



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92076

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 39/395

A61J 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ОРАЛЬНА ФОРМА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ АНТИТІЛ ТА СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

1

(21) а200812133
(22) 16.05.2006
(24) 27.09.2010
(86) PCT/RU2006/000237, 16.05.2006
(31) 2006107580
(32) 13.03.2006
(33) RU
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.
(72) ЕПШТЕЙН ОЛЕГ ІЛЛІЧ, RU
(73) ЕПШТЕЙН ОЛЕГ ІЛЛІЧ, RU
(56) UA 76638 C2, 15.08.2006
UA 76639 C2, 15.08.2006
UA 76640 C2, 15.08.2006
UA 76641 C2, 15.08.2006
RU 2 201 254 C1, 27.03.2003
RU 2 161 481 C2, 10.01.2001
(57) 1. Тверда оральна форма лікарського препарату на основі антитіл, яка **відрізняється** тим, що містить ефективну кількість нейтрального носія - лактози, зрошеного водно-спиртовим розчином антитіл в активованій формі, виготовленого шляхом поєднання багаторазового послідовного розчинення антитіл і зовнішнього впливу, та фармацевтично прийнятні добавки, причому як такі використовують зв'язуючу речовину - мікрокристалічну целюлозу - в кількості 10,0-15,0мас.% від маси твердої оральної форми - таблетки, та ковзну речовину - стеарат магнію - в кількості 0,80-1,2мас.% від маси твердої оральної форми - таблетки.
2. Тверда оральна форма лікарського препарату на основі антитіл за п.1, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну добавку додат-

2

ково містить нейтральний наповнювач - лактозу - в кількості 30-80мас.% від маси твердої оральної форми - таблетки.

3. Тверда оральна форма лікарського препарату на основі антитіл за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що для зрошення використовують водно-спиртовий розчин антитіл до ендогенної речовини, яка бере участь в регуляції або впливає на механізми формування патологічного синдрому, в активованій формі, виготовлений шляхом багаторазового послідовного розчинення та зовнішнього впливу.

4. Тверда оральна форма лікарського засобу на основі антитіл за п.1 або 2, яка **відрізняється** тим, що містить як активовану форму суміш різноманітних десяткових і/або сотенних водно-спиртових гомеопатичних розчинів антитіл.

5. Спосіб отримання твердої оральної форми лікарського засобу на основі антитіл, який **відрізняється** тим, що передбачає приготування водно-спиртового розчину активованої форми антитіл до речовини шляхом поєднання багаторазового послідовного розведення та зовнішнього впливу, зрошення отриманим водно-спиртовим розчином носія в псевдозрідженому киплячому шарі з одночасним сушінням при температурі не вище ніж 35°C, змішування в фармацевтично прийнятній послідовності з фармацевтично прийнятними добавками, де як такі використовують зв'язуючу речовину - мікрокристалічну целюлозу, ковзну речовину - стеарат магнію, та нейтральний наповнювач - лактозу, й подальше таблетування або формування пігулок прямим сухим пресуванням.

Винахід відноситься до області медицини і може бути використаний для технологічно простого виготовлення твердої оральної форми лікарського препарату на основі антитіл для ефективного лікування патологічного синдрому без виражених побічних ефектів.

З рівня техніки відомі лікарські препарати (сироватки, імуноглобуліни) на основі антитіл, що використовувались в терапевтичних дозах (наприклад, див. Реєстр лікарських засобів Росії, Енциклопедія ліків, 7-е видавництво, 2000, стр.358-359). Проте дані лікарські препарати готують в рідкій лікарській формі для ін'єкцій і вводять в організм

(19) UA (11) 92076 (13) C2

парентерально, оскільки тільки при такому способі введення забезпечується біодоступність вказаних лікарських препаратів.

Крім того, область застосування даних препаратів обмежена етіологічним лікуванням переважно інфекційних захворювань; їх використання може бути пов'язане з небажаними побічними ефектами.

