

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) Nº de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 962 909

(21) Nº d'enregistrement national :

11 56475

(51) Int Cl⁸ : A 61 K 39/395 (2006.01), A 61 P 11/00

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15.07.11.

(30) Priorité : 21.07.10 RU 2010130352; 24.06.11 RU
2011125992.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 27.01.12 Bulletin 12/04.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : EPSHTEIN OLEG ILIICH — RU.

(72) Inventeur(s) : EPSHTEIN OLEG ILIICH.

(73) Titulaire(s) : EPSHTEIN OLEG ILIICH.

(74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE D'ASSOCIATION ET SON UTILISATION DANS DES PROCEDES POUR
TRAITER LES MALADIES OU AFFECTIONS ASSOCIEES AVEC UNE MALADIE OU AFFECTION
RESPIRATOIRE.

(57) La présente invention concerne une composition
pharmaceutique d'association comprenant a) une forme ac-
tivée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykini-
ne, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé
contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un
anticorps dirigé contre la morphine et son utilisation dans un
procédé pour traiter et prévenir des affections ou troubles
des voies respiratoires supérieures et les symptômes asso-
ciés à ceux-ci par administration de la composition d'asso-
ciation.



Composition pharmaceutique d'association et son utilisation dans des procédés pour traiter les maladies ou affections associées avec une maladie ou affection respiratoire

5 DOMAINÉ

Une composition pharmaceutique d'association comprenant (a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, (b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et (c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine et son utilisation dans des procédés pour traiter les troubles ou affections aigus et chroniques des voies respiratoires et les symptômes de toux.

ARRIERE-PLAN

Les infections des voies respiratoires humaines (URTI) et la toux ont causé une souffrance largement répandue pendant des siècles. Ces infections sont généralement considérées comme étant causées par des micro-organismes comme les bactéries et les virus qui peuvent être présents dans l'air ou transmis via contact direct. Les stades précoce de l'infection sont habituellement caractérisés par une congestion des sinus, qui s'accompagne souvent d'une production muqueuse abondante. Ensuite, l'infection peut se propager vers le bas jusqu'à la gorge, les bronches et les poumons. Le rhume banal, l'une des affections les plus fréquentes chez l'homme (appelé aussi rhinite non allergique, infection virale des voies respiratoires supérieures, URTI virale) est une maladie infectieuse contagieuse qui a été pendant longtemps une source de souffrance avec des dépenses de temps et d'argent, ainsi qu'une cause majeure de visites chez le médecin.

Tandis que de nombreux traitements ont été proposés et utilisés pour traiter et/ou prévenir les infections des voies respiratoires supérieures et leurs symptômes, leur efficacité et leurs effets secondaires ont laissé beaucoup à désirer. Les antibiotiques, qui sont prescrits avec une fréquence perturbatrice par les praticiens sont inefficaces théoriquement et en pratique car le rhume banal est causé par un virus, et non pas par une bactérie

(Gonzales R, et al "Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians", JAMA Sep. 17, 1997 ; 278(11) 901-4 ; Mainous A. G., et al, "Antibiotics and upper respiratory infection : do some folks think there is a cure for the common cold ?" J Fam Pract 1996 April ; 42 (4) ; 357-61). Les prescriptions en vente libre pour le rhume agissent invariablement pour supprimer les symptômes localement par des actions contre des agents comme l'histamine (le groupe de médicaments antihistaminiques, par exemple le Bénadryl) ou par différentes actions sur le système nerveux autonome (comme l'éphédrine).

L'acte de tousser est un réflexe protecteur. Cependant, une toux persistante est anormale et est souvent due à une URTI. La toux peut affecter gravement la qualité de vie d'une personne quand elle devient excessive et/ou profonde. Il a été démontré que les médicaments 15 suppresseurs de toux et les expectorants en vente libre se sont révélés inefficaces. De plus, il a été démontré que beaucoup de ces médicaments provoquent des effets secondaires indésirables, en particulier chez les enfants. Le seul médicament de prescription contre la toux qui s'est révélé bénéfique, selon The American College of Chest Physicians, est la codéine. 20 Cependant, il a été décrit que les produits dérivés de la codéine prescrits suppriment la toux seulement à des doses qui provoquent des effets secondaires, comme une constipation gastro-intestinale, une sédation et une dépression respiratoire. Il existe peu, si tant est qu'il en existe, de produits pharmaceutiques dont on a trouvé qu'ils traitent la toux.

25 Ainsi, il existe un besoin d'un agent efficace dans la prévention et/ou le traitement des infections respiratoires supérieures, incluant le rhume banal et ses symptômes. La présente invention concerne un tel agent et son utilisation dans un procédé pour prévenir et/ou traiter les maladies ou affections respiratoires supérieures et leurs symptômes.

30 L'effet thérapeutique d'une forme extrêmement diluée (forme ultra-faible) d'anticorps potentialisés par la technologie homéopathique (forme activée-potentialisée) a été découvert par l'inventeur de la présente demande de brevet, le Dr. Oleg I. Epshtain. Le brevet US n° 7 582 294 décrit un

médicament pour traiter l'hyperplasie prostatique bénigne ou la prostatite par administration d'une forme activée par voie homéopathique d'anticorps dirigés contre l'antigène prostatique spécifique (PSA).

- Les kinines sont des peptides de faible masse moléculaire qui
- 5 participent aux processus inflammatoires du fait de leur aptitude à activer les cellules endothéliales et, par voie de conséquence, conduisent à une vasodilatation, une perméabilité vasculaire accrue, la production d'oxyde nitrique et la mobilisation d'acide arachidonique. La bradykinine est la mieux caractérisée de ce groupe de substances vasoactives. Kaplan AP, Joseph K,
- 10 Silverberg M. *Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease.* J Allergy Clin Immunol. 2002 Feb 109(2) : 195-209.

- La bradykinine est libérée quand il se produit une inflammation, un traumatisme, une lésion de type brûlure, un choc, une allergie ou une maladie cardiovasculaire spécifique. Une fois qu'elle est libérée, la
- 15 bradykinine initie ou augmente la sécrétion d'un médiateur, qui stimule les terminaisons nerveuses afférentes sensorielles, par les leucocytes.

- Les récepteurs de la bradykinine jouent un rôle important dans l'induction de la toux. La bradykinine possède des propriétés vasoactives et induit la toux en affectant la couche muqueuse des voies respiratoires
- 20 supérieures. Epstein et al., *Ultralow doses of antibodies to inflammatory mediators : Antitussive properties of antibodies to bradykinin, histamine and serotonin*, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Supplement 1, 2003, pages 146-149. Des doses ultra-faibles d'anticorps dirigés contre la bradykinine sont connues. Epstein et al., 2003.

- 25 Les histamines sont impliquées dans un certain nombre d'affections médicales, incluant l'inflammation, l'asthme, l'allergie, la dermatite atopique et la bronchopneumopathie chronique obstructive (COPD). L'histamine produit ses actions par un effet sur des récepteurs d'histamines spécifiques qui sont de quatre types principaux, H1, H2, H3 et H4. Des sous-
- 30 types de récepteurs d'histamine spécifiques sont impliqués dans des affections médicales spécifiques. Les antagonistes du récepteur H1 (antihistaminiques) sont largement utilisés pour traiter les réactions allergiques incluant la rhinite allergique (rhume des foins), l'urticaire, les

piqûres d'insectes et les hypersensibilités à des médicaments. Les antagonistes du récepteur H₂ sont fréquemment utilisés comme inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique. Ils sont utilisés comme médicaments de choix dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal, comme médicaments de 5 deuxième intention dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et pour traiter l'oesophagite de reflux. H₃ semble réguler les entrées vestibulaires (Chavez 2005). Le récepteur H₄ semble être impliqué dans les actions inflammatoires.

Des doses ultra faibles d'anticorps dirigés contre l'histamine se sont 10 révélées avoir une activité anti-ulcère, Krylova et al., *Antiulcer activity of ultralow doses of antibodies to histamine under experimental conditions*, Bull Exp Biol Med 2003 Jan ; 135 Suppl 7 : 80-2.

