



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101415403 B

(45) 授权公告日 2013. 07. 10

(21) 申请号 200680054050. 1

A61K 39/395 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 05. 16

A61J 3/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2006107580 2006. 03. 13 RU

(56) 对比文件

RU 2161481 C2, 2001. 01. 10, 第 8、9、14、
16 — 18 页 .

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2008. 09. 27

RU 2182008 C1, 2002. 05. 10, 第 1 — 5 页 .

US 6326360 B1, 2002. 12. 04, 第 1 — 14 栏 .

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/RU2006/000237 2006. 05. 16

RU 2201254 C1, 2003. 03. 27, 权利要求 1.

RU 2201254 C1, 2003. 03. 27, 权利要求 1.

(87) PCT 申请的公布数据

W02007/105981 RU 2007. 09. 20

SU 1836083 A3, 1993. 08. 23, 第 1 — 16 栏 .

审查员 吕茂平

(73) 专利权人 奥列格·伊利奇·爱泼斯坦

地址 俄罗斯联邦莫斯科

(72) 发明人 奥列格·伊利奇·爱泼斯坦

(74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所

11326

代理人 李宓

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

药物制剂的固体口服剂形式及其制备方法

(57) 摘要

一种抗体基药物制剂的固体口服剂形式, 其中抗体基药物制剂含有有效量的载体, 并被灌注活性形式的抗体的醇水稀释液, 其中所述醇水稀释液是通过使用外部作用将抗体的重复连续稀释液与药物上可接受的添加剂进行组合制备的。本发明生产抗体基药物制剂的固体口服剂形式的方法包括制备抗物质抗体的醇水稀释液, 通过将重复连续的稀释液与外部作用根据顺势疗法进行组合获得活性形式, 将载体和所得到的醇水稀释液灌注到假液化沸腾层中, 同时在等于或低于 35℃ 的温度下将所述载体进行干燥, 以药物上可接受的顺序与药物上可接受的载体进行混合, 以及后续通过直接干压的制粒过程, 从而形成片剂。

1. 一种制备抗体基药物制剂的固体口服剂形式的方法,该方法包括:

通过重复连续稀释和外部作用来制备活性形式的物质抗体的醇水稀释液,将载体和所获得的醇水溶液灌注到在最高达到 35℃ 的温度下进行顺流干燥的流化沸腾床中,以药物上可接受的顺序与药物上可接受的添加剂进行混合,以及后续使用直接干燥压制的制粒形成片剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中中性物质乳糖用作载体。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述乳糖的粒度范围为 150 ~ 250 μm 。

4. 固体口服形式的抗体基药物制剂,其含有有效量的载体,并被灌注活性形式抗体的醇水稀释液,所述活性形式抗体的醇水稀释液是结合重复连续稀释的抗体与利用外部作用制备而成,其中所述灌注在顺流干燥的流化沸腾床中进行,其中所述固体口服剂形式是片剂形式并含有粘合剂和润滑剂,二者均为药物上可接受的添加剂。

5. 根据权利要求 4 所述的固体口服形式的抗体基制剂,其中针对参与调节或影响病理症状形成机制的内源物质的抗体的醇水稀释液被用于灌注;通过将重复的连续稀释液与外部作用结合,将所述抗体以活性形式进行使用。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的固体口服形式的抗体基制剂,其中所述制剂包含中性物质乳糖作为载体。

7. 根据权利要求 4 所述的固体口服形式的抗体基制剂,所述制剂还含有中性物质乳糖作为药物上可接受的添加剂,其量占固体口服形式片剂质量的 30-80wt%。

8. 根据权利要求 4 所述的固体口服形式的抗体基制剂,所述制剂还含有固体口服形式片剂质量的 10.0-15.0wt% 的微晶纤维作为粘结剂,和固体口服形式片剂质量的 0.8-1.2wt% 的硬脂酸镁作为润滑剂。

9. 根据权利要求 4 或 5 所述的固体口服形式的抗体基制剂,其中所述制剂包含多种十倍和 / 或百倍醇水顺势疗法稀释物的混合物。

药物制剂的固体口服剂形式及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,并且可以用于技术上简易制备抗体基药物的固体口服剂形式,用于对病态综合症进行有效治疗,而没有显著的副作用。

背景技术

[0002] 现有技术中已知抗体基药物(血清、免疫球蛋白)其以治疗剂量使用(例如,参见 Russian Drug Register(俄罗斯), Drug Encyclopedia, 第 7 版, 2000 年, 第 358 ~ 359 页)。然而,这些药物被制备在适合注射的液体制剂中,并被肠胃外给药,因为这是能够提供这些药物生物有效性的唯一给药方法。

