

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 350**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61J 3/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2006 PCT/RU2006/000237**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2007 WO07105981**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2006 E 06799634 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 1997481**

54 Título: **Forma oral sólida de una preparación medicinal y un método para la producción de la misma**

30 Prioridad:

13.03.2006 RU 2006107580

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.01.2018

73 Titular/es:

**EPSHTEIN, OLEG ILIICH (100.0%)
4 Samotyochny Per., d.3, kv. 72
Moscow 127473 , RU**

72 Inventor/es:

EPSHTEIN, OLEG ILIICH

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 651 350 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma oral sólida de una preparación medicinal y un método para la producción de la misma

5 La invención se refiere al campo de la medicina y se puede usar para la producción tecnológicamente simple de la forma oral sólida de un fármaco basado en anticuerpos para el tratamiento eficaz del síndrome patológico sin efectos secundarios pronunciados.

10 De la técnica anterior, se conocen fármacos basados en anticuerpos (sueros, inmunoglobulinas), que se usan en dosis terapéuticas (por ejemplo, véase Russian Drug Register (in Rus.), Drug Encyclopedia, 7th Ed., 2000, pp. 358-359). Sin embargo, estos fármacos se preparan en una formulación líquida apropiada para inyecciones y se introducen por vía parenteral, ya que este es el único procedimiento de introducción que proporciona la biodisponibilidad de estos fármacos.

15 Además, el campo de aplicación de estos fármacos se limita al tratamiento etiológico de enfermedades predominantemente infecciosas; su uso podría estar asociado con efectos secundarios adversos.

20 También se conoce un procedimiento de producción de una forma sólida de un fármaco, que incluye la compresión de los componentes molidos en seco que contienen sustancia activa y aditivos farmacéuticamente aceptables (RU 2203054 C2, A61K9/20, 2003).

25 El documento EP1295606 describe un agente farmacéutico para tratar un síndrome patológico que contiene formas activas de dosis ultrabajas de anticuerpos monoclonales, policlonales o naturales para un antígeno, en el que dicha forma activa se prepara por medio de dilución consecutiva repetida y tratamiento externo, predominantemente basado en la tecnología homeopática.

30 Abecassis J/Gayot A, "2-1/2-2", Abecassis J/ Gayot A, Negtien G et al., Medicaments homeopathiques. Notions pratiques de pharmacie homeopathique, Galenica, Paris, Technique de documentation, FR (1986), pages 77 - 99, describen técnicas de preparación para medicamentos homeopáticos.

La invención está dirigida al desarrollo de una forma sólida de un fármaco basado en anticuerpos apropiado para administración oral, y un procedimiento tecnológicamente simple de producción de tal fármaco basado en anticuerpos en forma activa, preparado usando la técnica homeopática en forma de comprimidos.

35 El objeto para el que se busca protección es como se establece en las reivindicaciones.

En particular, la presente invención proporciona un procedimiento de producción de una forma oral sólida de un fármaco basado en anticuerpos, que comprende

40 (a) preparación de una dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en una forma activa combinando diluciones sucesivas repetidas y acción externa usando una técnica homeopática, en la que los anticuerpos son para un compuesto endógeno;

45 (b) irrigación de un portador neutro con la dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en un lecho de ebullición fluidizado con secado simultáneo;

(c) mezcla con aditivos farmacéuticamente aceptables en una secuencia farmacéuticamente aceptable; y

50 (d) posterior formación de comprimidos usando compresión directa.

La solución del problema se proporciona por el hecho de que la forma oral sólida del fármaco basado en anticuerpos comprende una cantidad eficaz de un portador, irrigada usando un lecho de ebullición fluidizado con secado simultáneo con la dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en forma activa preparada combinando la dilución sucesiva repetida de anticuerpos con acción externa y aditivos farmacéuticamente aceptables.

55 En este caso, la dilución acuosa-alcohólica contiene la forma activa de anticuerpos para un compuesto endógeno que participan en la regulación o afectan a los mecanismos de formación del síndrome patológico, en la que la forma activa se prepara mediante la dilución repetida y acción externa usando la técnica homeopática.