La morphine est un analgésique narcotique actif qui est principalement utilisé pour atténuer la douleur. La morphine est utilisée aussi 15 dans le traitement de la dyspnée de l'insuffisance cardiaque, dans l'œdème pulmonaire et la toux, et comme sédatif, et dans la maîtrise de la diarrhée. Les actions les plus significatives de la morphine sont l'analgésie, l'hypnose, la dépression respiratoire, des effets dépresseurs sur le système nerveux central, et comme anesthésique local. La morphine est administrée 20 efficacement par injection, mais un moyen matériel pharmaceutiquement acceptable pour administrer la morphine oralement sous forme d'analgésique, sous forme d'additif à une anesthésie, sous forme d'un antitussif, et d'une thérapie anti-diarrhéique non spécifique semble être absent dans les techniques pharmaceutiques et médicales.

25 Des doses ultra faibles d'anticorps dirigés contre la morphine sont connues. Beregovoi, et al., *Effect of antibodies to morphine in ultralow doses on induction of long-term potentiation in hippocampal slices from rats with chronic morphine dependence*, Bull Exp Biol Med. 2003 Jan ; 135 Suppl 7 : 26-8.

30 Il existe un besoin continu d'un nouveau traitement pour les troubles respiratoires et la toux.

BREVE DESCRIPTION DES DESSINS

Figure 1 – montre les changements dans l'intensité de la toux nocturne évaluée sur la base d'une échelle d'intensité de la toux, des changements dans les groupes de note moyenne I (%).

- 5 Figure 2 – montre les changements dans l'intensité de la toux nocturne évaluée sur la base d'une échelle d'intensité de la toux, changements dans les groupes de note moyenne I (%).

RESUME

10 La présente invention concerne une composition et son utilisation dans un procédé pour traiter et prévenir les affections ou troubles des voies respiratoires supérieures et les symptômes associés avec celles-ci.

Dans un aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.

15 Dans une variante, la présente invention fournit une composition pharmaceutique d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine, où l'anticorps est dirigé contre la bradykinine entière ou des fragments de celle-ci.

20 Dans une variante, la présente invention fournit une composition pharmaceutique d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine, où l'anticorps est dirigé contre l'histamine entière ou des fragments de celle-ci.

25 30 Dans une variante, la composition pharmaceutique d'association de cet aspect de l'invention inclut une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) imprégné sur un

support solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être imprégnée ensuite sur le support solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine 5 sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être imprégnée ensuite sur le support solide.

Dans une variante, la composition pharmaceutique d'association de cet aspect de l'invention inclut une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine sous forme d'un mélange de dilutions 10 homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) imprégnées sur un support solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être ensuite imprégnée sur le support solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la 15 morphine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être ensuite imprégnée sur le support solide.

Dans une variante, la composition pharmaceutique d'association de cet aspect de l'invention inclut une forme activée-potentialisée d'un anticorps 20 dirigé contre la morphine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) imprégnées sur un support solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être ensuite imprégnée sur le support 25 solide. La forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques (C12, C30 et C50) ou (C12, C30 et C200) peut être ensuite imprégnée sur le support solide.

De préférence, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé 30 contre la bradykinine est un anticorps monoclonal, polyclonal ou naturel, de préférence encore un anticorps polyclonal. Dans une variante de cet aspect de l'invention, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la

bradykinine est préparée par dilutions centésimales successives couplées avec une agitation de chaque dilution.

De préférence, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine est un anticorps monoclonal, polyclonal ou naturel, de 5 préférence encore un anticorps polyclonal. Dans une variante de cet aspect de l'invention, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine est préparée par dilutions centésimales successives couplées avec une agitation de chaque dilution.

De préférence, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé 10 contre la morphine est un anticorps monoclonal, polyclonal ou naturel, de préférence encore un anticorps polyclonal. Dans une variante de cet aspect de l'invention, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine est préparée par dilutions centésimales successives couplées avec une agitation de chaque dilution.

15 Dans un autre aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association destinée à être utilisée dans un procédé pour traiter une maladie ou affection respiratoire, ledit procédé comprenant l'administration à un patient qui en a besoin de a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine. De préférence, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine sont 20 25 administrées sous forme d'une composition pharmaceutique associée.

Dans un autre aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association destinée à être utilisée dans un procédé pour traiter un patient souffrant de troubles ou affections des voies respiratoires, par administration d'une composition pharmaceutique d'association où la 30 composition comprend a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.

Dans une variante, le trouble ou affection des voies respiratoires est une infection virale des voies respiratoires.

Dans une autre variante, le trouble ou affection des voies respiratoires est un trouble aigu des voies respiratoires supérieures.

5 Dans une autre variante, le trouble ou affection des voies respiratoires est un trouble chronique des voies respiratoires supérieures.

Dans un autre aspect, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association destinée à être utilisée dans un procédé pour traiter un patient souffrant de symptômes de troubles ou affections des voies 10 10 respiratoires supérieures, par administration d'une composition pharmaceutique d'association où la composition comprend a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.

15 Dans une variante, le symptôme de trouble ou affection des voies respiratoires est la toux.

Dans une variante de l'invention, il est fourni une composition pour l'administration d'une à deux formes galéniques unitaires de la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, d'une à deux formes 20 20 galéniques unitaires de la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et d'une à deux formes galéniques unitaires de la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine, chacune des formes galéniques étant administrée d'une fois par jour à quatre fois par jour. De préférence, la une à deux formes galéniques unitaires de chacune des 25 25 formes activées-potentialisées d'anticorps est administrée deux fois par jour.

Dans une variante préférée de cet aspect de l'invention, il est fourni une composition pour l'administration d'une à deux formes galéniques unitaires, de la composition d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine, chacune des formes galéniques étant administrée d'une fois par jour à quatre fois par jour. De 30 30

préférence, une à deux formes galéniques unitaires sont administrées deux fois par jour.

Dans une autre variante de cet aspect de l'invention, qui est préférée, l'association est destinée à être administrée sous forme d'une forme 5 galénique unitaire comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine, de préférence deux fois par jour.

10 DESCRIPTION DETAILLEE

L'invention est définie en référence aux revendications annexées. Concernant les revendications, le glossaire qui suit fournit les définitions pertinentes.

Le terme "anticorps" tel qu'il est utilisé ici est destiné à désigner une 15 immunoglobuline qui se lie spécifiquement à, et est donc définie comme étant complémentaire de, une organisation spatiale et polaire particulière d'une autre molécule. Les anticorps tels que cités dans les revendications peuvent inclure une immunoglobuline complète ou un fragment de celle-ci, peuvent être naturels, polyclonaux ou monoclonaux, et peuvent inclure différentes 20 classes et isotypes, comme IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b et IgG3, IgM, etc. Leurs fragments peuvent inclure Fab, Fv et F(ab')₂, Fab', et analogues. "Anticorps" au singulier inclut « anticorps » au pluriel.

Le terme "forme activée-potentialisée" ou "forme potentialisée" respectivement, concernant les anticorps cités ici est utilisé pour désigner un 25 produit de potentialisation homéopathique d'une quelconque solution initiale d'anticorps. "Potentialisation homéopathique" désigne l'utilisation de procédés d'homéopathie pour conférer une activité homéopathique à une solution initiale de substance pertinente. Bien qu'elle ne soit pas ainsi limitée, la « potentialisation homéopathique » peut impliquer, par exemple, des 30 dilutions consécutives répétées combinées avec un traitement externe, en particulier une agitation (mécanique) verticale. En d'autres termes, une solution initiale d'anticorps est soumise à des dilutions répétées consécutives et de multiples agitations verticales de chaque solution obtenue

conformément à la technologie homéopathique. La concentration préférée de la solution initiale d'anticorps dans le solvant, de préférence l'eau ou un mélange eau-alcool éthylique, va d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/ml. Le processus préféré pour préparer chaque composant, c'est-à-dire la solution 5 d'anticorps, est l'utilisation du mélange de trois dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la solution de matrice primaire (teinture mère) d'anticorps diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{200} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales (C12, C30, et C200) ou l'utilisation du mélange de trois dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la solution 10 de matrice primaire d'anticorps diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{50} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales (C12, C30 et C50). Des exemples de potentialisation homéopathique sont décrits dans les brevets U.S. n°. 7 572 441 et 7 582 294. Tandis que le terme 15 "forme activée-potentialisée" est utilisé dans les revendications, le terme "doses ultra-faibles" est utilisé dans les exemples. Le terme "doses ultra-faibles" est devenu un terme technique dans le domaine technique créé par l'étude et l'utilisation d'une forme de substance diluée et potentialisée par voie homéopathique. Le terme « dose ultra-faible » ou « doses ultra-faibles » est considéré comme soutenant totalement et principalement synonyme du 20 terme forme « activée-potentialisée » utilisé dans les revendications.