[0003] 另外,这些药物的应用领域限于主要传染疾病的病原治疗;它们的应用可能与不利的副作用有关。

[0004] 还已知制备药物固体形式的方法,包括将含有活性物质和药物上可接受的添加剂的碾碎的干燥组分进行挤压(RU2203054C2, A61K9/20, 2003)。

发明内容

[0005] 本发明的目的是开发适于口服给药的抗体基药物的固体形式,以及制备活性形式的这类抗体基药物的技术上简单的方法,所述抗体基药物是使用顺势疗法技术以药片形式制备的。

[0006] 现有技术的问题是这样解决的,固体口服剂形式的抗体基药物含有有效量的载体,并被灌注活性形式抗体的醇水稀释液,其中所述活性形式抗体的醇水稀释液是将利用外部作用重复连续稀释的抗体与药物上可接受的添加剂进行组合所制备的。

[0007] 在这种情况下,醇水溶液含有活性形式的抗体,所述抗体针对参与调节或影响病理状态形成机制的内源性化合物,其中所述活性形式是通过重复稀释和使用顺势疗法技术的外部作用制备的。

[0008] 使用机械摇晃或超声或电磁场对稀释液进行处理作为外部作用。

[0009] 另外,药物含有中性物质-乳糖作为载体,粘结剂和润滑剂作为药物上可接受的添加剂。

[0010] 在这种情况下,固体口服剂形式还含有占固体口服剂形式(片剂)质量为 30 重量%~80 重量%的中性载体(乳糖)作为药物上可接受的添加剂,其含有占固体口服剂形式(片剂)质量为 10.0 重量%~15.0 重量%的微晶纤维作为粘结剂,其含有固体口服剂形式(片剂)质量为 0.8 重量%~1.2 重量%的硬脂酸镁作为润滑剂。

[0011] 活性形式的抗体由多种十倍和/或百倍醇水顺势疗法稀释的混合物构成。

[0012] 生产固体口服形抗体药物的方法也可以解决现有技术的问题,其中所述方法包括制备活性形式抗体的醇水稀释液,在最高达到 35℃ 的温度下顺流干燥的流化沸腾床中为中性载体灌注醇水稀释液,以药物上可接受的顺序与药物上可接受的添加剂进行混合,以及使用直接干燥压制的后续制粒过程(形成片剂),其中所述活性形式的抗体是通过使用顺

势疗法技术将重复连续稀释液与外部作用组合所得到的。

[0013] 在这种情况下,粒度在 $150\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ 之间的中性物质 - 乳糖被用作载体。

[0014] 根据所涉及的技术,为固体药物制剂加入活性形式的抗体提供了口服给药抗体基药物,而同时保持生物活性的可能性。

[0015] 利用各种百倍醇水顺势疗法稀释液的混合物作为活性形式的抗体提高了所涉及药物在针对某种稀释的个体忍受(不敏感)条件下的治疗效率。

[0016] 另外,所设计成份(组分)的定性、定量、粒度测定和结构组成确保使用直接干燥压制同时利用有限数量的添加剂而形成可靠的片剂。

具体实施方式

[0017] 为了制备药物物质,使用针对参与调节或影响病理症状形成机制的物质的多克隆抗体、单克隆抗体和天然抗体。

[0018] 获得抗体的方法被描述在例如出处:Immunological methods(俄罗斯), G.Frimel 编辑,莫斯科, " Meditsina ", 1987, 第 9-33 页中。

[0019] 多克隆抗体,特别是与不同类型的化合物如蛋白质、多聚核苷酸、寡糖、糖脂等结合的多克隆抗体,以及与低分子量物质(肝素)结合的多克隆抗体是作为动物活性免疫的结果所产生的。为了该目的,根据抗原特定研究的时间表,动物被进行了一系列注射,所述抗原表示单独分离的高分子物质,或者合成的偶联物 - 在使用肝素时。作为进行该程序的结果,获得了具有高抗体含量的单一特异性抗血清用于进一步的应用。如果必要,对抗血清中所存在的抗体进行纯化。为了该目的,使用通过盐沉淀或离子交换层析法的分馏。

[0020] 使用杂交技术,获得能够与低分子量肝素以及高分子量物质的抗原决定簇相互作用的不同特异性单克隆抗体。该过程的起始阶段包括基于在制备多克隆抗血清的过程中已经开发的原理进行免疫。工作的进一步阶段提供了获得产生与抗体特异性类似的克隆的杂交细胞。使用与多克隆抗血清相同的方法完成对它们单独的分离。

[0021] 使用亲和层析法从人血清中分离针对外源抗原和不同来源生物调节剂的天然抗原。为了该目的,将具有共价连接抗原(其代表肝素或大分子化合物)的载体作为免疫吸附剂。进行层析的结果是,获得了特异性和亲和力分布窄的抗体群。

