

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0109017 (43) 공개일자 2008년12월16일
(51) Int. Cl. <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61J 3/00</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01)		(71) 출원인 엡쉬테인, 올레그 일리치 러시아, 105064, 모스크바, 4-41, 볼쇼이 카제니 페르
(21) 출원번호 10-2008-7024607		(72) 발명자 엡쉬테인, 올레그 일리치 러시아, 105064, 모스크바, 4-41, 볼쇼이 카제니 페르
(22) 출원일자 2008년10월08일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년10월08일		(74) 대리인 특허법인우인
(86) 국제출원번호 PCT/RU2006/000237 국제출원일자 2006년05월16일		
(87) 국제공개번호 WO 2007/105981 국제공개일자 2007년09월20일		
(30) 우선권주장 2006107580 2006년03월13일 러시아(RU)		

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 경구용 고형 약제 및 이의 생산 방법

(57) 요약

본 발명의 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제는 반복된 연속 희석(repeated successive dilutions)과 외부적인 작동(external action)의 조합에 의해 제조된 활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성(aqueous-alcoholic) 희석액들로 세척된 유효량의 담체(carrier), 및 약학적 허용가능 첨가제들을 포함한다. 본 발명의 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제의 생산 방법은 동종요법 프로세스(homeopathic process)에 따른 반복된 연속 희석과 외부적인 작동의 조합에 의해 활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성 희석액을 제조하고, 유동화된 비등층(fluidized boiling bed)에서 상기 수성-알콜성 희석액으로 담체를 세척함과 동시에 최대 35℃ 이하의 온도에서 건조하고, 약학적으로 허용가능한 순서로 약학적 허용가능 첨가제들과 혼합하고, 연이어 직접 건식 가압성형(direct dry pressing)을 이용하여 펠렛화(정제 형성)하는 것을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

항체들의 반복된 연속 희석(repeated successive dilutions)과 외부적인 작동(external action)의 조합에 의해 제조된 활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성(aqueous-alcoholic) 희석액들로 세척된 유효량의 담체(carrier), 및 약학적 허용가능 첨가제들을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

병리학적 증후군 형성 기전(mechanism)의 조절에 참여하거나 병리학적 증후군 형성 기전에 영향을 미치는데 참여하는 내인성 물질에 대한 항체들의 수성-알콜성 희석액은 세척에 사용되고; 항체들은 반복된 연속 희석과 외부적인 작동의 조합에 의해 제조된 활성화 형태로 사용되는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

희석액들의 초음파 또는 전자기장 처리, 또는 기계적 진탕(mechanical shaking)이 외부적인 작동(external action)으로서 이용되는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제는 담체로서, 중성 물질(neutral substance)(락토오스)를 포함하는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제는 약학적 허용가능 첨가제들로서, 결합제(binder)와 활택제(lubricant)를 포함하는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제는 약학적 허용가능 첨가제들로서, 30-80 중량% [경구용 고형 제제(정제)의 질량을 기준으로 함]의 양의 중성 물질(락토오스); 결합제로서, 10.0-15.0 중량% [경구용 고형 제제(정제)의 질량을 기준으로 함]의 양의 미세결정질 셀룰로오스; 및 활택제로서, 0.8-1.2 중량% [경구용 고형 제제(정제)의 질량을 기준으로 함]의 양의 스테아르산마그네슘을 함유하는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제는 항체들의 10배(decimal) 및/또는 100배(centesimal) 수성-알콜성 동종요법 희석액(aqueous-alcoholic homeopathic dilution)들의 혼합물을 활성화 형태로 함유하는 것을 특징으로 하는 항체계(antibody-based) 경구용 고형 약제.

청구항 8

반복된 연속 희석과 외부적인 작동의 조합에 의해 활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성 희석액을 제조하고, 유동화된 비등층(fluidized boiling bed)에서 상기 수성-알콜성 희석액으로 담체를 세척함과 동시에 최대 35℃ 이하의 온도에서 건조하고, 약학적으로 허용가능한 순서로 약학적 허용가능 첨가제들과 혼합하고, 연이어 직접 건

식 가압성형(direct dry pressing)을 이용하여 펠렛화(정제 형성)하는 것을 특징으로 하는 항체계 경구용 고형 약제의 생산 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

150-250 μ m의 입자 크기를 갖는 중성 물질(락토오스)가 담체로서 사용되는 것을 특징으로 하는 항체계 경구용 고형 약제의 생산 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 의학 분야에 관한 것이고, 명백한 부작용들 없이 병리학적 증후군(pathological syndrome)을 효과적으로 치료하기 위한 항체계(antibody-based) 약물의 고형 제제를 기술적으로 간단하게 생산하는데 이용될 수 있다.

