные барбитуровой кислоты, или производные замещенных пиперидинов.

Модификация предлагаемого конъюгата полиоксидонием обеспечивает отсутствие в синтетическом иммуногене балластных примесей, при этом, заявляемое соотношение конъюгат: полиоксидоний необходимо и достаточно для достижения высокой иммуностимулирующей активности стабильного пролонгированного действия.

Использование в предлагаемом синтетическом иммуногене конкретных носителей и гаптенов защищает организм человека от действия широкого спектра токсических веществ (в том числе наркотиков, промышленных ядов, различных канцерогенов).

Заявляемый синтетический иммуноген стимулирует процессы в рамках иммунной системы: миграцию и взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, продукцию антител в ответ на чужеродные антигены, функционирование NK - клеток и макрофагов. Под его влиянием усиливается синтез антител, количество которых возрастает в геометрической прогрессии уже в течение первых двух недель, а к концу второго месяца от начала введения в организме накапливаются антитела, способные связывать дозы наркотических или других токсических веществ, в 5-10 раз превышающие летальные. В частности, наряду с продукцией антигероиновых антител, индуцируется образование мононуклеарных клеток селезенки, связывающих героин. Таким образом, иммунизация пациента предлагаемым препаратом приводит к развитию продол-

жительной толерантности к конкретным веществам при отсутствии любых отрицательных явлений.

Для приготовления заявляемого синтетического иммуногена использовали следующие промышленно выпускаемые или самостоятельно синтезированные компоненты:

Вещества	Производитель
Носители	НПО «Биохимреактивы» Олайнский завод химреактивов
Яичный альбумин лиофилизированный	Предприятие по производству бактерийных препаратов Бел. НИИЭМ, сертификат №17 Московская химическая компания "Лаверна", расфасовка ЗОА "Индикатор", кат.№05484
Человеческий гамма-глобулин	
Микробные токсины (дифтерийный, столбнячный, стрептококковый, ботуллинистический)	Выделены из культур
Синтетические полипептиды, состоящие из хаотично полимеризованных l- и D-аминокислот	Самостоятельный синтез из аминокислот производства компании "Реанал", Болгария
Гаптены	
Ароматические пропанамины: Амфетамин Первитин Экстази	 Синтезирован самостоятельно из эфедрина Синтезирован самостоятельно из сафрола
Изохинолины: Никотин Мескалин Морфин Героин Кодеин Эторфин Дигидроэторфин Налтрексон	 Синтезирован самостоятельно путем перегонки с паром из табака Синтезирован самостоятельно из галловой кислоты Синтезирован самостоятельно путем последовательных превращений из терпинкода -"- -"- -"- -"- ОАО «Московская фармацевтическая фабрика»; «Du Pont», Франция; «Диосинт БВ», Нидерланды в виде желатиновых капсул или таблеток по 50 мг
Дифенилметаны: Метадон	 Синтезирован самостоятельно путем последовательных превращений из терпинкода
Индоламины: LSD-25 Псилоцин Ибогаин Гармин	 Синтезирован самостоятельно из эргометрина Синтезирован самостоятельно из трептофана -«- -«-

Производные барбитуровой кислоты - барбитураты и их возможные аналоги	Новокузнецкое ПО «Органика» Казанское химико-фармацевтическое объединение «Татхимфармпрепараты»
Производные замещенных пиперидинов: Фентанил Фенциклидин Карфентанил 3-метилфентанил Суфентанил Альфентанил Лофентанил	 НПО Укрмедбиопром «Здоровье» Синтезирован самостоятельно из бензола, пиперидина и циклогексанола Синтезирован самостоятельно из фентанила -«- -«- -«-
Полиоксидоний	ГНЦ «Институт иммунологии»

Приготовление синтетического иммуногена осуществляли по известным традиционным методикам.

Методика 1.

К смеси 1,2 г бензидина, 2 мл муравьиной кислоты и 70 мл воды при -10°С добавляли 1 г нитрата натрия в 2 мл воды. Реакционную смесь выдерживали при охлаждении и перемешивании в течение одного часа. Затем полученный раствор добавляли при 0°С к раствору 2 г фентанила (карфентанила, метадона, кокаина, никотина, героина и т.п.) в 15 мл воды, поддерживая pH 7,0-8,0 добавлением 10%-ного раствора едкого натра. Осадок отфильтровывали, промывали водой и многократно хлороформом.