Відомий також спосіб отримання твердої оральної форми лікарського препарату, що включає пресування сухих подрібнених компонентів, що містять діючу речовину і фармацевтично прийнятні добавки (RU 2203054 C2, A61K9/20, 2003).

Винахід спрямований на створення твердої форми лікарського препарату на основі антитіл, придатної для орального введення, і технологічно простого способу виготовлення лікарського препарату на основі антитіл в активованій формі, приготуваної за гомеопатичною технологією, у вигляді пігулок.

Вирішення поставленої задачі забезпечується тим, що тверда оральна форма лікарського препарату на основі антитіл включає ефективну кількість носія, окропленого водно-спиртовим розведенням антитіл в активованій формі, приготуваної шляхом поєднання багаторазового послідовного розведення антитіл і зовнішньої дії, і фармацевтично прийнятні добавки.

При цьому водно-спиртове розведення містить в активованій формі антитіла до ендогенної речовини, що бере участь в регуляції або впливає на механізми формування патологічного синдрому, причому активована форма приготувана шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішньої дії за гомеопатичною технологією.

Можливо в якості зовнішньої дії використовувати механічне струшування або обробку розведення ультразвуком або електромагнітним полем.

Крім того, в якості носія препарат містить нейтральну речовину - лактозу, а в якості фармацевтично прийнятних добавок містить зв'язуючу речовину і ковзаючу речовину.

Причому в якості фармацевтично прийнятної добавки додатково тверда оральна форма містить нейтральний наповнювач - лактозу в кількості 30-80мас.% від маси твердої оральної форми - пігулки, при цьому в якості зв'язуючої речовини містить мікрокристалічну целюлозу в кількості 10,0-15,0мас.% від маси твердої оральної форми - пігулки, а в якості ковзаючої речовини - стеарат магнію в кількості 0,8-1,2мас.% від маси твердої оральної форми - пігулки.

При цьому активована форма антитіл є сумішшю різних десяткових і/або сотенних водно-спиртових гомеопатичних розведень.

Вирішення поставленої задачі забезпечується також тим, що спосіб отримання твердої оральної форми лікарського препарату на основі антитіл включає приготування водно-спиртового розведення антитіл в активованій формі, що отримується шляхом поєднання багаторазового послідовного розведення і зовнішньої дії за гомеопатичною технологією, зрошування отриманим водно-спиртовим розведенням нейтрального носія в псевдозрідженому - киплячому шарі з одночасною

сушкою при температурі не вище 35°C, змішування у фармацевтично прийнятній послідовності з фармацевтично прийнятними добавками, і подальше таблетування - формування пігулок прямим сухим пресуванням.

При цьому як носій використовують нейтральну речовину - лактозу з розміром частинок від 150 до 250мкм.

Введення в тверду лікарську форму антитіл в активованій формі, отриманий за заявленою технологією, забезпечує можливість перорального застосування препарату на основі антитіл із збереженням біологічної активності.

При цьому використання в якості активованої форми антитіл суміші різних сотенних спиртових гомеопатичних розведень підвищує терапевтичну ефективність заявленого лікарського препарату за наявності індивідуальної толерантності (нечутливості) організму до певного розведення.

Крім того, якісний, кількісний, гранулометричний і структурний склад заявлених інгредієнтів (компонентів) забезпечує можливість надійного формування пігулок прямим сухим пресуванням з використанням обмеженої кількості добавок.

Для приготування фармацевтичної субстанції використовують поліклональні антитіла, моноклональні антитіла і природні антитіла до речовини, що бере участь в регуляції або впливає на механізми формування патологічного синдрому.

Методики отримання антитіл описані, наприклад, в книзі: Імунологічні методи, під ред. Г.Фрімеля, М., «Медицина», 1987, с.9-33.