배경기술

- <2> 치료적 용량으로 사용되는 항체계(antibody-based) 약물들은 선행기술로 공지되어 있다(예컨대, 문헌[Russian Drug Register (in Rus.), Drug Encyclopedia, 7판, 2000, pp. 358-359] 참조). 그러나, 이들 약물은 주사하기에 적당한 액체로 제조되고, 비경구적으로 투여되는데, 이는 이들 약물의 생체이용률을 제공하는 유일한 투여 방법이기 때문이다.
- <3> 또한, 이들 약물의 적용 내지 응용 분야는 주로 감염성 질환들의 병인론적 치료에 국한되고; 이들 약물의 용도는 부작용들과 연관될 수 있다.
- <4> 또한, 약물의 고형 제제를 생산하는 방법으로서, 활성 물질(active substance)와 약학적 허용가능 첨가제들을 함유하는 건식 분쇄 성분들의 가압성형(pressing) 단계를 포함하는 방법이 공지되어 있다(예컨대, 특허문헌[RU 220305 C2, A61K9/20, 2003] 참조).

발명의 상세한 설명

<5> 발명의 개요

- <6> 본 발명은 경구 투여에 적당한 항체계(antibody-based) 약물의 고형 제제, 및 동종요법 기법(homeopathic technique)을 이용하여 정제 형태로 제조된, 활성화 형태의 상기 항체계 약물을 생산하는 기술적으로 간단한 방법을 개발하는 것을 목적(기술적 과제)으로 한다.
- <7> 위와 같은 기술적 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 항체들의 반복된 연속 희석(repeated successive dilution)과 외부적인 작동(external action)의 조합에 의해 제조된, 활성화 형태의 항체들은 수성-알콜성(aqueous alcoholic) 희석액으로 세척된 유효량의 담체(carrier), 및 약학적 허용가능 첨가제(additive)들을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체계 약물의 경구용 고형 제제를 제공한다.
- <8> 이 경우, 수성-알콜성 희석액은 병리학적 증후군 형성의 기전(mechanism)들의 조절에 참여하거나 또는 병리학적 증후군 형성의 기전들에 영향을 미치는 데 참여하는 내인성 화합물에 대한 항체들의 활성화 형태를 함유하는데, 상기 항체들의 활성화 형태는 동종요법 기법을 이용하는 반복된 연속 희석과 외부적인 작동의 조합에 의해 제조된다.
- <9> 외부적인 작동으로서, 희석액들의 기계적 진탕(mechanical shaking), 또는 초음파 또는 전자기 처리를 이용하는 것이 가능하다.
- <10> 또한, 본 발명의 약물은 담체로서 중성 물질인 락토오스를 함유하고, 약학적 허용가능하는 첨가제들로서 결합제(binder)와 활택제(lubricant)를 함유한다.
- <11> 이 경우, 경구용 고형 제제는 약학적 허용가능 첨가제로서, 30 중량% 내지 80 중량% [경구용 고형 제제(정제)의 중량을 기준으로 함]의 양의 중성 담체(락토오스)를 추가로 함유하고; 결합제로서, 10.0 중량% 내지 15.0 중량

%[경구용 고형 제제(정제)의 중량을 기준으로 함]의 양의 미세결정질 셀룰로오스를 함유하며; 활택제로서 0.8 중량% 내지 1.2 중량%[경구용 고형 제제(정제)의 중량을 기준으로 함]의 양의 스테아르산마그네슘을 함유한다.

<12> 활성화 형태의 항체들은 각종 10배 및/또는 100배 희석된 수성-알콜성 동종요법 희석액들의 혼합물로 구성되어 있다.