К 200 мг приготовленного пара -аминодифенилазофентанила (-карфентанила, - метадона, - кокаина, - никотина, - героина и т.п.) и 10 мл концентрированной соляной кислоты при минус 10°С добавляли 29 мг нитрита натрия в 2 мл воды. Реакционную смесь выдерживали при охлаждении и перемешивании в течение 30 мин. Полученный раствор прибавляли на холоде к раствору человеческого гамма-глобулина или синтетического полипептида в воде, поддерживая pH 7,0-8,0 добавлением едкого натра. Смесь оставляли на 12 ч в холодильнике. Очистку полученного конъюгата проводили через полупроницаемые мембраны против тока дистиллированной воды в течение 5 дней или на сефадексе.

Конъюгат модифицировали полиоксидонием, предварительно активированным известным путем (см., например, п. № 1580617) при соотношении конъюгат: полиоксидоний= 1:1,5-5,0.

Структурная формула полученного синтетического иммуногена представлена в Приложении.

Методика 2.

Брали стехиометрические количества налтрексона (морфина, кодеина, и т.п.) 0,01 моль (3,8 г) в пиридине 0,01 моль (0,8г) и сукцинилдихлорида 0,01 моль (1,6 г). Пиридин использовали в реакции как элиминатор хлороводорода, выделяющегося в процессе присоединения налтрексона к одной из хлоркарбоксигрупп сукцинилдихлорида. Вторая же подобная группа оставалась свободной для последующего присоединения к белку человеческому гамма-глобулину или синтетическому полипептиду. Очистку конъюгата и его модификацию полиоксидонием осуществляли также, как описано в методике 1.

Структурная формула полученного синтетического иммуногена представлена в Приложении.

Заявляемый синтетический иммуноген синтезировали в условиях кафедры фармакологии Уральской медицинской академии, имеющей разрешение Минздрава России на научные работы с наркотическими и психотропными веществами в соответствии со следующими документами: Приказом МЗ СССР № 1311 от 30.12.1982 г. и Федеральным законом «О наркотических средствах и психотропных веществах» № 3 - ФЗ от 8.01.98. Синтезированные иммуногены многократно испытывали на мышах, а также на группах добровольцев в соответствии со ст. 124 УК РФ, ст.43 Основ законодательства об охране здоровья граждан и ст.21, ч. 2 Конституции РФ.

Синтетический иммуноген вводили пациентам в виде раствора подкожно в качестве 0,5 мл. Через две недели процедуру повторяли и затем продолжали введение иммуногена 1 раз в неделю еще в течение шести недель. Время активной иммунной реакции определяли стандартными методами: РПГА, РТПГА, ИФА, РИА. Пациенты находились под регулярным наблюдением за изменением состояния их здоровья в течение 5 лет.

Пример 1. Синтетический иммуноген для терапии и профилактики злоупотреблений наркотическими и психоактивными веществами.

Синтетический иммуноген представляет собой конъюгат в виде носителя - природного белка - человеческого гамма-глобулина и гаптена - низкомолекулярного соединения из группы изохинолина - налтрексона.

Конъюгат модифицирован иммунокомпетентным полиэлектролитом - полиоксидонием при соотношении, вес.%:

конъюгат : полиоксидоний=1:1,5.

10,0 мг 15,0 мг

В примерах 2-8 представлен синтетический иммуноген с варьированием носителей, гаптенов и соотношения (конъюгат: полиоксидоний) в заявляемых пределах.

Составы предлагаемого синтетического иммуногена и известного, взятого за прототип [см. Ковалев И.Е., Полевая Ю.И. «Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям», М., «Наука», 1985], а также их фармакологические действия приведены в таблице.

Как видно из примеров и данных таблицы, использование заявляемого синтетического иммуногена по сравнению с известным, взятым за прототип [см. Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. «Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям», М. , «Наука», 1985], обеспечивает следующие технические и общественно-полезные преимущества:

легкую воспроизводимость без балластных примесей;

доступность и безвредность;

высокую иммунологическую активность;

сокращение доз и сроков лечения;

стабильный пролонгированный иммунитет;

защиту от действия широкого спектра токсических веществ (наркотических и психоактивных).