En d'autres termes, un anticorps est dans la forme « activée-potentialisée » ou « potentialisée » quand trois facteurs sont présents. Tout d'abord, la forme « activée-potentialisée » de l'anticorps est un produit d'un procédé de préparation bien accepté dans la technique homéopathique. 25 Deuxièmement, la forme « activée-potentialisée » de l'anticorps doit avoir une activité biologique déterminée par des procédés bien acceptés en pharmacologie moderne. Et troisièmement, l'activité biologique présentée par la forme « activée potentialisée » de l'anticorps ne peut pas être expliquée par la présence de la forme moléculaire de l'anticorps dans le produit final du 30 processus homéopathique.

Par exemple, la forme activée potentialisée d'anticorps peut être préparée en soumettant un anticorps isolé initial sous une forme moléculaire à de multiples dilutions consécutives couplées avec un impact externe,

comme une agitation mécanique. Le traitement externe au cours de la réduction de la concentration peut aussi être accompli, par exemple, par exposition à des facteurs ultrasoniques, électromagnétiques, ou d'autres facteurs physiques. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, brevets 5 U.S. No. 7 229 648 et 4 311 897, décrit de tels processus qui sont des procédés de potentialisation homéopathique bien acceptés dans la technique homéopathique. Ce processus donne naissance à une diminution uniforme de la concentration moléculaire de la forme moléculaire initiale de l'anticorps. Ce processus est répété jusqu'à ce que l'activité homéopathique souhaitée soit 10 obtenue. Pour l'anticorps individuel, l'activité homéopathique requise peut être déterminée en soumettant les dilutions intermédiaires à des tests biologiques dans le modèle pharmacologique souhaité. Bien qu'elle ne soit pas ainsi limitée, la « potentialisation homéopathique » peut comprendre, par exemple, des dilutions consécutives répétées combinées avec un traitement externe, en particulier une 15 agitation (mécanique) verticale. En d'autres termes, une solution d'anticorps initiale est soumise à des dilutions consécutives répétées et de multiples agitations verticales de chaque solution obtenue selon la technologie homéopathique. La concentration préférée de la solution initiale d'anticorps dans le solvant, de préférence, l'eau ou un mélange eau-alcool éthylique, va d'environ 20 0,5 à environ 5,0 mg/ml. Le processus préféré pour préparer chaque composant, c'est-à-dire la solution d'anticorps, est l'utilisation du mélange de trois dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la solution de matrice primaire (teinture mère) d'anticorps diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{200} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C200 ou 25 le mélange de trois dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la solution de matrice primaire (teinture mère) diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{50} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C50. Des exemples de la façon d'obtenir l'activité souhaitée sont donnés aussi, par exemple, dans les brevets U.S. n°. 7 229 648 et 4 311 897. Le 30 processus applicable à la forme « activée-potentialisée » des anticorps décrite ici est décrit de manière plus détaillée ci-dessous.

Il y a eu un nombre considérable de controverses concernant le traitement homéopathique de sujets humains. Bien que la présente invention

s'appuie sur des processus homéopathiques acceptés pour obtenir la forme « activée-potentialisée » d'anticorps, elle n'est pas basée seulement sur l'homéopathie chez des sujets humains pour mettre en évidence une activité. Il a été découvert de manière surprenante par l'inventeur de la présente demande et 5 amplement démontré dans les modèles pharmacologiques acceptés que la solution obtenue finalement à partir de dilutions multiples consécutives d'une forme moléculaire initiale d'un anticorps a une activité définitive non liée à la présence de traces de la forme moléculaire de l'anticorps dans la dilution cible. La forme « activée-potentialisée » de l'anticorps fournie ici est testée pour l'activité 10 biologique dans des modèles pharmacologiques d'activité bien acceptés, dans des expériences *in vitro* appropriées, ou *in vivo* dans des modèles animaux appropriés. Les expériences présentées ci-dessous prouvent l'activité biologique dans de tels modèles. Des études cliniques sur des humains prouvent aussi que l'activité observée dans le modèle animal est bien traduite en thérapie humaine. 15 Des études sur des humains ont aussi prouvé la disponibilité des formes « activées potentialisées » décrites ici pour traiter des maladies humaines ou troubles humains spécifiques bien acceptées comme états pathologiques dans la science médicale.

Egalement, la forme « activée-potentialisée » d'anticorps revendiquée 20 englobe seulement des solutions ou des préparations solides dont l'activité biologique ne peut pas être expliquée par la présence de la forme moléculaire de l'anticorps restant de la solution de départ initiale. En d'autres termes, tandis qu'il est envisagé que la forme « activée-potentialisée » de l'anticorps peut contenir 25 des traces de la forme moléculaire initiale de l'anticorps, l'homme du métier ne pourrait pas attribuer l'activité biologique observée dans les modèles pharmacologiques acceptés à la forme moléculaire de l'anticorps restante avec un quelconque degré de plausibilité du fait des concentrations extrêmement faibles de la forme moléculaire de l'anticorps restant après les dilutions consécutives. Tandis que l'invention n'est pas limitée par une quelconque théorie spécifique, 30 l'activité biologique de la forme « activée-potentialisée » des anticorps de la présente invention n'est pas attribuable à la forme moléculaire initiale de l'anticorps. Est préférée la forme « activée-potentialisée » d'anticorps sous forme liquide ou solide dans laquelle la concentration de la forme moléculaire de

l'anticorps est inférieure à la limite de détection des techniques analytiques acceptées, comme l'électrophorèse capillaire et la chromatographie liquide à haute performance. Est particulièrement préférée la forme « activée-potentialisée » d'anticorps sous forme liquide ou solide dans laquelle la concentration de la forme moléculaire de l'anticorps est inférieure au nombre d'Avogadro. Dans la pharmacologie des formes moléculaires de substances thérapeutiques, il est de pratique courante de créer une courbe dose-réponse dans laquelle le niveau de réponse pharmacologique est représenté graphiquement en fonction de la concentration du médicament actif administré au sujet ou testé *in vitro*. Le niveau minimal du médicament qui produit une quelconque réponse détectable est connu comme étant une dose seuil. Il est particulièrement envisagé et préféré que la forme « activée-potentialisée » des anticorps contienne un anticorps moléculaire, s'il y en a, à une concentration inférieure à la dose seuil pour la forme moléculaire de l'anticorps dans le modèle biologique donné.

Le terme "échelle d'intensité de la toux" désigne le questionnaire pour l'évaluation subjective de la gravité de la toux pendant la journée et la nuit par les patients et consistant en les questions suivantes notées de 0 à 5 points :

Journée

- 20 0 point – pas de toux
- 1 point – toux pendant une courte période
- 2 points – toux pendant plus de deux courtes périodes
- 3 points – toux fréquente mais n'interférant pas avec les activités habituelles

- 25 4 points – toux fréquente interférant avec les activités habituelles
- 5 points – toux pénible pendant la plus grande partie de la journée

Nuit

- 30 0 point – pas de toux
- 1 point – toux au réveil seulement/toux jusqu'au sommeil seulement
- 2 points – réveillé une fois ou réveillé tôt à cause de la toux
- 3 points – réveil fréquent à cause de la toux
- 4 points – toux fréquentes pendant la plus grande partie de la nuit
- 5 points – toux pénible.

La présente invention fournit une composition pharmaceutique d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine. Comme indiqué ci-dessus, chacun des composants individuels de l'association est généralement connu pour ses propres utilisations médicales individuelles. Cependant, les inventeurs de la présente demande de brevet ont découvert avec surprise que l'administration de l'association réduit remarquablement les symptômes de toux et contribue au traitement des troubles et affections des voies respiratoires supérieures.