Поліклональні антитіла, котрі специфічно зв'язуються із сполуками різних класів - білками, полінуклеотидами, олігосахаридами, гліколіпідами, тощо, а також котрі взаємодіють з низькомолекулярними речовинами (гаптенем), отримують активною імунізацією тварин. Для цього за спеціально розробленою схемою тваринам роблять серію ін'єкцій антигеном, яким є або індивідуально виділена високомолекулярна субстанція, або синтетичний кон'югат - у разі використання гаптenu. В результаті проведення такої процедури отримують моноспецифічну антисироватку з високим вмістом антитіл, яку і використовують в подальшій роботі. За необхідністю здійснюють очищення антитіл, присутніх в антисироватці. Для цього застосовують фракціонування сольовим осадженням або іонообмінну хроматографію.

Моноклональні антитіла різної специфічності, що взаємодіють як з низькомолекулярним гаптенем, так і з епітопами високомолекулярних речовин, отримують за допомогою гібридомної технології. Причому початкова стадія процесу включає імунізацію, засновану на принципах, вже розроблених при приготуванні поліклональних антисироваток. Подальші етапи роботи передбачають отримання гібридних кліток, що продукують клони однакових за специфічністю антитіл. Їх виділення в індивідуальному вигляді здійснюється тими ж методами, що і у випадку поліклональних антисироваток.

Природні антитіла до екзогенних антигенів і біорегуляторів різної природи виділяють з сироватки крові людини методом афінної хроматографії.

Для цієї мети в якості імуносорбента використовують носій з ковалентно зв'язаним антигеном, котрим є або гаптен, або макромолекулярна сполука. В результаті проведення хроматографії отримують популяцію антитіл з вузьким розподілом за специфічністю та афінністю.

Виділені антитіла до речовини або лікарського препарату послідовно багато разів розводять у поєднанні із зовнішньою дією, переважно вертикальним струшуванням, до отримання активованої форми, наприклад, за гомеопатичною технологією потенціювання (див., наприклад, Ст.Швабе, Гомеопатичні лікарські засоби. Інструкція по опису і виготовленню, М., 1967, с.12-38; або Г.Келлер, Гомеопатія, М. «Медицина» 2000, ч.1, с.37-40). При цьому рівномірне зменшення концентрації проводять шляхом послідовного розведення 1 об'ємної частини початкової субстанції (антитіл) в 9 об'ємних частинах (для десятичного розведення D) або в 99 об'ємних частинах (для сотенного розведення 3) або в 999 об'ємних частинах (для тисячного розведення) нейтрального розчинника - дистильованої води, і/або 70% етилового спирту з багаторазовим вертикальним струшуванням кожного отриманого розведення і використанням, переважно, окремих ємностей для кожного подальшого розведення до отримання необхідного розведення.

Зовнішню обробку в процесі зменшення концентрації також можна здійснювати ультразвуком або електромагнітною дією, а також іншою механічною дією.

На наступному етапі, для отримання фармацевтичної субстанції - діючої речовини у вигляді «насиченої» лактози, в установці киплячого шару, наприклад, типу «Huttlin Pilotlab» виробництва компанії Huttlin GmbH, проводять зрошування гранул нейтральної речовини, що вводяться в псевдозріджений шар, - лактози (молочного цукру) з розміром частинок 150-250мкм приготуванням водно-спиртовим розведенням (переважно, сотенним) активованої форми антитіл з одночасною сушкою при температурі не вище 35°C.

Розрахункова кількість виробленої фармацевтичної субстанції - діючої речовини у вигляді «насиченої» лактози завантажують в змішувач і змішують з мікрокристалічною целюлозою, що вводиться в кількості 10,0-15,0мас.% від загальної маси завантаження. Потім в суміш додають «ненасичену» лактозу (за необхідністю для зниження вартості і деякого спрощення і прискорення технологічного процесу без зниження ефективності лікувальної дії за рахунок зменшення вмісту в пігулці фармацевтичної субстанції: водно-спиртового розведення активованої форми антитіл) в кількості 30-80мас.% від загальної маси завантаження і стеарат магнію в кількості 0,8-1,2мас.% від загальної маси завантаження, і рівномірно перемішують.

