



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006107580/15, 13.03.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2006

(45) Опубликовано: 10.11.2007 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2201254 C1, 27.03.2003. RU 2161484
C2, 10.01.2001. SU 1836083 A3, 23.08.1993. RU
2182008 C1, 10.05.2002. US 6326360, 04.12.2001.

Адрес для переписки:

125009, Москва, Средний Кисловский пер.,
7/10, кв.26, А.С. Попову

(72) Автор(ы):

Эпштейн Олег Ильич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Эпштейн Олег Ильич (RU)

(54) СПРЕССОВАННАЯ ТВЕРДАЯ ОРАЛЬНАЯ ФОРМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДОЙ ОРАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии и медицины и может быть использовано для технологически простого получения спрессованной твердой оральной формы лекарственного препарата на основе антител в сверхмалой дозе для эффективного лечения патологического синдрома без выраженных побочных эффектов. Сущность изобретения заключается в том, что средство для лечения патологического синдрома на основе антител содержит эффективное количество лактозы, орошенной спиртовым разведением активированной формы антител в сверхмалых дозах к веществу, участвующему в регуляции или

воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома, приготовленной путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии, а в качестве фармацевтически приемлемых добавок содержит связующее вещество и скользящее вещество. При этом твердую оральную форму лекарственного препарата получают прямым сухим прессованием смеси действующего вещества, приготовленного путем орошения лактозы с размером частиц от 150 до 250 мкм в псевдооживленном - кипящем слое, с фармацевтически приемлемыми добавками. Изобретение обеспечивает повышение эффективности средства. 2 н. и 1 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)**A61K 39/395** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006107580/15, 13.03.2006**(24) Effective date for property rights: **13.03.2006**(45) Date of publication: **10.11.2007 Bull. 31**

Mail address:

**125009, Moskva, Srednij Kislovskij per.,
7/10, kv.26, A.S. Popovu**

(72) Inventor(s):

Ehpshtejn Oleg Il'ich (RU)

(73) Proprietor(s):

Ehpshtejn Oleg Il'ich (RU)**(54) PRESSED SOLID ORAL FORMULATION OF MEDICINAL PREPARATION AND METHOD FOR PREPARING SOLID ORAL FORMULATION OF MEDICINAL PREPARATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacology, pharmacy.

SUBSTANCE: antibody-base agent for treatment of pathological syndrome contains effective amount of lactose irrigated with antibodies activated form in alcoholic medium and taken in super-small doses to a substance taking part in regulation or effecting on mechanisms for formation of pathological syndrome. Agent is prepared by multiple successive diluting and external effect by homeopathic technology and agent contains a binding substance and slipping substance as pharmaceutically acceptable additives. The solid oral formulation of a

medicinal preparation is prepared by direct dry pressing of active substance mixture prepared by irritation of lactose with particles size from 150 to 250 mcm in quasi-liquid boiling layer with pharmaceutically acceptable additives. Invention provides enhancing effectiveness of agent. Invention can be used for technologically simple preparing the pressed solid oral formulation of the antibodies-base medicinal preparation in super-small dose for effective treatment of pathological syndrome and without expressed adverse effects.

EFFECT: improved preparing method.

3 cl, 3 ex

RU 2 309 732 C1

RU 2 309 732 C1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для технологически простого получения спрессованной твердой оральной формы лекарственного препарата на основе антител в сверхмалой дозе для эффективного лечения патологического синдрома без выраженных побочных эффектов.

5 Из уровня техники известны лекарственные препараты (сыворотки, иммуноглобулины) на основе антител, используемых в терапевтических дозах (например, см. Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 7-е изд., 2000, стр.358-359). Однако данные лекарственные препараты сложно приготовить в удобной для орального введения твердой лекарственной форме, поскольку действующее вещество, как правило,
10 находится в жидком виде. Кроме того, область применения данных препаратов ограничена этиологическим лечением преимущественно инфекционных заболеваний и их использование может быть сопряжено с нежелательными побочными эффектами.