La composition pharmaceutique d'association selon cet aspect de l'invention peut être sous forme liquide ou sous forme solide. Chacune des formes activées potentialisées des anticorps incluses dans la composition pharmaceutique est préparée à partir d'une forme moléculaire initiale de l'anticorps via un processus accepté dans la technique homéopathique. Les anticorps de départ peuvent être des anticorps monoclonaux ou polyclonaux préparés selon des processus connus, par exemple comme décrit dans Immunotechniques, G. Frimel, M., "Meditysna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" de Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. P.33-55.

Des anticorps monoclonaux peuvent être obtenus, par exemple, par la technologie des hybridomes. Le stade initial du processus comprend une immunisation basée sur les principes déjà développés au cours de la préparation d'antisérum polyclonaux. Les stades supplémentaires de l'opération comprennent la production de cellules hybrides générant des clones d'anticorps de spécificité identique. Leur isolement séparé est accompli au moyen des mêmes procédés que dans le cas de la préparation d'antisérum polyclonaux.

Des anticorps polyclonaux peuvent être obtenus via l'immunisation active d'animaux. Dans ce but, par exemple, des animaux appropriés (par exemple des lapins) reçoivent une série d'injections de l'antigène approprié, la bradykinine, l'histamine ou la morphine. Le système

immunitaire des animaux génère des anticorps correspondants, qui sont recueillis auprès des animaux d'une manière connue. Ce processus permet la préparation d'un sérum riche en anticorps monospécifiques.

Si on le souhaite, le sérum contenant des anticorps peut être purifié, par exemple par chromatographie d'affinité, fractionnement par précipitation de sels, ou chromatographie d'échange d'ions. Le sérum enrichi en anticorps purifié résultant peut être utilisé comme produit de départ pour la préparation de la forme activée-potentialisée des anticorps. La concentration préférée de la solution initiale d'anticorps résultante dans le solvant, de préférence l'eau ou un mélange eau-alcool éthylique, va d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/ml.

Le processus préféré pour préparer chaque composant du médicament d'association selon la présente invention est l'utilisation du mélange de trois dilutions aqueuses-alcooliques de la solution de matrice primaire d'anticorps diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{50} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales C12, C30, et C50 ou diluée 100^{12} , 100^{30} et 100^{200} fois, respectivement, qui équivaut à des dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C200. Pour préparer une forme galénique solide, un support solide est traité avec la dilution souhaitée obtenue via le processus homéopathique. Pour obtenir une forme galénique unitaire solide de l'association de l'invention, la masse du support est imprégnée de chacune des dilutions. Les deux ordres d'imprégnation sont appropriés pour préparer la forme galénique d'association souhaitée.

Dans un mode de réalisation préféré, le produit de départ pour la préparation de la forme activée potentialisée qui comprend l'association de l'invention est un anticorps polyclonal produit dans des animaux dirigé contre l'antigène correspondant, à savoir la bradykinine, l'histamine ou la morphine. Pour obtenir la forme activée-potentialisée d'anticorps polyclonaux dirigés contre la bradykinine, l'antigène souhaité peut être injecté comme immunogène à un animal de laboratoire, de préférence des lapins. La séquence de bradykinine suivante est envisagée spécifiquement comme antigène approprié :

SEQ. ID. NO. 1

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg

1 5 9

5

Le processus cité à titre d'exemple pour la préparation des anticorps polyclonaux de départ dirigés contre la bradykinine peut être décrit comme suit. 7-9 jours avant le prélèvement d'échantillons sanguins, 1-3 injections intraveineuses de l'antigène souhaité sont faites aux lapins pour augmenter 10 le niveau d'anticorps polyclonaux dans la circulation sanguine des lapins. Lors de l'immunisation, des échantillons sanguins sont prélevés pour tester le niveau d'anticorps. Typiquement, le niveau maximum de réaction immunitaire de l'antigène soluble est obtenu dans un intervalle de 40 à 60 jours après la première injection de l'antigène. A l'achèvement du premier cycle 15 d'immunisation, les lapins ont une période de réhabilitation de 30 jours, après quoi une ré-immunisation est accomplie avec 1-3 injections intraveineuses supplémentaires.

Pour obtenir un antisérum contenant les anticorps souhaités, le sang 20 des lapins immunisés est recueilli sur les lapins et placé dans un tube de centrifugeuse de 50 ml. Les caillots de produit formés sur les côtés du tube sont retirés avec une spatule en bois, et une baguette est placée dans le caillot au centre du tube. Le sang est ensuite placé dans un réfrigérateur pendant une nuit à une température d'environ 40°C. Le jour suivant, le caillot 25 sur la spatule est retiré, et le liquide restant est centrifugé pendant 10 min à 13000 tours par minute. Le fluide surnageant est l'antisérum cible. L'antisérum obtenu est typiquement jaune. 20 % de NaN₃ (concentration en poids) est ajouté à l'antisérum à une concentration finale de 0,02 % et conservé avant l'utilisation à l'état congelé à la température de -20°C ou sans 30 NaN₃ à la température de -70°C. Pour séparer les anticorps cibles dirigés contre la bradykinine de l'antisérum, la séquence d'absorption sur une phase solide suivante est appropriée :

10 ml d'antisérum de lapins sont dilués deux fois avec NaCl 0,15 M, après quoi 6,26 g de Na₂SO₄ sont ajoutés, mélangés et incubés pendant 12-

16 heures à 4°C. Le sédiment est retiré par centrifugation, dilué dans 10 ml de tampon phosphate et dialysé contre le même tampon pendant une nuit à la température ambiante. Après le retrait du sédiment, la solution est appliquée à une colonne de DEAE-cellulose équilibrée par du tampon phosphate. La fraction d'anticorps est déterminée en mesurant la densité optique de l'éluat à 280 nm.

5 Les anticorps bruts isolés sont purifiés par le procédé de chromatographie d'affinité en fixant les anticorps obtenus dirigés contre la bradykinine situés sur la matrice insoluble du milieu de chromatographie, 10 avec élution subséquente par des solutions salées aqueuses concentrées.

La solution tampon résultante est utilisée comme solution initiale pour le processus de dilution homéopathique utilisé pour préparer la forme activée-potentialisée des anticorps. La concentration préférée de la solution de matrice initiale des anticorps polyclonaux de lapin purifiés sur antigène 15 dirigés contre la bradykinine est 0,5 à 5,0 mg/ml, de préférence 2,0 à 3,0 mg/ml.

Les anticorps polyclonaux dirigés contre la morphine peuvent être obtenus en utilisant la méthodologie décrite ci-dessus de manière similaire à la méthodologie utilisée pour la bradykinine en utilisant comme immunogène 20 l'hémisuccinate de morphine conjugué à la KLH.

Les anticorps polyclonaux dirigés contre l'histamine, qui est une amine biogène (4-(2-aminoéthyl)-imidazole ou bêta-imidazolyl éthylamine de formule chimique C₅H₉N₃) peuvent être obtenus en utilisant la méthodologie décrite ci-dessus en utilisant un adjuvant et du dichlorhydrate d'histamine fabriqué 25 commercialement.