<13> 본 발명의 기술적 과제의 해결은 동종요법 기법을 이용하여 반복된 연속 희석과 외부적인 작동을 조합함으로써 수득된, 활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성 희석액을 제조하고, 유동화된 비등층(fluidized boiling bed)에서 상기 수성-알콜성 희석액으로 중성 담체를 세척함과 동시에 최대 35℃ 이하의 온도에서 건조하고, 약학적으로 허용가능한 순서로 약학적 허용가능 첨가제들과 혼합하고, 연이어 직접 건식 가압성형(direct dry pressing)을 이용하여 펠렛화(정제 형성)하는 것을 특징으로 하는 항체계 약물의 경구용 고형 제제를 생산하는 방법에 의해 달성된다.

<14> 이 경우, 중성 물질인 락토오스는 150 μ m 내지 250 μ m의 입자 크기를 갖는 담체로서 사용된다.

<15> 제안된 기법에 따라 고형 약물 제제에의 활성화 형태의 항체들의 도입은 생물학적 활성을 보존하면서 항체계 약물의 경투 투여를 가능하게 한다.

<16> 활성화 형태의 항체들로서의 각종 100배 희석된 알콜성 동종요법 희석액들의 혼합물의 사용은 특정 희석액에 대하여 체내의 개별 내성(둔감성)의 조절하에 제안된 약물의 치료 효과를 증가시킨다.

<17> 또한, 제안된 성분들(구성요소들)의 정성적, 정량적, 입도분석적 또는 구조적 조성물들은 제한된 수의 첨가제들을 사용하면서 직접 건식 가압성형을 이용한 신뢰성있는 정제 형성을 보증한다.

<18> 발명의 실시태양

<19> 약제학적 물질(pharmaceutical substance)을 제조하기 위하여, 병리학적 증후군 형성의 기전들의 조절에 참여하거나 또는 병리학적 증후군 형성의 기전들에 영향을 미치는 데 참여하는 물질에 대한 다클론 항체들, 단클론 항체들 및 친연 항체들을 사용한다.

<20> 항체들을 수득하는 방법들은 예컨대 문헌[G. Frimel에 의해 편집된 Immunological methods (in Rus.), Moscow, "Meditsina", 1987, pp. 9-33]에 기재되어 있다.

<21> 상이한 카테고리들의 화합물들(예컨대, 단백질들, 폴리뉴클레오티드들, 올리고당들, 당지질들 등)과 특이적으로 결합하고, 저분자량의 물질들[합텐(hapten)들]과 상호작용하는 다클론 항체들은 동물들의 활성 면역화(active immunization)의 결과로서 생성된다. 이러한 목적을 위해, 개별적으로 분리된 고분자량의 물질 또는 합성 컨쥬게이트(synthetic conjugate)(이 경우 합텐들을 사용함)를 나타내는 항원을 이용하여, 특이적으로 개발된 스케줄에 따라 동물들에 일련의 주사(注射)를 행한다. 이러한 과정(절차)을 수행한 결과, 추가의 다른 용도를 위해 높은 항체 함량을 갖는 단일항원특이성 항혈청(monospecific antiserum)이 수득된다. 필요한 경우, 항혈청에 존재하는 항체들의 정제를 수행한다. 이러한 목적을 위해, 이온 교환 크로마토그래피(ion exchange chromatography) 또는 염 침전(salt precipitation)을 이용한 분획화(fractionation)를 이용한다.

<22> 하이브리도마(hybridoma) 기법을 이용하여, 저분자량의 합텐들과 상호작용할 뿐만 아니라 고분자량의 물질들의 에피토프(epitope)들과도 상호작용하는 다양한 특이성의 단클론 항체들을 수득한다. 상기 프로세스의 초기 단계는 다클론 항혈청들의 제조 기간 중에 이미 개발된 원리들에 기초한 면역화를 포함한다. 추가의 작업(work) 단계들은 특이성 항체들에서와 유사한 클론들을 생성하는 하이브리드 세포(hybrid cell)들을 수득하도록 한다. 다클론 항혈청들의 경우에서와 동일한 방법들을 이용하여, 이들 개별 분리(individual isolation)를 수행한다.

<23> 친화성 크로마토그래피(affinity chromatography)를 이용하여, 상이한 성질의 생물제어제(bioregulator)들과 외인성 항원들에 대한 친연 항체들을 인간 혈청으로부터 분리한다. 이러한 목적을 위해, 합텐 또는 거대분자 화합물을 나타내는 공유결합 항원을 보유하는 담체를 면역흡착제(immunosorbent)로서 사용한다. 크로마토그래피를 수행한 결과, 특이성 및 친화성에서 좁은 분포를 나타내는 항체들의 집단을 수득한다.