Отриману суху гомогенну суміш спрямовують в таблетуючу машину, наприклад, таблет - прес Korsch-XL 400, для формування круглих пігулок прямим сухим пресуванням масою 150-500 міліграм.

Нижче наведено приклад отримання лікарського препарату у вигляді активованої форми полі-

клональних антитіл (антисироватки) до морфіну, процес якого протікає у декілька етапів.

Етап отримання кон'югата морфін-овальбумін.

Розчин 50 міліграм (0,001ммоль) овальбуміну в 5,0мл дистильованої води змішують з 2,0мл диметилформаміду, що містить 15,0 міліграм (0,039ммоль) 6-гемисукцината морфіну, і при охолодженні по краплях додають розчин 15 міліграм (0,055ммоль) водорозчинного карбодіаміда в 3мл дистильованої води. Реакційну суміш інкубують протягом 5 годин при 4°C. Отриманий кон'югат виділяють гель-хроматографією на колонці з Сефадексом G25 і ліофільно сушили.

Кількість приєднаного морфіну розраховують за даними УФ-спектрів початкового білку і отриманого кон'югата за зміною поглинання при 280нм. За даними УФ-спектрів, в синтезованому кон'югаті міститься 12-15моль гаптену на моль білку.

Етап отримання моноспецифічної сироватки до кон'югату морфін-овальбумін.

Імунізацію кроликів породи «Віденський блакитний» вагою не більше 2кг здійснюють циклічно з 10-денним інтервалом. Максимальна кількість ін'єкцій дорівнює чотирьом. Кон'югат вводять в передні і задні кінцівки в область суглобових лімфовузлів в кількості 1 міліграма на одну імунізацію. Для цього антиген заздалегідь розчиняють в 1мл повного ад'юванта Фрейнда. Об'єм суміші для імунізації складає 2мл.

Подальші імунізації проводять з використанням неповного ад'юванта Фрейнда, дотримуючи вказані вище пропорції антигена і ад'юванта. Пробне вилучення крові здійснюють з краєвої вушної вени тварини через 10 днів після імунізації.

Сироватку крові кроликів отримують центрифугуванням при 1000г протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, після чого додають в якості консерванта хлороформ до кінцевої концентрації 13%.

Отриману антисироватку перевіряють методом імуноферментного аналізу на наявність специфічних антитіл до морфіну, виявлення яких проводять за допомогою кон'югата антивидових антитіл, мічених ферментом.

Отримана таким чином антисироватка містить специфічні антитіла в розведенні 1:1000-1:25000.

Далі з отриманої антисироватки виділяють γ -глобулінову фракцію. Для цієї мети використовують осадження білка 50% сульфатом амонію з подальшою промивкою осаду 30% сольовим розчином, центрифугуванням і діалізом проти фосфатного буфера. Приготовану таким чином фракцію, що містить специфічні антитіла до даного антигена, на наступному етапі використовують для приготування лікарського препарату.

Етап отримання активованої форми антитіл до морфіну.

0,5мл фракції γ -глобулінів антисироватки поміщають в ємність Е-6₁, додають 4,5мл дистильованої води, струшують 10 разів, отримують 5мл 1-го сотенного розведення. Потім 0,05мл 1-го сотенного розведення поміщають в ємність Е-6₂, додають 4,95мл дистильованої води, струшують 10 разів, отримують 5,0мл 2-го сотенного розведення.

Аналогічно 2-у сотенному розведенню готують з 3-го по 29-е сотенне розведення.

Кінцеве 30-е сотенне розведення отримують розведенням 29-го в 70% етиловому спирті.