La forme activée potentialisée de chaque composant de l'association peut être préparée à partir d'une solution initiale par potentialisation homéopathique, de préférence en utilisant le procédé de diminution de concentration proportionnelle par dilution successive de 1 partie de chaque 30 solution précédente (en commençant avec la solution initiale) dans 9 parties (pour une dilution décimale), ou dans 99 parties (pour une dilution centésimale), ou dans 999 parties (pour une dilution millésimale) d'un solvant neutre, en commençant avec une concentration de la solution initiale

d'anticorps dans le solvant, de préférence l'eau ou un mélange eau-alcool éthylique, dans la plage d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/ml, couplée avec un impact externe. De préférence, l'impact externe comprend de multiples agitations verticales (dynamisation) de chaque dilution. De préférence, des 5 récipients séparés sont utilisés pour chaque dilution subséquente jusqu'au niveau d'activité requis, ou du facteur de dilution requis. Ce procédé est bien accepté dans la technique homéopathique. Voir par exemple V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, p. 14-29. Par exemple, pour préparer une dilution 12-centésimale (appelée C12), une partie de la solution de 10 matrice initiale d'anticorps dirigés contre la bradykinine d'une concentration de 3,0 mg/ml est diluée dans 99 parties de solvant neutre aqueux ou aqueux-alcoolique (de préférence d'alcool éthylique à 15 %) puis agitée verticalement de nombreuses fois (10 et plus) pour créer la 1^{ère} dilution centésimale (appelée C1). La 2^{ème} dilution centésimale (C2) est préparée à partir de la 1^{ère} 15 dilution centésimale C1. Ce processus est répété 11 fois pour préparer la 12^{ème} dilution centésimale C12. Ainsi, la 12^{ème} dilution centésimale C12 représente une solution obtenue par 12 dilutions successives d'une partie de la solution de matrice initiale d'anticorps dirigés contre la bradykinine d'une concentration de 3,0 mg/ml dans 99 parties d'un solvant neutre dans des 20 récipients différents, ce qui équivaut à la dilution homéopathique centésimale C12. Des processus similaires avec le facteur de dilution pertinent sont accomplis pour obtenir les dilutions C30, C50 et C200. Les dilutions intermédiaires peuvent être testées dans un modèle biologique souhaité pour vérifier l'activité. Les formes activées potentialisées préférées pour des 25 anticorps comprenant l'association de l'invention sont des dilutions C12, C30 et C50 ou des dilutions C12, C30 et C200). Quand le mélange de différentes dilutions homéopathiques (principalement centésimales) de la substance active est utilisé comme composant liquide biologiquement actif, chaque composant de la composition (par exemple C12, C30, C50, C200) est 30 préparé séparément selon le processus décrit ci-dessus jusqu'à ce que l'avant-dernière dilution soit obtenue (par exemple jusqu'à C11, C29 et C199 respectivement), puis une partie de chaque composant est ajoutée dans un récipient selon la composition du mélange et mélangée avec la quantité

requise de solvant (par exemple avec 97 parties pour une dilution centésimale).

Il est possible d'utiliser la substance active sous forme d'un mélange de différentes dilutions homéopathiques, par exemple décimales et/ou 5 centésimales (D20, C30, C100 ou C12, C30, C50 ou C12, C30, C200, etc.), dont l'efficacité est déterminée expérimentalement en testant la dilution dans un modèle biologique approprié, par exemple dans des modèles décrits dans les présents exemples.

Au cours de la potentialisation et de la diminution de la concentration, 10 l'agitation verticale peut être remplacée par une exposition externe à des ultrasons, un champ électromagnétique ou tout processus d'impact externe similaire accepté dans la technique homéopathique.

De préférence, la composition pharmaceutique de l'invention peut être 15 sous forme d'un liquide ou d'une forme galénique unitaire solide. La forme liquide préférée de la composition pharmaceutique est un mélange, de préférence à un rapport 1 : 1 de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la morphine. Le support liquide préféré est l'eau ou un mélange 20 eau-alcool éthylique.

De préférence, la composition pharmaceutique dans la forme galénique unitaire solide est préparée à partir de granules du support pharmaceutiquement acceptable qui a été préalablement saturé avec les dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la forme activée potentialisée 25 d'anticorps. La forme galénique solide peut être sous toute forme connue dans la technique pharmaceutique, incluant un comprimé, une capsule, une pastille, et d'autres. Comme ingrédients pharmaceutiques inactifs on peut utiliser le glucose, le saccharose, le maltose, l'amidon, l'isomaltose, l'isomalt et d'autres mono-, oligo- et polysaccharides utilisés dans la fabrication de 30 produits pharmaceutiques ainsi que des mélanges technologiques des ingrédients pharmaceutiques inactifs mentionnés ci-dessus avec d'autres excipients pharmaceutiquement acceptables, par exemple l'isomalt, la crospovidone, le cyclamate de sodium, la saccharine sodique, l'acide citrique

anhydre, etc.), incluant les lubrifiants, les désintégrants, les liants et les agents colorants. Les supports préférés sont le lactose et l'isomalt. La forme galénique pharmaceutique peut inclure en outre des excipients pharmaceutiques standards, par exemple la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium et l'acide citrique.

De préférence, la composition pharmaceutique dans la forme galénique unitaire solide est préparée à partir de granules du support pharmaceutiquement acceptable qui a été préalablement saturé des dilutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la morphine. Le support préféré est l'isomalt. La forme galénique pharmaceutique peut inclure en outre des excipients pharmaceutiques standards, par exemple de la cellulose microcristalline, du stéarate de magnésium et de la crospovidone.

L'exemple de préparation de la forme galénique unitaire solide est présenté ci-dessous.

Pour préparer la forme orale solide, des granules de 100-300 µm d'isomalt sont imprégnés de solutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la morphine dans le rapport de 1 kg de solution d'anticorps pour 5 ou 10 kg de support (1 : 5 à 1 : 10). Pour réaliser l'imprégnation, les granules d'isomalt sont exposés à une irrigation à saturation dans le lit bouillonnant fluidisé dans une installation à lit bouillonnant (par exemple "Hüttlin Pilotlab" de Hüttlin GmbH) avec séchage subséquent via un courant d'air chauffé à une température inférieure à 40°C. La quantité estimée des granules séchés (9,5 à 98 parties en poids) saturés de la forme activée potentialisée d'anticorps est placée dans le mélangeur, et mélangée avec 2 à 88 parties en poids d'isomalt pur « non saturé » (utilisé dans le but de réduction des coûts et de simplification et d'accélération du processus technologique sans diminuer l'efficacité du traitement), 0,5 à 0,7 parties en poids de cyclamate de sodium, 0,1 à 1,5 partie en poids de

stéarate de magnésium, 0,05 à 0,07 partie en poids de saccharine sodique et 1 à 1,5 partie en poids d'acide citrique. La masse pour comprimés obtenue est mélangée uniformément, et mise sous forme de comprimés par pressage à sec direct (par exemple dans une presse à comprimés Korsch – XL 400)

5 pour former des pilules rondes de 150 à 500 mg, de préférence de 250 mg. Après la formation des comprimés, des pilules de 250 mg sont obtenues, qui sont saturées de solution aqueuse-alcoolique (3,0-6,0 mg/pilule) de l'association de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre

10 l'histamine et de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre la morphine. Chaque composant de l'association utilisée pour imprégner le support est sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C50 ou d'un mélange de dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C200.

15 Dans une autre variante, pour préparer la forme orale solide, des granules de 100-300 µm de lactose sont imprégnés de solutions aqueuses ou aqueuses-alcooliques de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et de la forme activée potentialisée d'anticorps dirigés

20 contre la morphine dans le rapport de 1 kg de solution d'anticorps pour 5 ou 10 kg de lactose (1 : 5 à 1 : 10). Pour réaliser l'imprégnation, les granules de lactose sont exposés à une irrigation à saturation dans le lit bouillonnant fluidisé dans une installation à lit bouillonnant (par exemple "Hüttlin Pilotlab" de Hüttlin GmbH) avec séchage subséquent via un courant d'air chauffé à

25 une température inférieure à 40°C. La quantité estimée des granules séchés (10 à 34 parties en poids) saturés de la forme activée potentialisée d'anticorps est placée dans le mélangeur, et mélangée avec 25 à 45 parties en poids de lactose pur « non saturé » (utilisé dans le but de réduction des coûts et de simplification et d'accélération du processus technologique sans

30 diminuer l'efficacité du traitement), avec 0,1 à 1 partie en poids de stéarate de magnésium et 3 à 10 parties en poids de cellulose microcristalline. La masse pour comprimés obtenue est mélangée uniformément, et mise sous forme de comprimés par pressage à sec direct (par exemple dans une presse

à comprimés Korsch – XL 400) pour former des pilules rondes de 150 à 500 mg, de préférence de 300 mg. Après la formation des comprimés, des pilules de 300 mg sont obtenues, qui sont saturées de solution aqueuse-alcoolique (3,0-6,0 mg/pilule) de l'association de la forme activée-potentialisée 5 d'anticorps dirigés contre la bradykinine, de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et de la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre la morphine. Chaque composant de l'association utilisée pour imprégner le support est sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques centésimales C12, C30 et C50 ou d'un mélange de dilutions 10 homéopathiques centésimales C12, C30 et C200.