Доклинические исследования

В специальной серии опытов методом биологической пробы была выяснена возможность нейтрализации токсического действия героина на животных. Группе контрольных животных – четыре неиммунизированных кролика и опытной группе - четыре иммунизированных кролика внутривенно вводили абсолютно летальную дозу героина 100 мг/кг (LD100). Было установлено, что все четыре кролика контрольной группы погибли от указанных доз. Среди иммунизированных кроликов гибели не зарегистрировано ни в одном из четырех случаев, т.е. наблюдалась четкая иммунологическая защита.

Также проводили исследования сыворотки крови иммунизированных животных.

Восемь кроликов весом каждый по 2 кг иммунизировали препаратом 3-гемисукцинилналтрексон-человеческий гамма-глобулин - полиоксидоний, содержащий 45 молей 3-гемисукцинилналтрексона и 3 моля полиоксидония на молекулу белка, который вводили внутримышечно по 30 мг/кг два раза в неделю в течение 8 недель. В сыворотке крови животных до иммунизации и после нее определяли наличие антител к препаратам и изучали их специфичность в реакции торможения пассивной гемагглютинации стандартными методами.

Составы синтетических иммуногенов и их фармакологическое действие

Пример	Состав иммуногена: 1. носитель 2. гаптен 3. полиоксидоний	Соотношение Конъюгат: полиоксидоний	Фармакологическое действие
1.	1. человеческий гамма-глобулин 2. налтрексон 3. +	1:1,5	Синтез антител, стойкость гуморального иммунитета-12 месяцев; любой способ введения, отсутствие аллергических реакций, пожизненный клеточный иммунитет
2.	1. человеческий гамма-глобулин 2. налтрексон 3. +	1:3,0	Синтез антител, стойкость гуморального иммунитета-12 месяцев; любой способ введения, отсутствие аллергических реакций, пожизненный клеточный иммунитет, усиление детоксикационной функции организма
3.	1. человеческий гамма-глобулин 2. налтрексон 3. +	1:5,0	Синтез антител, стойкость гуморального иммунитета-12 месяцев; любой способ введения, отсутствие аллергических реакций, пожизненный клеточный иммунитет, усиление детоксикационной функции организма; сорбция метаболитов и ксенобиотиков
4.	1. яичный альбумин 2. амфетамин 3. +	1:3,0	-"-

5.	1. яичный альбумин 2. метадон 3. +	1:3,0	-"-
6.	1. дифтерийный токсин 2. гармин 3. +	1:3,0	
7.	1. человеческий гамма-глобулин 2. фенобарбитал 3. +	1:3,0	-"-
8.	1. человеческий гамма-глобулин 2. карфентанил 3. +	1:3,0	-"-
Прототип	1. бычий сывороточный альбумин 2. героин 3. +	-	Синтез антител, стойкость гуморального иммунитета 4-6 месяцев, внутривенное введение, аллергические реакции от сыпи до анафилактического шока

Примечание:

1. В качестве носителей, кроме приведенных в таблице, могут быть использованы: микробные токсины (столбнячный, стрептококковый, ботуллистический), или синтетические полипептиды (хаотично полимеризованные L- или D-аминокислоты).

2. В качестве гаптенов, кроме приведенных в таблице, могут быть использованы низкомолекулярные соединения следующих групп: ароматические пропанамины (первитин, экстази), или изохинолины (морфин, кокаин, никотин, этарфин, дигидроэтарфин), или дифенилметаны, или индоламины (LSD-25, псилоцин, ибогаин, диэтиламид лизергиновой кислоты), или производные барбитуровой кислоты (барбитураты и их возможные аналоги), или производные замещенных пиперидинов (фентанил, лофентанил, 3-метилфентанил, суфентанил; алфентанил, фенциклидин).

3. Фармакологическое действие синтетических иммуногенов с различными указанными в пп.1 и 2 конкретными носителями и гаптенами характеризуется синтезом антител, специфичных для каждого гаптена.

Иммунизация кроликов препаратом по приведенной схеме приводила к появлению в сыворотке крови высоких титров антител к иммунокомплексу 3-гемисукцинилналтрексон-человеческий гамма-глобулин - полиоксидоний (1:2560). В реакции торможения пассивной гемагглютинации было установлено, что образующиеся антитела связывают героин и 3-гемисукцинилналтрексон: титр антител к иммунокомплексу уменьшался до 1:320 при использовании концентрации героина и 3-гемисукцинилналтрексона 0,001 моль, что свидетельствует о наличии антител к этим соединениям.

Таким образом, синтезированный иммунокомплекс специфически связывает героин не только in vitro, но и в целом организме.