Отриманий водно-спиртовий розчин використовують для зрошування в псевдозрізженому шарі частинок нейтрального носія - лактози (молочного цукру) при отриманні фармацевтичної субстанції - діючої речовини у вигляді «насиченої» лактози, яка є основою для формування прямим сухим пресуванням твердої оральної форми (круглих пігулок, переважно, масою 240 і 300 міліграм) заявленого лікарського препарату.

Нижче наведені приклади лікування різних патологічних синдромів твердою оральною формою лікарського препарату на основі активованої форми антитіл, які умовно (по аналогії з термінологією, використовуваною в гомеопатичній літературі) названі потенційованими антитілами.

Приклад 1.

Хворий В., 19 років. Протягом 2 місяців не менше трьох разів на тиждень вводить інгаляційним шляхом героїн. За узгодженням з батьками на 24 дні госпіталізований в закриті відділення. Через 2 дні після надходження став дратівливим, порушився сон. При бесіді відзначає, що з'явився потяг до наркотика. Призначено: по 1 пігулці, «насиченої» потенційованими антитілами - гомеопатичним розведенням С30 γ -глобулінової фракції антисироватки до морфіну гідрохлориду, - 6 разів на день. Через 3 тижні відзначається рівний настрій, задовільний апетит і сон. При індивідуальних заняттях з психологом запевняє, що потягу не відчуває. Рекомендовано продовжувати приймати антитіла до героїну щодня по 1 пігулці. Через 2 місяці після виписки з відділення, за словами матері, наркотиків не вживає.

Приклад 2.

Хворий К., 57 років, протягом 5 років страждає ревматоїдним артритом (РА), клас III за функціональною класифікацією Американської Колегії Ревматологів, був госпіталізований через загострення захворювання. Під час прийому: скарги на лихоманку, значне посилення уранішньої скутості і болів в уражених суглобах, їх опухання. Об'єктивно: температура 37.5°C, виражена гіперемія і де-

фігурація променезап'ясткових, гомілковостопних, проксимальних міжфалангових суглобів, біль від час пальпації. У аналізі крові: СОЕ 35мм/ч, ревматоїдний чинник ++. У зв'язку з поганою переносимістю нестероїдних протизапальних засобів призначено: по 1 пігулці, «насиченої» потенційованими антитілами - сумішшю гомеопатичних розведень С50, С200 (1:1) моноклональних антитіл до рекомбінантного людського чинника некрозу пухлини альфа - 3 рази на день. Через 3 дні після початку лікування хворим відзначено значне зменшення больового синдрому, температура тіла знизилася до нормотермії. До 7 днів лікування: зберігається вранішня скутість, що наголошувалася до госпіталізації. Хворий виписаний на 14 днів з клініко-лабораторною ремісією. Рекомендовано профілактичний прийом препарату по 1 пігулці через день. Через 2 місяці після виписки хворому змінений клас III на клас II за функціональною класифікацією РА.

Приклад 3.

Пацієнт С, 51 року, звернувся до уролога з скаргами на зниження лібідо, порушення ерекції, зниження задоволення від статевих актів. Зазначені симптоми зростали протягом останніх 2 років. В останні 3 роки також відзначається періодична пригніченість, плаксивість, порушення пам'яті і сну, зниження працездатності, напади серцебиття, коливання артеріального тиску. Об'єктивно: виявлено помірне збільшення передміхурової залози. Діагноз: еректильна дисфункція на фоні інволюційних гормональних змін. Призначено: по 1 пігулці, «насиченої» потенційованими антитілами - сумішшю гомеопатичних розведень моноклональних антитіл до фрагмента людської ендотеліальної NO синтази D6, С30 і С200 (1:1:1) - 1 раз на 3 дні. Через 2 тижні після початку лікування пацієнт відзначив поліпшення ерекції і підвищення лібідо на фоні поліпшення загального стану: підвищився загальний тонус, покращився сон. Рекомендовано прийом препарату 1-2 рази на тиждень. При повторній явці через 2 місяці після початку лікування колишніх скарг не пред'являє, відзначає відновлення лібідо, ерекції і задоволення від статевих актів.