Tandis que l'invention n'est pas limitée par une quelconque théorie spécifique, on considère que la forme activée-potentialisée des anticorps décrits ici ne contient pas la forme moléculaire de l'anticorps en une quantité suffisante pour avoir l'activité biologique attribuée à une telle forme 15 moléculaire. L'activité biologique du médicament d'association (composition pharmaceutique d'association) de l'invention est amplement démontrée dans les exemples annexés.

Dans un mode de réalisation, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association destinée à être utilisée dans un procédé pour 20 traiter un patient souffrant de troubles ou affections des voies respiratoires, par administration d'une composition pharmaceutique d'association où la composition comprend a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps 25 dirigé contre la morphine.

Dans un mode de réalisation préféré le trouble ou affection des voies respiratoires est une infection virale des voies respiratoires.

Dans un autre mode de réalisation préféré, le trouble ou affection des voies respiratoires est un trouble aigu des voies respiratoires supérieures.

30 Dans un mode de réalisation préféré, le trouble ou affection des voies respiratoires est un trouble chronique des voies respiratoires supérieures.

Dans un autre mode de réalisation, l'invention fournit une composition pharmaceutique d'association destinée à être utilisée dans un procédé pour

- traiter un patient souffrant de symptômes de trouble ou affection des voies respiratoires supérieures, par administration d'une composition pharmaceutique d'association où la composition comprend a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.
- 5 Dans un mode de réalisation préféré, le symptôme de trouble ou affection des voies respiratoires est la toux.

De préférence, pour les besoins du traitement, l'association de
10 l'invention est administrée d'une fois par jour à quatre fois par jour, de préférence deux fois par jour, chaque administration incluant une ou deux formes galéniques unitaires d'association.

L'invention est illustrée encore en se référant aux exemples non limitatifs annexés.

15

EXEMPLES

Exemple 1

Trente cobayes mâles pesant 350-400 g ont été utilisés dans les expériences. Une toux a été induite par inhalation de capsaicine à 30 µM au moyen d'un nébuliseur pendant 5 minutes. Les nombres d'épisodes de toux ont été comptés pendant 15 minutes. La toux a été induite deux fois – une fois avant l'administration de médicaments (ligne de base) et une seconde fois après l'administration. Le groupe témoin (120 µL/cobaye) s'est vu administrer de l'eau distillée. Le second groupe (40 µL/cobaye) s'est vu administrer une dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre la morphine. Le troisième groupe (120 µL/ cobaye) s'est vu administrer l'association de dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre la bradykinine (ULDB), de dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre l'histamine (ULDH) et de dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre la morphine (ULDM). L'administration était per os (gouttes orales) 3 fois avec un intervalle de 120 minutes, la dernière fois 15 minutes avant la toux induite par la capsaicine.

L'étude révélait que le médicament d'association complexe ULDB + ULDH + ULDM exerce un effet antitussif plus significatif que ULDM

séparément. Les médicaments provoquaient une inhibition de la toux de 55,2 % et 21,5 %, respectivement ($p<0,05$) (voir tableau 1).

Tableau 1. Effet des médicaments étudiés sur le nombre d'épisodes de toux,
5 M±m

Groupes d'animaux N=10	Nombre moyen d'épisodes de toux		Inhibition de la toux (% par rapport à la ligne de base)
	Ligne de base	Après le traitement	
Témoin (eau distillée)	9,6±1,2	8,4±0,9	11,2±3,1 %
ULDM	11,7±0,6	9,2±0,5***	21,5±1,2 % #
ULDB + ULDH + ULDM	11,6±0,5	5,2±0,3***	55,5 ±1,8 % ##

Les différences sont statistiquement significatives par rapport à la ligne de base : *** – $p<0,001$

Les différences sont statistiquement significatives par rapport au témoin : # - 10 p<0,05; ## - p<0,01)

Exemple 2

Des comprimés pesant 300 mg saturés de solutions aqueuses-alcooliques contenant des compositions pharmaceutiques (6 mg/ comprimé) 15 de formes activées-potentialisées d'anticorps polyclonaux de lapin purifiés par affinité dirigés contre la bradykinine (ULDB) à dose ultra-faible, de dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre l'histamine (ULDH) et de dose ultra-faible d'anticorps dirigés contre la morphine (ULDM) ont été utilisés, qui ont été obtenus par suite d'une dissolution ultra-élevée d'une solution de réserve 20 de base 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} fois, qui sont équivalentes à un mélange de dissolutions homéopathiques C12, C30, C50.

L'efficacité et l'innocuité de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM ont été évaluées sur la base des résultats d'une étude clinique d'observation à marqueur ouvert engageant 107 sujets âgés de 19-82 ans

(âge moyen $47,60 \pm 1,56$ ans) en cours de traitement externe du fait d'une infection respiratoire supérieure virale (URI) (pharyngite/ rhinopharyngite aiguë, laryngite/laryngotrachéite aiguë), et/ou d'infections respiratoires inférieures (bronchite aiguë). Le principal symptôme d'URI virale de cette localisation, outre la fièvre, les symptômes d'intoxication et catarrhaux, est une toux qui, au déclenchement de la maladie, était sèche (non productive) et était notée chez 100 % des sujets. La grande majorité des patients (n=101 ; 94 %) était engagée dans l'étude pendant le premier jour du déclenchement d'URI virale. 43 % des sujets étaient masculins (n=46), 57 % féminins (n=61).

Sensiblement la moitié des patients (n=46 ; 43 %) avait une affection de ligne de base modérée, 3 (2,8 %) grave et chez 58 (54 %) elle n'était pas changée. La fréquence cardiaque moyenne était $78,40 \pm 0,27$ bpm, la fréquence respiratoire – $20,40 \pm 0,14$ par minute. Tous les sujets avaient une température accrue variant de $37,0\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$ (dans 91 %) et $38,6\text{--}39,0^{\circ}\text{C}$ (dans 9 %). Tous les patients au début de l'étude se plaignaient de symptômes asthéniques (malaise, médiocre appétit, myalgie) certains d'entre eux de maux de tête (5,6 %), d'étourdissement (2,8 %), d'adynamie (5,6 %). A la ligne de base, un patient avait $5,50 \pm 0,06$ épisodes de toux en moyenne ; chacun d'eux consistait en $4,30 \pm 0,13$ toux. Chez la majorité des sujets, la toux s'accompagnait d'un changement de la couleur de la peau (n=107 ; 100 %), d'une distension veineuse jugulaire (n=107 ; 100 %), d'un changement de la pose posturale (n=104 ; 97 %). Parmi d'autres symptômes catarrhaux, une respiration nasale difficile (n=107 ; 100 %), un écoulement nasal séreux (n=19 ; 18 %) ont été observés. Un examen objectif montrait une inspiration difficile (n=3,3 %) ou une expiration difficile (n=23 ; 22 %), des râles secs diffus dans les poumons (n=33 ; 31 %), des symptômes cérébraux généraux (n=2 ; 2 %). Des procédés supplémentaires mis en œuvre comme indiqué confirmaient un processus inflammatoire infectieux des voies respiratoires comme cause de la toux chez les patients engagés dans l'étude.

En particulier, l'examen ENT chez la majorité des patients permet la localisation d'une détérioration respiratoire supérieure, une étude radiologique (dans la bronchite) révélait des changements dans la configuration des poumons en l'absence de lésions pulmonaires d'infiltration

et focales. Une analyse sanguine de tous les sujets de l'étude montrait une augmentation normale ou insignifiante du nombre des leucocytes, parfois une leucopénie insignifiante ($n=9$; 8 %), une lymphocytose ($n=12$; 11 %), une monocytose ($n=7$; 6 %) ; ESR restait inchangé chez la majorité ($n=103$; 96 %) des patients. Tous les sujets ont reçu la thérapie complexe ULDB, ULDH et ULDM, incluant, mis à part les rotavirus, des médicaments antipyrétiques, de détoxication et locaux (décongestionnant), 91 comprimés) 4 fois par jour. D'autres antitussifs, expectorants et mucolytiques n'étaient pas autorisés. Les patients ont été examinés quotidiennement pendant 7 jours, et les paramètres du laboratoire ont été notés à la ligne de base et à la fin de l'étude. Les critères d'évaluation pour l'efficacité antitussive de l'association complexe d'ULDB + ULDH + ULDM incluaient la durée de toux totale incluant la durée de toux sèche, le nombre d'épisodes de toux en une heure et le nombre moyen de toux pendant un épisode de toux. Les critères supplémentaires incluaient la durée d'autres symptômes catarrhaux, la fièvre et l'intoxication ainsi que les troubles du sommeil.