Полученные из сыворотки крови кроликов антитела изучены на специфичность связывания опиатов фенантренового ряда. Исследование специфичности антител, т.е. способности связываться с морфином, героином и другими лигандами опиатных рецепторов, проводили ингибиторным иммуноферментным анализом. В качестве ингибиторов использовали морфин, героин, кодеин, N-аллилморфин и метадон. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при активной иммунизации животных иммунокомплексом 4-гемисукцинилналтрексон - человеческий гамма-глобулин полиоксидоний индуцируются антитела, специфически связывающие морфин, героин, кодеин, N-аллилморфин и практически не реагирующие с метадоном.

Специфичность антител против героина в кроличьей иммунной сыворотке.

Наркотическое вещество	Относительная специфичность антител, %
Морфин	95,0
Героин	100,0
Кодеин	65,0
N-аллилморфин	92,0
Метадон	0,08

Из полученных данных видно, что связывание опиатов зависит от наличия в их молекулах определенных функциональных групп и радикалов. Так, в частности, высокая специфичность антител к героину обусловлена наличием в иммунокомплексе сложной эфирной связи налтрексона с янтарной кислотой, а к N-аллилморфину - с присоединенным к атому азота циклопропилметильным радикалом в химической

структуре налтрексона. Таким образом, образующиеся антитела обладают высокой специфичностью только к опиатам фенантренового ряда (героину и его структурным аналогам).

Учитывая результаты экспериментов, авторы пришли к выводу о том, что 3-гемисукцинилналтрексон пригоден для синтеза иммуногена. Его химическая структура содержит разветвленные радикалы для формирования иммунного ответа и синтеза высоко аффинных антител к опиатам фенантренового ряда.

Клинические исследования

Аналогичные исследования специфичности были проведены с антителами, выделенными из сыворотки крови добровольцев больных наркоманией, иммунизированных синтезированным иммуногеном.

Иммуноген вводили 22 добровольцам, страдающим опийной наркоманией, возраст 21-36 лет. Продолжительность приема наркотиков 2-13 лет. Иммуноген вводили подкожно в верхнюю треть плеча правой и левой руки попеременно, один раз в неделю, 8-10 инъекций на курс.

Из исходных 22 сывороток наркоманов антиопиатные антитела выделены во всех образцах. По данным ИФА в сыворотках содержатся антитела IgG- и IgM-класса против морфина, героина и кодеина, реагирующие в одинаковой степени с каждым из метаболитов.

Специфичность антител против героина в человеческой иммунной сыворотке

Наркотическое вещество	Относительная специфичность антител, %	
	IgG	IgM
Морфин	100,0	100,0
Героин	100,0	100,0
Кодеин	100,0	25,0
N-аллилморфин	100,0	17,0
Метадон	0,05	-

Как и в случае иммунных кроличьих антиопиатных антител, антитела, выделенные из сыворотки крови наркоманов, практически не взаимодействовали с наркотическими веществами не фенантренового ряда. Антитела, выделенные из сыворотки крови больных наркоманией, по сравнению с антителами из кроличьих иммунных сывороток обладают более широким спектром специфичности.

Для подтверждения данных, приведенных в таблице «Составы синтетических иммуногенов и их фармакологическое действие» (см. описание изобретения, таблица стр. 7) приведены дополнительные сведения.

Конкретные примеры применения синтетических иммуногенов, представленных в таблице.

Пример 9. (соответствует составу I таблицы)

Пациент 25 лет, 7 лет опийная наркомания.

Исходные лабораторные данные: 1 мл плазмы крови - 2570 пмоль героиносвязывающих антител, определяемых радиоиммунным анализом (РИА).

Пациента иммунизировали синтетическим иммуногеном - человеческий гамма-глобулиналтрексон (гаптен из группы изохинолинов) - полиоксидоний.

Лабораторные данные (через 9 недель от начала лечения иммуногеном) : РИА 1 мл 77550 пмоль – синтез героиносвязывающих антител. Через 8 недель созревают Т-лимфоциты и стимулируется образование антител, вызывающих созревание В-лимфоцитов, возникает пожизненный клеточный иммунитет; отсутствуют аллергические реакции.

Контрольные лабораторные данные (через 12 месяцев от начала лечения иммуногеном): РИА 1 мл - 50120 пмоль.

Пример 10.

Пациент 32 года, 9 лет опийная наркомания.