<24> 예컨대 동종요법 상승 기법(homeopathic potentiation technique)(예컨대, 문헌[V.Shvabe, Homeopathic drugs (in Rus.)] 참조)을 이용하여, 활성화 형태의 항체들이 수득될 때까지 분리된 물질 또는 약물 항체들에 대하여 외부적인 작동[주로 수직형 진탕(vertical shaking)]과 함께 반복된 연속 희석을 수행한다. 문헌[A description and preparation guide, Moscow, 1967, pp. 12-38]; 또는 문헌[G. Keller, Homeopathy(in Rus.), Moscow, "Meditsina", 2000, part 1, pp. 37-40]을 참조하라. 이 경우, 9 체적부(10배 희석 D의 경우), 99 체적부(100

배 회석 C의 경우), 또는 999 체적부(100배 회석의 경우)의 중성 용매인 증류수 및/또는 70% 에틸 알콜 중에 1 체적부의 초기 물질(항체들)을 점진적으로 희석시킨 후, 각각의 수득된 희석액의 반복된 수직형 진탕을 수행하고 각각의 후속(subsequent) 희석용 개별 용기들을 사용함으로써, 원하는 농도에 도달할 때까지 농도의 균일한 감소를 달성한다.

- <25> 또한, 초음파 또는 전자기 작동, 및 기타 다른 기계적 작동을 이용하여 외부적인 작동을 수행할 수 있다.
- <26> 다음 단계 기간 중에, 약제학적 물질("포화된" 락토오스 형태의 활성 물질)을 생산하기 위하여, 유동층 장치(예컨대, Hiittlin GmbH에서 제조한 "Hiittlin Pilotlab")를 이용하여, 수성-알콜성 희석(바람직하게는, 100배 희석)을 이용하여 제조된 활성화 형태의 항체들로, 유동층 내에 도입된 150-250 μ m의 입자 크기를 갖는 과립들[중성 물질 - 락토오스(우유-당)]을 세척함과 동시에, 최대 35 $^{\circ}$ C 이하의 온도에서 건조하는 공정을 수행한다.
- <27> 계산된 양의 제조된 약제학적 물질("포화된" 락토오스 형태의 활성 물질)을 믹서 내에 적재하고, 전체 부하(load) 질량의 10.0 중량% 내지 15.0 중량%의 양으로 도입된 미세결정질 셀룰로오스와 혼합한다. 이어서, (정제(활성화 형태의 항체들의 수성-알콜성 희석액) 내의 약제학적 물질의 함량의 감소로 인한 치료 효과의 감소 없이 비용을 절감하고, 기술적 프로세스를 보다 단순화하며 가속화(speed-up)하기 위하여 필요하기 때문에) "불포화된" 락토오스를 전체 부하 질량의 30-80 중량%의 양으로 혼합물에 첨가하고, 스테아르산마그네슘을 전체 부하 질량의 0.8-1.2 중량%의 양으로 첨가한 후, 균일한 혼합을 수행한다.
- <28> 수득된 균질한 무수 혼합물을 펠렛화 기계[예컨대, 정제-프레스(tablet-press) Korsch-XL 400]에 공급하여, 직접 건식 가압성형을 이용하여 대략 150-500 mg의 정제들을 형성시킨다.
- <29> 활성화 형태의 다클론 모르핀 항체들(항혈청)로서의 약물을 생산하는 실시예가 아래에 기술되어 있는데, 활성화 형태의 다클론 모르핀 항체들(항혈청)로서의 약물을 생산하는 방법은 몇 단계로 수행된다.
- <30> 모르핀-오브알부민 컨쥬게이트(morphine-ovalbumin)를 생산하는 단계
- <31> 5.0 ml의 증류수 중의 50 mg(0.001 mmol)의 오브알부민 용액을, 냉각 기간 중에 3 ml의 증류수 중의 15 mg(0.055 mmol)의 수용성 카르보디아미드 용액이 적가되는 15.0 mg(0.039 mmol)의 모르핀 6-헤미숙시네이트를 함유하는 2.0 ml의 디메틸포름아미드와 혼합한다. 수득된 컨쥬게이트는 Sephadex G25를 보유한 칼럼 상에서 겔-크로마토그래피를 이용하여 분리되고, 친유적으로(liophilicly) 건조된다.
- <32> 280 nm에서의 흡수 변화를 이용한 초기 단백질과 흡수된 컨쥬게이트의 UV-스펙트럼에 기초하여, 결합된 모르핀의 양을 계산한다. UV-스펙트럼에 기초할 때, 합성된 컨쥬게이트는 단백질 1몰 당 12-15 몰의 합텐을 함유한다.
- <33> 모르핀-오브알부민 컨쥬게이트 단일항원특이성 혈청을 생산하는 단계
- <34> 10일 간격의 주기로 2 kg 이하의 체중의 "비엔나 블루(Vienna blue)" 토끼들의 면역화를 수행한다. 최대 주사수는 4이다. 관절 림프절들의 영역 내의 전단 및 후단에 면역화 당 1 mg의 양의 컨쥬게이트를 투여한다. 이러한 목적을 위해, 항원을 1 ml의 완전 프로인트 아쥬반트(complete Freund's adjuvant)에 미리 용해시킨다. 면역화 혼합물의 부피는 2 ml이다.
- <35> 전술한 항원과 아쥬반트의 비율을 유지하면서, 불완전 프로인트 아쥬반트(incomplete Freund's adjuvant)를 이용하여 추가의 면역화를 수행한다.
- <36> 면역화 후 10일째에 동물의 귀 말초 정맥으로부터 시험 혈액 샘플을 취한다.
- <37> 실온에서 10분 동안 1000g으로 원심분리한 후, 최종 농도가 13%에 도달할 때까지 보존제로서의 클로로포름을 첨가함으로써, 토끼 혈청을 수득한다.
- <38> 효소-표지된 항종(antispecies) 항체 컨쥬게이트를 이용하여 측정되는 모르핀 특이적 항체들의 존재에 대한 면역-효소 분석(immune-enzyme analysis)을 이용하여, 수득된 항혈청을 검사하였다.
- <39> 이와 같이 수득된 항혈청은 1:1000-1:25,000의 희석에서 특이적 항체들을 함유한다.
- <40> 다음, 생성된 항혈청으로부터 γ -글로불린이 풍부한 분획(fraction)을 분리한다. 이러한 목적을 위해, 50% 황산암모늄을 사용한 단백질 침전(protein precipitation)을 이용한 후, 30% 식염수 용액으로 잔류물을 세척하고, 원심분리하고, 인삼염 완충액에 대한 투석(dialysis)을 수행하였다. 이와 같이 제조된, 주어진 항원 특이적 항체들을 함유하는 분획은 약물을 제조하는 다음 단계 기간 중에 사용한다.