Les résultats obtenus montraient des changements positifs caractérisant la toux à partir du jour 1 de l'administration de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM. L'intensité de la toux incluant le nombre d'épisodes de toux et le nombre de toux dans un épisode avait une dynamique positive claire pendant le traitement. Le nombre d'épisodes de toux en une heure se réduisait de $5,50 \pm 0,06$ le jour 1 à $3,7 \pm 0,15$ le jour 2 ; $2,4 \pm 0,12$ le jour 3 ; $1,5 \pm 0,08$ le jour 4 ; $0,9 \pm 0,07$ le jour 5 et $0,4 \pm 0,02$ le jour 6 de l'observation. Le nombre moyen d'impulsions de toux dans un épisode dans les jours respectifs était $4,30 \pm 0,13$; $4,10 \pm 0,30$; $3,20 \pm 0,15$; $2,60 \pm 0,12$; $1,40 \pm 0,06$ et $0,30 \pm 0,01$. La toux sèche était éliminée en $4,20 \pm 0,19$ jours, à la fin de laquelle elle se transformait en toux productive ne s'étendant pas au-delà du jour 7 (la durée moyenne de la toux était $6,60 \pm 0,05$ jours).

La comparaison des résultats du traitement avec ceux obtenus dans des études réalisées et publiées antérieurement (voir le tableau 2) montrait une efficacité antitussive de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM plus évidente que stoptussin® et erespal® lors du traitement d'URI virales chez des adultes. Le traitement avec la stoptussin® garantissait la

transformation de la toux sèche en une toux productive en 6,2 jours (contre $4,20 \pm 0,19$ jours lors de l'utilisation de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM) en moyenne. La durée totale de la toux était 8,8 jours lorsque l'on utilisait la stoptussin® et plus de 7 jours – erespal® (contre $6,60 \pm 0,05$ jours –

5 lorsque l'on utilisait l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM).

D'autres symptômes accompagnant la toux, régressaient les jours 3-4 de la thérapie avec l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM. Le changement de couleur de la peau pendant la toux persistait jusqu'au jour $2,8 \pm 0,1$, le gonflement des veines jugulaires jusqu'au jour $3,7 \pm 0,09$, le

10 changement de la posture jusqu'au jour $2,7 \pm 0,11$.

L'activité anti-inflammatoire de composants inclus dans l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM était démontrée sous forme de changements positifs dans les symptômes d'intoxication et catarraux d'URI virales (tableau 3). Une fièvre constante dépendant de la gravité de la

15 maladie était observée pendant $2,90 \pm 0,08$ jours avec une augmentation périodique de la température corporelle dans certains cas jusqu'au jour 4 de la maladie ($4,00 \pm 0,08$). Une atténuation de la respiration nasale était notée dès la fin du jour 4 ($4,3 \pm 0,12$) du traitement, une rhinite le jour ($2,2 \pm 0,1$). L'élimination complète des symptômes catarraux dans la muqueuse buccale

20 a eu lieu en $6,9 \pm 0,08$ jours. Le temps pour éliminer les signes d'intoxication était d'environ 4 jours ; l'asthénie persistait pendant $3,60 \pm 0,09$ jours en moyenne ; l'appétit médiocre pendant $3,00 \pm 0,07$ jours, les symptômes cérébraux généraux pendant $3,00 \pm 0,01$ jours. Le sommeil tendait à se normaliser en $3,80 \pm 0,09$ jours.

25 Les résultats obtenus étaient comparables aux données sur l'efficacité d'un traitement d'URI virale utilisant d'autres médicaments antitussifs. La stoptussin® réduisait la gravité de l'intoxication et des symptômes catarraux le jour 5 du traitement (*Sirotina E.V., 2009*) ; erespal® réduisait significativement les signes cliniques d'URI virales pendant 7 jours,

30 cependant certains symptômes, par exemple la congestion nasale, persistaient après la fin du traitement chez plus de 20 % des sujets (*Plusa T., Navatska D., 2000*).

L'analyse d'innocuité incluait les données des 107 sujets qui étaient engagés dans l'étude et qui ont achevé le traitement conformément aux termes établis par le protocole. Aucun sujet ne s'est retiré de l'étude avant l'achèvement. Pendant toute la période d'observation, une bonne tolérabilité des médicaments a été observée. Aucun événement indésirable associé avec l'utilisation de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM n'a été noté. Aucun cas de refus de prendre le médicament d'association complexe n'a été décrit. L'analyse sanguine à la fin du traitement ne révélait aucun écart pathologique (tableau 4). L'analyse d'urine le premier et le dernier jour de l'étude ne révélait aucune pathologie chez les patients.

Ainsi, les résultats de l'étude confirmaient l'efficacité de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM dans le traitement de la toux chez des adultes ayant une URI virale. L'efficacité antitussive était démontrée sous forme d'une intensité de toux réduite (nombre d'épisodes pendant l'heure et nombre de crises de toux dans un épisode), depuis les premiers jours du traitement. La durée moyenne de la toux sèche (non productive) et de la toux humide (productive) était plus courte que pour d'autres médicaments antitussifs. L'association complexe ULDB + ULDH + ULDM inhibait le réflexe de toux et réduisait la gravité de l'inflammation infectieuse des voies respiratoires (la cause de toux dans URI virale), qui, à son tour, conduisait à des changements positifs plus rapides des symptômes d'intoxication et catarrhaux. Les signes cliniques de la maladie régressaient principalement au cours des 3-4 premiers jours. L'absence d'événements indésirables et d'écarts pathologiques des paramètres de laboratoire associés avec l'utilisation de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM montre l'innocuité du médicament.

Tableau 2 – Données d'efficacité comparatives de médicaments antitussifs

Médicaments	Temps jusqu'à l'apaisement de la toux (jours)	Temps pour développer les premiers épisodes de toux productive (jours)
Association de ULDB + ULDH + ULDM	6,60±0,05	4,20±0,19
Stoptussin® (Sirotina E.V., 2009)	8,8	6,2
Erespal® (Plusa T., Navatska D., 2000)	>7	–

5 Tableau 3 – Durée des symptômes cliniques d'URI virale

Signes cliniques	Jours
Fièvre	4,00±0,08
Symptômes catarriaux	Voix rauque
	Respiration nasale difficile
	Ecoulement nasal séreux
	Signes catarriaux dans la muqueuse buccale
Symptômes d'intoxication	Malaise général
	Trouble du sommeil
	Appétit médiocre
	Symptômes cérébraux généraux
	3,60±0,09
	3,80±0,09
	3,00±0,07
	3,00±0,01

Tableau 4 – Paramètres de l'analyse sanguine totale pendant l'observation

Paramètres	Visite 1	Visite 7
Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	3,30±0,05	3,10±0,05
Hémoglobine, g/L	120,10±1,59	116,80±1,54
Hématocrite, %	39,90±0,33	37,80±0,42
Plaquettes, $\times 10^9/L$	268,50±3,67	262,60±3,37
ESR, mm/heure	15,90±0,56	7,30±0,37
Leucocytes, $\times 10^9/L$	14,10±0,52	6,70±0,48
Leucocytes stab, %	9,9±0,3	6,80±0,21
Leucocytes segmentés, %	52,8±0,7	58,40±0,54
Basophiles, %	0,1±0,03	0,10±0,02
Eosinophiles, %	3,10±0,29	2,80±0,25
Lymphocytes, %	30,50±0,68	28,09±0,57
Monocytes, %	2,90±0,21	3,10±0,21

Exemple 3

- 5 Des comprimés pesant 300 mg ont été utilisés. Les comprimés étaient imprégnés de solutions (6 mg/comprimé) de doses ultra faibles d'anticorps polyclonaux de lapin purifiés par affinité dirigés contre la bradykinine (ULDB), l'histamine (ULDH) et la morphine (ULDM), obtenues chacune par suite de l'hyper-dilution de solutions de matrice 100^{12} , 100^{30} ,
- 10 100^{50} fois, qui sont équivalentes à un mélange de dissolutions homéopathiques C12, C30, C50.