Исходные лабораторные данные: 1 мл - 152 0 пмоль; сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) - детоксикационная функция организма 64,1±5,7% (определение экспресс-методом поглощения эритроцитами витальных красителей - метиленовой сини, см. ж. «Лабораторное дело», 1988г., № 9, ст. А.А.Тогайбаева, А.В.Кургузкина и др. «Способ диагностики эндогенной интоксикации»).

Пациента иммунизировали синтетическим иммуногеном-человеческий гамма-глобулин-налтрексон-полиоксидоний.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 78610 пмоль, ССЭ - 44,1+5,8% - усиление детоксикационной функции организма. Другие характеристики аналогичны приведенным в примере 1.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 51100 пмоль.

Пример 11.

Пациент 21 год, 4 года опийная наркомания.

Исходные лабораторные данные: РИА 1 мл - 1680 пмоль; ССЭ - 63,8+5,6%; определение опиатов

(иммуно-хроматографические тесты мочи) - положительно.

Пациента иммунизировали синтетическим иммуногеном-человеческий гамма-глобулин-налтрексон-полиоксидоний.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 78900 пмоль, ССЭ - 42,4±5,8%; определение опиатов - отрицательно, т.е. усиливается сорбция метаболитов и ксенобиотиков. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1 и 2.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 52600 пмоль.

Примечание к примерам 1-3: приведенные данные зафиксированы документально в историях болезни пациентов.

Пример 12.

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали синтетическим иммуногеном яичный - альбумин-амфетамин (гаптен из группы ароматических пропанаминов)-полиоксидоний из расчета 50 мг/кг.

Вводили летальную дозу психоактивного вещества - первитина.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 76500 пмоль. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1-3.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 51200 пмоль.

Пример 13.

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали синтетическим иммуногеном - яичный альбумин-метадон (гаптен из группы дифенилметана)-полиоксидоний из расчета 50 мг/кг.

Вводили летальную дозу наркотического вещества - героина.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 75300 пмоль. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1-3.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 52600 пмоль.

Пример 14.

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали синтетическим иммуногеном - дифтерийный токсин-гармин (гаптен из группы индоламинов)-полиоксидоний из расчета 50 мг/кг.

Вводили летальную дозу психоактивного вещества - первитина.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 77900 пмоль. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1-3.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 54700 пмоль.

Пример 15.

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали синтетическим иммуногеном - человеческий гамма-глобулин - фенобарбитал (гаптен из группы производных барбитуровой кислоты)-полиоксидоний из расчета 50 мг/кг.

Вводили летальную дозу снотворного - барбитурата.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 72300 пмоль. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1-3.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл- 51100 пмоль.

Пример 16.

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали синтетическим иммуногеном - дифтерийный человеческий гамма-глобулин-карфентанил (гаптен из группы производных замещенных пиперидинов) - полиоксидоний из расчета 50 мг/кг.

Вводили летальную дозу наркотического вещества - морфина.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 75400 пмоль. Другие характеристики аналогичны приведенным в примерах 1-3.

Контрольные лабораторные данные: РИА 1 мл - 57200 пмоль.

Прототип

Шесть половозрелых беспородных крыс обоего пола иммунизировали иммуногеном - дифтерийный бычий сывороточный альбумин-героин из расчета 50 мг/кг.

Вводили только внутривенно летальную дозу наркотического вещества - морфина.

Лабораторные данные: РИА 1 мл - 70100 пмоль. Высокая аллергенность, обусловленная образованием иммуноглобулинов реагинного типа класса IgE. Гибель животных через 3 мес. в результате анафилактического шока во время повторной иммунизации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Синтетический иммуноген для терапии и профилактики злоупотреблений наркотическими и психоактивными веществами, представляющий собой конъюгат, состоящий из носителя - природного или искусственного белка и гаптена - наркотического или психотропного соединения, отличающийся тем, что конъюгат модифицирован иммунокомпетентным полиэлектролитом - полиоксидонием при соотношении, вес.%: конъюгат:полиоксидоний=1:1,5-5,0, причем он содержит в качестве носителя яичный альбу-

мин, или человеческий гамма-глобулин, или микробные токсины; а в качестве гаптена - низкомолекулярные соединения из следующих групп: ароматические пропанамины, или изохинолины, или дифенилметаны, или индоламины или производные барбитуровой кислоты, или производные замещенных пиперидинов.

Полученное соединение
(по методике 2)