- <41> 활성화 형태의 모르핀 항체들을 생산하는 단계
- <42> 항혈청의 γ -글로불린 분획 0.5 ml를 E-6₁ 용기 내에 배치시킨 후, 증류수 4.5 ml를 첨가하고, 10회 진탕을 행함으로써, 첫번째 100배 희석액 5 ml를 생성시킨다. 이어서, 첫번째 100배 희석액 0.05 ml를 E-6₂ 용기 내에 배치시킨 후, 증류수 4.95 ml를 첨가하고, 10회의 진탕을 행함으로써, 두번째 100배 희석액 5.0 ml를 생성시킨다. 두번째 100배 희석액과 마찬가지로, 세번째 내지 스물아홉번째 100배 희석액을 제조한다.
- <43> 스물아홉번째 희석액을 70% 에틸 알콜 중에 희석시킴으로써, 서른번째 100배 희석액을 수득한다.
- <44> 수득된 수성-알콜성 용액은 제안된 약물의 고형 제제(질량이 주로 240-300 mg인 둥근 정제)의 직접 건식 가압성형을 위한 기초로서 역할을 하는 "포화된" 락토오스 형태의 활성 화합물의 약제학적 물질을 생산할 때, 중성 담체인 락토오스(우유-당)의 입자를 유동층에서 세척하는데 사용된다.
- <45> 조건부로 상승된 항체(potentiated antibody)들이라고도 불리는 활성화 형태의 항체들에 기초한 약물의 고형 제제를 사용하여, 각종 병리학적 증후군들을 치료하는 실시예는 하기와 같다.