Известна также спрессованная твердая оральная форма лекарственного препарата, включающая эффективное количество действующего вещества и фармацевтически
15 приемлемые добавки, которую получают путем прессования сухих измельченных компонентов, содержащих действующее вещество и фармацевтически приемлемые добавки (RU 2203054 C2, A61K 9/20, 2003). Данное технологически сложное решение основано на использовании измельченного твердого действующего вещества и включает значительное количество добавок и поэтому практически не применимо для получения
20 твердой оральной формы лекарственных препаратов на основе антител (антисыворотки), используемых в сверхмалых дозах.

Изобретение направлено на создание твердой форма лекарственного препарата на основе антител для лечения патологического синдрома, пригодной для орального введения, и технологически простого способа получения лекарственного препарата на
25 основе антител в сверхмалых дозах, приготовленных по гомеопатической технологии, в виде таблеток.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что спрессованная твердая оральная форма лекарственного препарата на основе антител для лечения патологического синдрома, включающая эффективное количество действующего вещества
30 и фармацевтически приемлемые добавки, в качестве действующего вещества - фармацевтической субстанции содержит эффективное количество лактозы, орошенной спиртовым разведением активированной формы антител в сверхмалых дозах к веществу, участвующему в регуляции или воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома, приготовленной путем многократного последовательного
35 разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии.

При этом спрессованная твердая оральная форма лекарственного препарата в качестве фармацевтически приемлемых добавок содержит связующее вещество и скользящее вещество.

Кроме того, спрессованная твердая оральная форма лекарственного препарата в
40 качестве фармацевтически приемлемых добавок дополнительно может содержать нейтральный наполнитель - лактозу в количестве 30÷80 мас.% от массы твердой оральной формы - таблетки, при этом предпочтительно в качестве связующего вещества использовать микрокристаллическую целлюлозу в количестве 10,0÷15,0 мас.% от массы
45 твердой оральной формы - таблетки, а в качестве скользящего вещества - стеарат магния в количестве 0,8÷1,2 мас.% от массы твердой оральной формы - таблетки.

Предпочтительно, чтобы активированная форма антител в сверхмалых дозах содержала смесь различных сотенных спиртовых разведений.

Решение поставленной задачи обеспечивается также тем, что в способе получения твердой оральной формы лекарственного препарата на основе антител для лечения
50 патологического синдрома путем прессования компонентов, содержащих действующее вещество - фармацевтическую субстанцию и фармацевтически приемлемые добавки, согласно изобретению действующее вещество - фармацевтическую субстанцию готовят путем орошения гранул лактозы с размером частиц от 150 до 250 мкм в

псевдооживленном - кипящем слое спиртовым разведением активированной формы антител в сверхмалых дозах к веществу, участвующему в регуляции или воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома, приготовленной путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии и сушки при температуре не выше 35°C, смешивают в фармацевтически приемлемой последовательности с фармацевтически приемлемыми добавками и производят таблетирование - формирование таблеток прямым сухим прессованием.

Введение в соответствии с изобретением орошением в псевдооживленном слое фармацевтической субстанции в виде спиртового разведения активированной формы антител в сверхмалых дозах в гранулы лактозы обеспечивает возможность получения нового класса фармакологических препаратов на основе антител в твердой лекарственной форме, удобной для орального применения, которые характеризуются специфической фармакологической активностью, отсутствием побочных эффектов при сохранении терапевтического действия, технологической простотой изготовления, экологической чистотой и низкой себестоимостью. При этом использование в качестве активированной формы антител в сверхмалых дозах смеси различных сотенных спиртовых разведении повышает терапевтическую эффективность заявленного лекарственного препарата при различной индивидуальной чувствительности организма к активированной форме антител.

Кроме того, качественный, количественный, гранулометрический и структурный состав заявленных ингредиентов (компонентов) обеспечивает возможность надежного формирования таблеток прямым сухим прессованием с использованием ограниченного количества добавок.

Заявленное изобретение осуществляется следующим образом.

Для приготовления фармацевтической субстанции используют поликлональные антитела, моноклональные антитела и естественные антитела к веществу, участвующему в регуляции или воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома.

Методики получения антител описаны, например, в книге: Иммунологические методы, под ред. Г.Фримеля, М.: Медицина, 1987, с.9-33.