60 Es posible usar agitación mecánica o tratamiento ultrasónico o electromagnético de las diluciones como una acción externa.

Además, el fármaco contiene una sustancia neutra - lactosa como portador, y un aglutinante y un lubricante como aditivos farmacéuticamente aceptables.

65

- 5 En este caso, como aditivos farmacéuticamente aceptables, la forma oral sólida contiene adicionalmente un portador neutro - lactosa en la cantidad de 30 a 80% en peso de la masa de la forma oral sólida - un comprimido, y como aglutinante, contiene celulosa microcristalina en una cantidad de 10.0 a 15.0% en peso de la masa de la forma oral sólida - un comprimido, y como lubricante, contiene estearato de magnesio en una cantidad de 0.8 a 1.2% en peso de la masa de la forma oral sólida - un comprimido.
- La forma activa de anticuerpos constituye una mezcla de diversas diluciones homeopáticas acuosas-alcohólicas decimales y/o centesimales.
- 10 La solución del problema también se consigue por el hecho de que el procedimiento de producción de la forma oral sólida del fármaco basado en anticuerpos comprende la preparación de una dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en forma activa, obtenida combinando diluciones sucesivas repetidas y acción externa usando la técnica homeopática, irrigación de un portador neutro con esta dilución acuosa-alcohólica en un lecho de ebullición fluidizado con secado simultáneo a la temperatura de hasta 35 °C, mezcla con aditivos farmacéuticamente aceptables en una secuencia farmacéuticamente aceptable, y posterior peletización - formación de comprimidos usando la compresión directa en seco.
- 15 En este caso, se usa una sustancia neutra - lactosa como portador con un tamaño de partícula entre 150 y 250 µm.
- 20 La introducción de anticuerpos en forma activa a la formulación de fármaco sólida de acuerdo con la técnica propuesta proporciona una posibilidad de administración oral del fármaco basado en anticuerpos a la vez que se conserva una actividad biológica.
- 25 El uso de una mezcla de diversas diluciones homeopáticas alcohólicas centesimales como forma activa de anticuerpos aumenta la eficacia terapéutica del fármaco propuesto en condiciones de tolerancia individual (insensibilidad) del cuerpo con respecto a una determinada dilución.
- 30 Además, las composiciones cualitativas, cuantitativas, granulométricas y estructurales de los ingredientes (componentes) propuestos aseguran la formación fiable de comprimidos usando una compresión directa en seco mientras se usa un número limitado de aditivos.
- 35 Con el fin de preparar una sustancia farmacéutica, se usan anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales y anticuerpos naturales contra la sustancia que participan en la regulación o que afectan a los mecanismos de formación del síndrome patológico.
- Los métodos para obtener anticuerpos se describen, por ejemplo, en la fuente: Immunological methods (in Rus.), edited by G. Frimel, Moscow, "Meditsina", 1987, pp.9-33.
- 40 Los anticuerpos policlonales, que se unen específicamente con compuestos de diferentes categorías, por ejemplo, proteínas, polinucleótidos, oligosacáridos, glucolípidos, etc., así como interacción con sustancias de bajo peso molecular (haptenos), se producen como resultado de la inmunización activa de animales. Para este fin, a los animales se les administra una serie de inyecciones según un cronograma específicamente desarrollado con antígeno, que representa ya sea una sustancia de alto peso molecular individualmente aislada o un conjugado sintético, en caso de utilizar haptenos. Como resultado de llevar a cabo tal procedimiento, se obtiene un antisuero mono-específico con alto contenido de anticuerpos para uso posterior. Si es necesario, se lleva a cabo la purificación de los anticuerpos presentes en el antisuero. Para este fin, se usa el fraccionamiento con precipitación salina o la cromatografía de intercambio iónico.
- 45 Se obtienen anticuerpos monoclonales de diversa especificidad, que interactúan con haptenos de bajo peso molecular, así como con epítopos de sustancias de alto peso molecular, usando la técnica de hibridoma. La etapa inicial del proceso incluye la inmunización basada en principios ya desarrollados durante la preparación de antisueros policlonales. Las etapas adicionales de trabajo proporcionan la obtención de células híbridas que producen clones de anticuerpos de especificidad similar. Su aislamiento individual se realiza usando los mismos métodos que en el caso de los antisueros policlonales.
- 50 Se aíslan anticuerpos naturales contra antígenos exógenos y biorreguladores de diferente naturaleza del suero de la sangre humana usando cromatografía de afinidad. Para este fin, se usa como inmunosorbente un portador con un antígeno unido covalentemente, que representa un hapteno o un compuesto macromolecular. Como resultado de realizar la cromatografía, se obtiene una población de anticuerpos con distribución estrecha en especificidad y afinidad.
- 55 La sustancia aislada o los anticuerpos del fármaco experimentan una dilución repetida sucesiva en combinación con acción externa, que es predominantemente una agitación vertical, hasta que se obtiene una forma activa, por ejemplo, usando la técnica de potenciación homeopática (véase, por ejemplo, V. Shvabe, Homeopathic drugs (in Rus.). A description and preparation guide, Moscow, 1967, pp. 12 - 38; or G. Keller, Homeopathy (in Rus.), Moscow, "Meditsina", 2000, part 1, pp. 37 - 40). En este caso, la disminución uniforme de la concentración se logra mediante
- 60
- 65