실시예

- <46> 실시예 1
- <47> 19세의 환자 V. 2개월 동안 1주일에 3회 이상 흡입에 의해 헤로인(heroin)을 투여하였다. 부모의 동의에 기초하여, 환자를 입원시키고, 24일 동안 격리된 수용소(isolated unit)에 배치시켰다. 입원 후 2일째에, 환자는 과민성이 되었고, 수면 장애(sleep disturbance)가 심화되었다. 대화 기간 중에, 환자는 마약류에 대한 유혹을 호소하였다. 처방은 다음과 같았다: 하루에 6회 상승된 항체들(모르핀 염산염에 대한 항혈청의 γ -글로불린 분획의 동종요법 희석액 C30)로 "포화된" 정제 1정. 3주 후에, 환자는 차분한 감정(steady mood), 만족스러운 식욕 및 수면을 보여 주었다. 심리학자와의 개별 상담 기간 중에, 환자는 유혹을 경험하지 않았다고 진술하였다. 환자는 하루 1정씩 매일 헤로인 항체들을 계속해서 섭취하도록 권고받았다. 어머니를 따라 병원을 퇴원한 후 2개월째에, 환자는 마약류를 섭취하지 않는다.
- <48> 실시예 2
- <49> 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology)의 기능적 분류(functional classification)에 따른 등급이 III 등급인 류마티스 관절염(RA)을 5년 동안 앓고 있는 57세 환자 K는 류마티스 관절염의 악화로 인하여 입원하였다. 입원시 환자는 열(fever), 조조 강직(morning stiffness), 손상된 관절에 있어서의 통증, 손상된 관절의 염증 등의 상당한 증가에 대한 불만을 호소하였다. 객관적인 견지에서, 환자는 37.5°C의 체온, 현저한 충혈, 및 손목, 발목 및 근위 지간 관절(proximal interphalangeal joint)들의 기형, 촉진(觸診, palpation) 기간 중의 통증 등을 나타내었다. 혈액 시험에서, ESR 35 mm/h, 류마티스 인자(rheumatoid factor) ++ 등을 나타내었다. 비스테로이드성 항염증 약물들의 내성 불량으로 인하여, 처방은 다음과 같았다: 1일 3회 상승된 항체들[제조함 인간 종양 괴사 인자 알파에 대한 단클론 항체들의 동종요법 희석액들 C50과 C200의 혼합물(1:1)]로 "포화된" 정제 1정. 치료 개시 후 3일째에, 환자에게서 통증 증후군의 상당한 감소, 정상 체온으로 떨어진 체온 등이 관찰되었다. 치료 7일째, 입원 전에 관찰된 조조 강직은 아직 남아 있었다. 환자는 임상실험적(clinical-laboratory) 완화(경감) 후 14일째에 퇴원하였다. 환자는 이틀마다 1정을 섭취함으로써 약물의 예방적 투여를 하도록 권고받았다. 퇴원 후 2개월째에, 환자의 등급은 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology)의 기능적 분류(functional classification)에 따른 등급이 III 등급에서 II 등급으로 변화되었다.
- <50> 실시예 3
- <51> 51세의 환자 S는 비뇨기과 의사를 방문하여, 성욕(libido) 감소, 발기 이상, 성교시의 만족감 저하 등에 대하여 호소하였다. 상기 언급된 증후군들은 2년 이상 전부터 심화되었다. 또한, 지난 3년 동안, 환자에게서 간헐적 우울증, 그리즐(grizzle), 기억 손상 및 수면 장애, 작업 능력 감소, 심계항진 발작(palpitation attacks), 동맥혈압 변동 등이 관찰되었다. 객관적 견지에서, 환자는 전립선의 적당한 확대를 나타내었다. 처방은 다음과 같았다: 3일마다 1회씩 상승된 항체들[인간 내피 NO 합성효소 D6, C30 및 C200의 단편에 대한 단클론 항체들의 동종요법 희석액들의 혼합물(1:1:1)]로 "포화된" 정제 1정. 치료 개시 후 2주째에, 환자는 건강 상태의 전반적인 향상[전반적으로 보다 높은 긴장(tonus), 보다 양호한 수면 등]와 더불어 발기 향상 및 성욕 증가 등을 나타내었다. 환자는 1주일에 1-2회씩 의약을 섭취하도록 권고받았다. 치료 개시 후 외래 후속 진료를 위한 방문 2개월 동안, 환자는 이전의 증상들에 대한 호소를 하지 않았고, 성욕 레벨, 발기, 및 성교시 만족감 등의 회복이 관찰

되었다.