Поликлональные антитела, специфически связывающиеся с соединениями различных классов - белками, полинуклеотидами, олигосахаридами, гликолипидами и т.д., а также взаимодействующие с низкомолекулярными веществами (гаптенами) получают активной иммунизацией животных. Для этого по специально разработанной схеме животным делают серию инъекций антигеном, который представляет собой либо индивидуально выделенную высокомолекулярную субстанцию, либо является синтетическим конъюгатом - в случае использования гаптенных. В результате проведения такой процедуры получают моносpezifическую антисыворотку с высоким содержанием антител, которую и используют в дальнейшей работе. При необходимости проводят очистку антител, присутствующих в антисыворотке. Для этого применяют фракционирование солевым осаждением или ионообменную хроматографию.

Моноклональные антитела различной специфичности, взаимодействующие как с низкомолекулярными гаптенами, так и с эпитопами высокомолекулярных веществ, получают с помощью гибридомной технологии. При этом начальная стадия процесса включает иммунизацию, основанную на принципах, уже разработанных при приготовлении поликлональных антисывороток. Дальнейшие этапы работы предусматривают получение гибридных клеток, продуцирующих клоны одинаковых по специфичности антител. Их выделение в индивидуальном виде проводится теми же методами, что и в случае поликлональных антисывороток.

Естественные антитела к экзогенным антигенам и биорегуляторам различной природы выделяют из сыворотки крови человека методом аффинной хроматографии. Для этой цели в качестве иммуносорбента используют носитель с ковалентно связанным антигеном, являющимся либо гаптенным, либо макромолекулярным соединением. В результате проведения хроматографии получают популяцию антител с узким распределением по специфичности и аффинности.

Выделенные антитела к веществу или лекарственному препарату последовательно многократно разводят и подвергают внешнему воздействию, преимущественно вертикальному встряхиванию, до получения активированной формы в сверхмалых дозах, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см., например, В.Швабе, 5 Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению. М.: 1967, с.12-38; или Г.Келлер, Гомеопатия, М.: Медицина, 2000, ч.1, с.37-40). При этом равномерное уменьшение концентрации до получения сверхмалой дозы производят путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 10 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) или в 999 объемных частях (для тысячного разведения) нейтрального растворителя - дистиллированной воды и/или 70% этилового спирта с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы.

15 Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком или электромагнитным воздействием, а также иным механическим воздействием.

На следующем этапе для получения фармацевтической субстанции - действующего вещества в виде «насыщенной» лактозы, в установке кипящего слоя, например, типа 20 «Hüttlin Pilotlab» производства компании Hüttlin GmbH, производят орошение вводимых в псевдооживленный слой гранул нейтрального вещества - лактозы (молочного сахара) с размером частиц 150÷250 мкм приготовленным спиртовым разведением (предпочтительно сотенным) активированной формы антител в сверхмалых дозах с одновременной сушкой при температуре не выше 35°C.

25 Расчетное количество приготовленной фармацевтической субстанции - действующего вещества в виде «насыщенной» лактозы загружают в смеситель и смешивают с микрокристаллической целлюлозой, вводимой в количестве 10,0÷15,0 мас.% от общей массы загрузки. Затем в смесь добавляют «ненасыщенную» лактозу (при необходимости для снижения стоимости и некоторого упрощения и ускорения технологического процесса 30 за счет уменьшения содержания в таблетке фармацевтической субстанции - спиртового разведения активированной формы антител в сверхмалых дозах без снижения эффективности лечебного воздействия) в количестве 30÷80 мас.% от общей массы загрузки и стеарат магния в количестве 0,8÷1,2 мас.% от общей массы загрузки, и 35 равномерно перемешивают.

Полученную сухую гомогенную смесь направляют в таблетирующую машину, например, 40 таблет-пресс Korsch-XL 400, для формирования круглых таблеток прямым сухим прессованием массой 150÷500 мг.

Ниже приведен пример получения лекарственного препарата в виде активированной 40 формы поликлональных антител (антисыворотки) к морфину, процесс которого протекает в несколько этапов.

Этап получение конъюгата морфин-овальбулин.