- la dilución gradual de la parte volumétrica I de la sustancia inicial (anticuerpos) en 9 partes volumétricas (para dilución decimal D) o en 99 partes volumétricas (para dilución centesimal C), o en 999 partes volumétricas (para dilución milesimal) de un solvente neutro - agua destilada y/o alcohol etílico al 70% seguido de agitación vertical repetida de cada dilución obtenida así como la utilización de recipientes predominantemente separados para cada dilución posterior hasta que se logre la concentración deseada.
- La acción externa en el proceso de reducción de la concentración también se puede llevar a cabo usando ultrasonidos o acción electromagnética, así como otras acciones mecánicas.
- Durante la siguiente etapa, para producir una sustancia farmacéutica - una sustancia activa en forma de lactosa "saturada", irrigación de gránulos de la sustancia neutra - lactosa (azúcar de la leche) con un tamaño de partícula desde 150 - 250 μm , introducido en el lecho fluidizado, con la forma activa de anticuerpos preparados usando una dilución acuosa-alcohólica (preferiblemente, centesimal) con secado simultáneo a temperaturas de hasta 35 °C se lleva a cabo usando un aparato de lecho fluidizado, por ejemplo, "Hüttlin Pilotlab" manufactured by Hüttlin GmbH.
- La cantidad calculada de sustancia farmacéutica preparada - sustancia activa en forma de lactosa "saturada" - se carga en un mezclador y se mezcla con celulosa microcristalina introducida en la cantidad de 10.0 - 15.0% en peso de la masa total de la carga. Luego, se adiciona una lactosa "insaturada" a la mezcla (según se requiera para reducir el costo y simplificar y acelerar un poco el proceso tecnológico sin disminución de la eficacia del tratamiento terapéutico debido a la reducción del contenido de sustancias farmacéuticas en el comprimido: una dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en forma activa) en una cantidad de 30 - 80% en peso de la masa total de la carga, y estearato de magnesio en la cantidad de 0.8 - 1.2 % en peso de la masa total de la carga, seguido de una mezcla uniforme.
- Se suministra a la máquina de peletización, una mezcla homogénea seca obtenida, por ejemplo, prensa de comprimidos Korsch - XL 400, para formar comprimidos redondos de 150 - 500 mg usando una compresión directa en seco.
- A continuación, se describe un ejemplo de producción de un fármaco como una forma activa de los anticuerpos policlonales de morfina (antisuero), cuyo proceso se lleva a cabo en diversas etapas.
- La etapa de producción de un conjugado de morfina-ovoalbúmina.
- Una solución de 50 mg (0.001 mmol) de ovoalbúmina en 5.0 ml de agua destilada se mezcla con 2.0 ml de dimetilformamida que contiene 15.0 mg (0.039 mmol) de morfina-6-hemisuccinato, a la que, mientras se enfría, se adiciona gota a gota una solución de 15 mg (0.055 mmol) de carbodiimida soluble en agua en 3 ml de agua destilada. La mezcla de reacción se incuba durante 5 horas a 4 °C. El conjugado obtenido se aísla usando cromatografía de gel en una columna con Sephadex G25 y se seca de forma lipófila.
- La cantidad de morfina unida se calcula en base a los espectros UV de la proteína inicial y el conjugado obtenido usando el cambio en la absorción a 280 nm. En base a los datos del espectro de UF, el conjugado sintetizado contiene de 12 a 15 moles de hapteno por mol de proteína.
- La etapa de producción de suero monoespecífico de conjugado morfina-ovoalbúmina.
- La inmunización de conejos "Vienna blue" que pesen no más de 2 kg se lleva a cabo sobre la base del ciclo con un intervalo de 10 días. El número máxima de inyección es 4. El conjugado se administra a las extremidades anteriores y posteriores en el área de los ganglios linfáticos articulares en la cantidad de 1 mg por inmunización. Para este fin, el antígeno se disuelve preliminarmente en 1 ml de adyuvante completo de Freund. El volumen de la mezcla de inmunización es de 2 ml.
- Se realizan inmunizaciones adicionales usando adyuvante de Freund incompleto mientras se mantienen las proporciones de antígeno y adyuvante especificadas anteriormente. Se toma una muestra de sangre de prueba de la vena periférica de la oreja del animal 10 días después de la inmunización.
- Se obtiene suero de sangre de conejo centrifugando a 1000 g durante 10 minutos a temperatura ambiente, seguido de la adición de cloroformo como conservante hasta que se alcanza una concentración final del 13%.
- El antisuero obtenido se comprueba usando el análisis de inmunoenzima para detectar la presencia de anticuerpos específicos de morfina, que se determinan usando un conjugado de anticuerpo antiespecies marcado con enzima.
- El antisuero así obtenido contiene anticuerpos específicos en dilución de 1:1 000 - 1: 25 000.
- A continuación, se aísla una fracción rica en g-globulina del antisuero producido. Para este fin, se usa la precipitación de proteína con 50% de sulfato de amonio seguido de lavado del residuo con solución salina al 30%,