[0022] 所分离的物质或药物抗体经历了连续的重复稀释并结合外部作用外部作用,其中所述外部作用主要是垂直摇晃,直到获得活性形式,例如使用顺势疗法增强技术(参见,例如 V. Shvabe, Homeopathic drugs(俄罗斯). A description and preparation guide, 莫斯科, 1967, 第 12 ~ 38 页;或者 G. Keller, Homeopathy(俄罗斯), 莫斯科, " Meditsina ", 2000, part1, 第 37 ~ 40 页)。在这种情况下,通过将 1 体积份的起始物质(抗体)梯度稀释在 9 体积份(用于十倍稀释 D) 或者稀释在 99 体积份(用于百倍稀释 C), 或者稀释在 999 体积份(用于千倍稀释) 中性溶剂(蒸馏水和 / 或 70% 乙醇) 中, 得到浓度的统一降低, 接着对每种所得到的稀释液进行重复垂直摇晃, 以及利用主要独立的容器进行每一后续稀释, 直到达到期望的浓度。

[0023] 在浓度降低的过程中, 可以使用超声或电磁作用力以及其他机械作用力进行外部作用。

[0024] 在下一阶段中, 为了制备药物物质(“饱和”乳糖形式的活性成分), 加入粒度为

150 ~ 250 μm 的中性物质—乳糖（乳糖，milk-sugar）颗粒，并与活性形式的抗体灌注到流化床中，其中所述抗体是在最高达到 35℃ 的温度下进行顺流干燥利用醇水稀释液（优选，百倍稀释）制备的，其中所述顺流干燥是使用流化床设备进行的，例如 Hiittlin GmbH 所制造的 " HiittlinPilotlab "。

[0025] 将计算得到量的所制备药物物质（“饱和”乳糖形式的活性成分）装载到混合器中，并与以占总装载质量 10.0 重量% ~ 15.0 重量% 的量加入微晶纤维进行混合。接着，将“不饱和”乳糖加入到混合物中（为了降低成本，并一定程度上简化和加速了技术工艺，而没有由于片剂中药物物质的含量（活性形式抗体的醇水稀释液）降低治疗处理的效率），其量为总装载质量的 30 重量% ~ 80 重量%；以及占总装载质量的 0.8 重量% ~ 1.2 重量% 的硬脂酸镁，接着进行均一混合。

[0026] 将所获得的干燥均匀混合物提供到粒化机械，例如片剂—压制机 Korsch-XL400，以使用干燥压制形成圆形的 150-500mg 药片。

[0027] 下面所描述的是生产作为活性形式的多克隆吗啡抗体（抗血清）药物的方法，其工艺是以多个阶段进行的。

[0028] 生产吗啡—卵清蛋白偶联物的阶段。

[0029] 将 5.0ml 蒸馏水中 50mg (0.001mmol) 卵清蛋白的溶液与含有 15.0mg (0.039mmol) 吗啡 6-半琥珀酸盐的 2.0ml 二甲基甲酰胺进行混合，随着冷却，向其中逐滴加入 3ml 蒸馏水中的 15mg (0.055mmol) 水溶性碳化联胺 (carbodiimide)。在 4℃ 下，将反应混合物孵育 5 小时。在具有 Sephadex G25 的柱子上，使用凝胶层析获得偶联物，并进行冷冻干燥。

[0030] 根据起始蛋白质以及所获得偶联物的 UV 图谱使用在 280nm 处的吸收变化计算所结合吗啡的量。根据 UF- 图谱数据，合成的偶联物含有 12 ~ 15 摩尔肝素 / 摩尔蛋白质。

[0031] 制备吗啡—卵清蛋白偶联物单一特异性血清的阶段。

[0032] 在 10 天间隔的循环基础上，对重量不超过 2kg 的“维也纳蓝”兔进行免疫。最大注射次数是 4。以每次免疫 1mg 的量将偶联物注射到关节淋巴结的前后端。为了该目的，首先将抗原溶解在 1ml 完全 Freund 氏佐剂中。免疫混合物的体积是 2ml。

[0033] 使用不完全 Freund 氏佐剂进行进一步的免疫，同时维持上述的抗原和佐剂的比例。

[0034] 在免疫 10 天后，从动物的耳外周静脉取出试验血样。

[0035] 通过在室温下 1000g 离心 10 分钟获得兔血清，接着加入氯仿作为防腐剂直到达到 13% 的最终浓度。

[0036] 使用免疫—酶分析对所得的抗血清检测吗啡特异性抗体的出现，这是通过使用酶标记的抗体偶联物所确定的。

[0037] 所获得的抗血清含有 1:1000 ~ 1:25000 稀释的特异性抗体。

[0038] 接着，从所制备的抗血清分离富含 γ -球蛋白的馏分。为了该目的，将使用 50% 硫酸铵的蛋白质沉淀，接着使用 30% 的盐溶液清洗残余，离心并进行针对磷酸盐缓冲液的透析。所制备的馏分含有给定抗原特异性的抗体，其在下一阶段中被用于制备药物。