Раствор 50 мг (0,001 ммоль) овальбулина в 5,0 мл дистиллированной воды смешивают с 2,0 мл диметилформамида, содержащего 15,0 мг (0,039 ммоль) 6-гемисукцината морфина, и при охлаждении по каплям прибавляют раствор 15 мг (0,055 ммоль) водорастворимого 45 карбодиамида в 3 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь инкубируют в течение 5 часов при 4°C. Полученный конъюгат выделяют гель-хроматографией на колонке с Сефадексом G25 и лиофильно сушат.

Количество присоединенного морфина рассчитывают по данным УФ-спектров исходного 50 белка и полученного конъюгата по изменению поглощения при 280 нм. По данным УФ-спектров, в синтезированном конъюгате содержится 12÷15 молей гаптена на моль белка.

Этап получение моноспецифической сыворотки к конъюгату морфин-овальбумин.

Иммунизацию кроликов породы «Венский голубой» весом не более 2 кг осуществляют циклически с 10-дневным интервалом. Максимальное количество инъекций равно четырем.

Конъюгат вводят в передние и задние конечности в область суставных лимфоузлов в количестве 1 мг на одну иммунизацию. Для этого антиген предварительно растворяют в 1 мл полного адъюванта Фрейнда. Объем смеси для иммунизации составляет 2 мл.

Последующие иммунизации проводят с использованием неполного адъюванта Фрейнда, соблюдая указанные выше пропорции антигена и адъюванта. Пробное взятие крови осуществляют из краевой ушной вены животного через 10 дней после иммунизации.

Сыворотку крови кроликов получают центрифугированием при 1000 g в течение 10 минут при комнатной температуре, после чего добавляют в качестве консерванта хлороформ до конечной концентрации 13%.

Полученную антисыворотку проверяют методом иммуноферментного анализа на наличие специфических антител к морфину, выявление которых проводят с помощью конъюгата антивидовых антител, меченых ферментом.

Полученная таким образом антисыворотка содержит специфические антитела в разведении 1:1000 ÷ 1:25000.

Далее из полученной антисыворотки выделяют γ -глобулиновую фракцию. Для этой цели используют осаждение белка 50% сульфатом аммония с последующей промывкой осадка 30% солевым раствором, центрифугированием и диализом против фосфатного буфера. Приготовленную таким образом фракцию, содержащую специфические антитела к данному антигену, на следующем этапе используют для приготовления лекарственного препарата.

Этап получения активированной формы антител в сверхмалой дозе к морфину.

0,5 мл фракции γ -глобулинов антисыворотки помещают в емкость Е-6₁, прибавляют 4,5 мл дистиллированной воды, встряхивают 10 раз, получают 5 мл 1-го сотенного разведения. Затем 0,05 мл 1-го сотенного разведения помещают в емкость Е-6₂, прибавляют 4,95 мл дистиллированной воды, встряхивают 10 раз, получают 5,0 мл 2-го сотенного разведения. Аналогично 2-му сотенному разведению готовят с 3-го по 29-е сотенное разведения. Конечное 30-е сотенное разведение получают разведением 29-го в 70% этиловом спирте.

Полученный спиртовой раствор используют для орошения в псевдооживленном слое гранул нейтрального вещества - лактозы (молочного сахара) при получении фармацевтической субстанции - действующего вещества в виде «насыщенной» лактозы, которая является основой для формирования прямым сухим прессованием твердой оральной формы (круглых таблеток, преимущественно, массой 240 и 300 мг) заявленного лекарственного препарата.

Ниже приведены примеры лечения различных патологических синдромов твердой оральной формой лекарственного препарата на основе активированной формой антител в сверхмалых дозах, которые условно (по аналогии с терминологией, используемой в гомеопатической литературе) названы потенцированными антителами.

Пример 1.

Больной В., 19 лет. В течение 2 месяцев не менее трех раз в неделю вводит ингаляционным путем героин. По согласованию с родителями на 24 дня госпитализирован в закрытое отделение. Через 2 дня после поступления стал раздражителен, нарушился сон. При беседе отмечает, что появилось влечение к наркотику. Назначено: по 1 таблетке, «насыщенной» потенцированными антителами гомеопатическим разведением С30 γ -глобулиновой фракции антисыворотки к морфина гидрохлориду - 6 раз в день. Через 3 недели отмечается ровное настроение, удовлетворительные аппетит и сон. При индивидуальных занятиях с психологом уверяет, что влечения не испытывает. Рекомендовано продолжать принимать антитела к героину ежедневно по 1 таблетке. Через 2 месяца после выписки из отделения, со слов матери, наркотики не принимает.