centrifugación y realización de diálisis frente a solución reguladora de fosfato. La fracción así preparada, que contiene los anticuerpos específicos de antígeno dados, se usa durante la siguiente etapa para preparar el fármaco.

La etapa de producción de una forma activa de anticuerpos de morfina.

Se colocan 0.5 ml de la fracción de g-globulina del antisuero en un recipiente E-61, seguido de la adición de 4.5 ml de agua destilada y agitando 10 veces, lo que da como resultado 5 ml de la primera dilución centesimal. Luego, se colocan 0.05 ml de la primera dilución centesimal en el recipiente E-62, seguido por la adición de 4.95 ml de agua destilada y agitando 10 veces, lo que da como resultado 5.0 ml de la segunda dilución centesimal. Las diluciones centesimales 3ª a la 29ª se preparan de forma similar a la 2ª dilución centesimal.

La dilución centesimal final número 30 se obtiene diluyendo la 29ª dilución en alcohol etílico al 70%.

La solución acuosa-alcohólica obtenida se utiliza para irrigar en un lecho fluidizado las partículas de un portador neutro - lactosa (azúcar de la leche) cuando se produce una sustancia farmacéutica del compuesto activo en forma de lactosa "saturada", que sirve como una base para la compresión directa en seco de la forma sólida oral (los comprimidos redondos con la masa predominantemente de 240 y 300 mg) del fármaco propuesto.

A continuación, se proporcionan los ejemplos de tratamiento de diversos síndromes patológicos usando una forma sólida del fármaco basada en la forma activa de anticuerpos, que son condicionalmente (en base a la similitud con la terminología usada en la literatura homeopática) denominados anticuerpos potenciados.

Ejemplo 1.