[0039] 制备活性形式的吗啡抗体的阶段。

[0040] 将 0.5ml 抗血清的 γ -球蛋白馏分置于 E-61 容器内，接着加入 4.5ml 蒸馏水，并摇晃 10 次，这得到了 5ml 的第一级百倍稀释液。接着将 0.05ml 的第一级百倍稀释液置于

E-6₂ 容器中,接着加入 4.95ml 蒸馏水,并摇晃 10 次,这得到了 5.0ml 的第二级百倍稀释液。与第二级百倍稀释液类似,制备第 3 级~第 29 级百倍稀释液。

[0041] 通过将第 29 级稀释液稀释在 70% 的乙醇中获得第 30 级百倍稀释液。

[0042] 在制备“饱和”乳糖形式的活性化合物的药物物质时,所获得的醇水溶液被用于将中性载体(乳糖(乳糖, milk-sugar))微粒灌注到流化床中,其作为直接干压形成所设计药物固体口服剂形式(质量主要为 240mg 和 300mg 的圆形药片)的基础。

[0043] 下面提供了使用基于活性形式的抗体的固体形式药物治疗各种病理症状的例子,有时,所述活性形式的抗体被称作加强的抗体(根据在顺势疗法文献中所使用的术语的类似情况)。

[0044] 实施例 1

[0045] 患者 V, 年龄 19 岁。自己通过吸入给药海洛因每周至少 3 次,持续 2 个月。根据父母的同意,患者住院,并置于隔离的单元 24 天。入住两天后,患者变得急躁,并且产生了睡眠干扰。在交谈过程中,说起他已经留意到对麻醉药的上瘾。处方:1 片“饱和”的增强抗体—针对吗啡盐酸盐的抗血清 γ -球蛋白馏分的顺势疗法稀释液 C30, 每日 6 次。3 周后,患者表现出情绪稳定,饮食和睡眠令人满意。在医生的单独会诊中,患者提出他不再上瘾。推荐按照每日一片的基础持续服用海洛因抗体。两个月后出院,根据其母亲的描述,患者不再服用任何麻醉药。

[0046] 实施例 2

[0047] 患者 K, 年龄 57 岁,患类风湿性关节炎(RA)5 年,根据美国风湿病学会的功能分类为 III 级,并由于疾病的恶化而住院。入住之后:抱怨发烧,患病关节处晨僵和疼痛显著增加,以及他们的炎症。客观症状:体温 37.5℃,腕部、踝部和近侧指节间关节明显的充血和变形,触诊中有疼痛。血液测试中:ESR35mm/h、类风湿因子 ++。由于对非甾体类抗炎药的耐性差,因此处方为:1 片“饱和”增强抗体—针对重组人肿瘤坏死因子 α 的单克隆抗体顺势疗法稀释液 C50、C200(1:1)的混合物,每日 3 次。开始治疗后 3 天,患者观察到疼痛症状的显著减少,提问降低到正常体温。在治疗的第 7 天:住院之前观察到的晨僵仍然存在。第 14 天,患者出院,并省去了检验科。推荐通过每隔一日服用 1 片,进行预防性给药。出院后 2 个月,根据 RA 功能分类,患者的级别从 III 级变为 II 级。

[0048] 实施例 3

[0049] 患者 S, 年龄 51 岁,咨询泌尿科医师抱怨性欲降低,勃起异常,性交快感减少。所提到的症状在过去两年中加重。在过去 3 年中还观察到偶尔的忧虑、暴躁、记忆损失和睡眠干扰、工作能力下降、心悸发作、动脉血压波动。客观症状:显示前列腺的中等增大。诊断:退化性激素变化所引起的勃起功能障碍。处方:1 片“饱和”增强的抗体—针对人内皮 NO 合成酶片段的单克隆抗体的顺势疗法稀释液 D6、C30 和 C200 的混合物(1:1:1),每 3 天一次。开始治疗后 2 周,患者表现出勃起改善,性欲的提高,以及身体状况的整体提高:全面肌肉强直性更高,睡眠更好。推荐每周服药 1~2 次。在开始治疗 2 个月的回访中,患者表示没有先前的抱怨,观察到性欲水平、勃起和性交快感的恢复。