Пример 2.

Больной К., 57 лет, в течение 5 лет страдающий ревматоидным артритом (РА), класс III по функциональной классификации Американской Коллегии Ревматологов, был госпитализирован по поводу обострения заболевания. При поступлении: жалобы на лихорадку, значительное усиление утренней скованности и болей в пораженных суставах,

их опухание. Объективно: температура 37,5°C, выраженная гиперемия и деформация лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставов, боль при пальпации. В анализе крови: СОЭ 35 мм/ч, ревматоидный фактор ++. В связи с плохой переносимостью нестероидных противовоспалительных средств назначено: по 1 таблетке, «насыщенной» потенцированными антителами - смесью гомеопатических разведений C50, C200 (1:1) моноклональных антител к рекомбинантному человеческому фактору некроза опухоли альфа - 3 раза в день. Через 3 суток после начала лечения больной отметил значительное уменьшение болевого синдрома, температура тела снизилась до нормотермии. К 7 суткам лечения: сохраняется утренняя скованность, отмечавшаяся до госпитализации. Больной выписан на 14 сутки с клинико-лабораторной ремиссией. Рекомендован профилактический прием препарата по 1 таблетке через день. Через 2 месяца после выписки больному изменен класс III на класс II по функциональной классификации РА.

Пример 3.

Пациент С., 51 года, обратился к урологу с жалобами на снижение либидо, нарушение эрекции, снижение удовлетворения от полового акта. Указанные симптомы нарастали в течение последних 2 лет. В последние 3 года также отмечает периодическую подавленность, плаксивость, нарушения памяти и сна, снижение работоспособности, приступы сердцебиения, колебания артериального давления. Объективно: выявлено умеренное увеличение предстательной железы. Диагноз: эректильная дисфункция на фоне инволюционных гормональных изменений. Назначено: по 1 таблетке, «насыщенной» потенцированными антителами - смесью гомеопатических разведений моноклональных антител к фрагменту человеческой эндотелиальной NO синтазы C12, C30 и C200 (1:1:1) - 1 раз в 3 дня. Через 2 недели после начала лечения пациент отметил улучшение эрекции и повышение либидо на фоне улучшения общего состояния: повысился общий тонус, улучшился сон. Рекомендован прием препарата 1-2 раза в неделю. При повторной явке через 2 месяца после начала лечения прежних жалоб не предъявляет, отмечает восстановление либидо, эрекции и удовлетворения от полового акта.

Формула изобретения

1. Средство для лечения патологического синдрома на основе антител, выполненное в виде спрессованной твердой оральной формы, отличающееся тем, что оно содержит действующее вещество, представляющее собой гранулы лактозы с размером частиц 150-250 мкм, орошенные спиртовым разведением активированной формы антител в сверхмалых дозах к веществу, участвующему в регуляции или воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома, приготовленной путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии, и полученное в псевдооживленном - кипящем слое, и фармацевтически приемлемые добавки, включающие лактозу в количестве 30-80 мас.% от массы таблетки, микрокристаллическую целлюлозу 10,0-15,0 мас.%, и стеарат магния 0,8-1,2 мас.%.

2. Средство для лечения патологического синдрома на основе антител по п.1, отличающееся тем, что активированная форма антител в сверхмалых дозах содержит смесь различных сотенных спиртовых разведений.

3. Способ получения средства по п.1, характеризующийся тем, что

действующее вещество получают путем орошения гранул лактозы с размером частиц от 150 до 250 мкм в псевдооживленном - кипящем слое спиртовым разведением активированной формы антител в сверхмалых дозах к веществу, участвующему в регуляции или воздействующему на механизмы формирования патологического синдрома, приготовленной путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия по гомеопатической технологии, сушат при температуре не выше 35°C, смешивают с микрокристаллической целлюлозой, добавляют лактозу и стеарат магния, перемешивают и формируют таблетки прямым сухим прессованием.