El paciente V., de 19 años. Se administra heroína el mismo por inhalación al menos 3 veces a la semana durante 2 meses. Con base en el consentimiento de los padres, el paciente fue hospitalizado y colocado en una unidad aislada durante 24 días. 2 días después del ingreso, el paciente se puso irritable y desarrolló trastornos del sueño. Durante la conversación, mencionó que notó atracción por los narcóticos. Se prescribió: 1 tableta "saturada" con anticuerpos potenciados - dilución homeopática C30 de la fracción de g-globulina del antisuero a clorhidrato de morfina - 6 veces al día. 3 semanas después, el paciente demostró un estado de ánimo estable, apetito satisfactorio y sueño. Durante la sesión individual con el psicólogo, el paciente afirmó que no sentía atracción. Se recomienda continuar tomando anticuerpos de heroína a diario con 1 tableta al día. 2 meses después del alta del hospital, según su madre, el paciente no toma ningún narcótico.

Ejemplo 2

El paciente K., de 57 años, que padecía artritis reumatoide (RA) durante 5 años, clase III según la clasificación funcional del Colegio Americano de Reumatología, y fue hospitalizado debido a la exacerbación de la enfermedad. Al ingreso: quejas sobre la fiebre, aumento considerable de la rigidez matutina y dolor en las articulaciones afectadas, su inflamación. Objetivamente: temperatura 37.5 °C, hiperemia pronunciada y deformación de la muñeca, el tobillo y las articulaciones interfalángicas proximales, dolor durante la palpación.

En análisis de sangre: ESR 35 mm/h, factor reumatoideo++. Debido a la escasa tolerancia a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, se prescribió: 1 tableta "saturada" con anticuerpos potenciados - una mezcla de diluciones homeopáticas C50, C200 (1:1) de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral humana recombinante alfa - 3 veces al día. 3 días después del comienzo del tratamiento, el paciente observó una reducción considerable en el síndrome de dolor, la temperatura corporal se redujo a normotermia. En el 7º día de tratamiento: rigidez matutina observada antes de que permanezca la hospitalización. El paciente fue dado de alta el día 14 con la remisión de laboratorio clínico. Administración profiláctica recomendada del fármaco tomando un comprimido cada dos días. 2 meses después del alta, la clase del paciente cambia de III a II de acuerdo con la clasificación funcional de la RA.

Ejemplo 3.

El paciente S., de 51 años, vino a ver al urólogo con quejas sobre la disminución de la libido, la anomalía de la erección y la menor satisfacción de las relaciones sexuales. Los síntomas mencionados se intensificaron en los últimos 2 años. Durante los últimos 3 años también se observó depresión ocasional, volverse cansado, deterioro de la memoria y trastornos del sueño, disminución de la capacidad para trabajar, ataques de palpitaciones, fluctuaciones en la presión arterial. Objetivamente: revelado agrandamiento moderado de la glándula prostática. Diagnóstico: disfunción eréctil con cambios hormonales involutivos. Se prescribió: 1 tableta "saturada" con anticuerpos potenciados - una mezcla de diluciones homeopáticas de anticuerpos monoclonales contra un fragmento de endotelio humano NO sintasa D6, C30 y C200 (1:1:1) - una vez cada 3 días. 2 semanas después del comienzo del tratamiento, el paciente demostró una mejoría en la erección y un aumento en la libido junto con una mejoría general en el estado de salud: mayor tono general, mejor sueño. Se recomienda tomar medicamentos 1-2 veces a la semana. Durante la visita de seguimiento 2 meses después del comienzo del tratamiento, el paciente no expresó las quejas previas, observó recuperación en el nivel de libido, erección y satisfacción de la relación sexual.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de una forma oral sólida de un fármaco basado en anticuerpos, que comprende
- 5 (a) preparación de una dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en una forma activa combinando diluciones sucesivas repetidas y acción externa usando una técnica homeopática, en la que los anticuerpos son para un compuesto endógeno;
- 10 (b) irrigación de un portador neutro con la dilución acuosa-alcohólica de anticuerpos en un lecho de ebullición fluidizado con secado simultáneo;
- (c) mezcla con aditivos farmacéuticamente aceptables en una secuencia farmacéuticamente aceptable; y
- 15 (d) posterior formación de comprimidos usando compresión directa.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa lactosa con un tamaño de partícula desde 150 a 250 μm como portador.