L'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM était basée sur une étude clinique comparative à marqueur ouvert multicentre qui est encore conduite.

Actuellement, les données sur 20 patients ayant achevé la thérapie sont disponibles. Quatorze patients ont reçu la composition complexe ULDB + ULDH + ULDM à une dose de 2 comprimés 3 fois par jour pendant les 3 premiers jours, un comprimé 3 fois par jour pendant 4 jours subséquents.

- 5 Six patients ont reçu Kodelak® (codéine + hydrocarbonate de sodium + racines de réglisse + herbe de Thermopsis lanceolata), des comprimés (JSC Pharmstandard- -Leksredstva, Russie), à une dose de 1 comprimé 3 fois par jour. Dans les deux groupes, la durée de la thérapie était 7 jours.

Des hommes et des femmes consultants externes de plus de 10 18 ans, ayant des URI virales diagnostiquées avec une toux non productive sur le fond de développement de pharyngite aiguë, de laryngite, de laryngotrachéite, de trachéite, de trachéobronchite et de bronchite accompagnées par une toux d'une durée de 12 heures à 7 jours ont été engagés dans l'étude. Avant tous les processus, les sujets ont signé un 15 formulaire de consentement informé pour participer à l'étude. Les patients ont été examinés ; des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés pour contrôler l'innocuité de la thérapie.

L'analyse de l'efficacité thérapeutique des médicaments était basée sur la disponibilité de la toux et son type manifesté lors des visites (à la ligne 20 de base (déclenchement de la thérapie), les jours 2, 4 et 7 du traitement) ainsi que sur la base des données contenues dans les carnets des patients.

La proportion de patients notés lors des visites avec une atténuation de la toux et une transformation de la toux non productive en toux productive ainsi que l'intensité de la toux diurne et nocturne évaluée sur la 25 base de l'échelle d'intensité de la toux contenue dans les carnets des patients étaient comparées à chaque visite. Dans les deux groupes, des patients ayant une atténuation de la toux ont été notés lors de la dernière visite uniquement (jour 7 ± 1 du traitement). Dans le groupe de Kodelak®, de tels patients représentaient 83,3 % tandis que, dans le groupe de composition 30 complexe ULDB + ULDH + ULDM, ils étaient de 73,8 % ; aucune différence significative entre les groupes n'a été obtenue.

La proportion de patients ayant une transformation de toux non productive en toux productive dans le groupe de composition complexe

ULDB + ULDH + ULDM était 28,6 % et dans le groupe de Kodelak® 20,0 %. Le jour 4 et le jour 7, ces proportions étaient 35,7 et 16,7 % dans le groupe de composition complexe ULDB + ULDH + ULDM et dans le groupe de Kodelak® respectivement. Aucune différence significative entre les groupes 5 n'a été obtenue.

Les données sur les changements d'intensité de la toux sont présentées sur les figures 1 et 2. Il conviendrait de noter qu'une réduction de 2 fois dans la toux diurne et nocturne a été atteinte dans les deux groupes le jour 4 du traitement pour la toux nocturne et le jour 5 de la thérapie pour la 10 toux diurne.

Les résultats obtenus montrent que l'effet anti-toux de la composition complexe ULDB + ULDH + ULDM est comparable à celui de l'effet anti-toux du Kodelak®.

Le manque d'événements indésirables liés à l'administration de la 15 composition complexe d'ULDB + ULDH + ULDM et l'absence d'écart pathologiques dans les paramètres de laboratoire confirment l'innocuité du médicament.

Exemple 4

20 Des comprimés pesant 300 mg ont été utilisés. Les comprimés étaient imprégnés de solutions (6 mg/comprimé) de doses ultra-faibles d'anticorps polyclonaux de lapin purifiés par affinité dirigés contre la bradykinine (ULDB), l'histamine (ULDH) et la morphine (ULDM), obtenues chacune par hyper-dilution de solutions de matrice 100¹², 100³⁰, 100⁵⁰ fois, 25 qui sont équivalentes à un mélange de dissolutions homéopathiques C12, C30, C50.

Pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM dans le traitement de la toux chez les enfants, une étude clinique d'observation ouverte a été réalisée, dans laquelle 100 patients 30 consultants externes et patients consultants internes âgés de 1-3 ans ayant une laryngite/laryngotrachéite aiguë diagnostiquée sur le fond d'URI virales ont été engagés. L'âge moyen des patients était 1,4±0,1 ans ; les garçons représentaient 57 % des sujets. Tous les patients ont été engagés dans

l'étude le premier jour (57 %) ou dans des cas rares le second jour (43 %) après le déclenchement du développement d'URI virales. La température à l'aisselle chez 90 % des sujets ne dépassait pas 38,5°C. Une toux sèche (non productive) fréquente était le principal signe au début de la maladie ; chez la 5 majorité des enfants, une toux sèche provoquant parfois un vomissement perturbant le sommeil des enfants était notée. La fréquence de toux de base moyenne était $2,90 \pm 0,27$ épisodes par heure ; le nombre moyen de secousses de toux dans un épisode était $4,80 \pm 0,28$. Chez la grande majorité des enfants (97 %) une respiration nasale difficile avec un médiocre drainage 10 sérieux des voies nasales (90 %). Chez 60 % des enfants, des troubles du sommeil provoqués par une toux fréquente ont été observés. Outre des antiviraux, des antipyrétiques, des désintoxicants et des décongestionnans locaux, la thérapie d'association incluait l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM (1 comprimé préalablement dissous dans 1 cuillère à café 15 d'eau bouillante refroidie à la température ambiante 4 fois par jour). Pendant l'étude, aucun autre antitussif, expectorant et mucolytique n'a été administré. Pendant 7 jours, le médecin examinait quotidiennement les sujets ; à la ligne de base et à la fin de l'étude, les paramètres du laboratoire ont été notés. La durée de toux totale incluant la durée de toux sèche et les termes jusqu'à son 20 transfert en toux humide (productive), le nombre d'épisodes de toux/heure et le nombre moyen de secousses de toux par épisode ont été utilisés comme critères d'efficacité. Outre les changements dans d'autres signes d'URI virales, les symptômes catarrhaux manifestés par les voies respiratoires, les symptômes toxiques généraux ainsi que les troubles du sommeil provoqués 25 par la toux ont été notés.

L'analyse des résultats obtenus montrait que l'administration de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM provoquait des changements positifs dans les paramètres caractérisant la durée, la nature et l'intensité de la toux. La durée totale de la toux était $4,40 \pm 0,28$ jours incluant la durée de 30 la toux sèche $4,1 \pm 0,27$ jours ; les premiers épisodes de toux productive ont été observés le jour $2,40 \pm 0,05$. Les paramètres d'intensité de la toux – le nombre d'épisodes de toux par heure et le nombre de toux par épisode – changeaient nettement en cours de traitement. Le nombre d'épisodes de toux

changeait comme suit : le jour 1 de la thérapie – $2,90 \pm 0,27$; le jour 2 de la thérapie $2,30 \pm 0,12$; le jour 3 – $1,70 \pm 0,12$; le jour 4 – $0,80 \pm 0,01$; le jour 5 – $0,40 \pm 0,01$; le jour 6 – $0,20 \pm 0,01$; le jour 7 – $0,10 \pm 0,01$. Le nombre de toux par épisode – le jour 1 de la thérapie était $5,00 \pm 0,22$; le jour 2 – $4,50 \pm 0,20$;

5 le jour 3 – $3,60 \pm 0,30$; le jour 4 – $2,60 \pm 0,13$; le jour 5 – $1,80 \pm 0,12$; le jour 6 – $0,90 \pm 0,07$; le jour 7 – $0,20 \pm 0,01$.

La comparaison des résultats du traitement obtenus avec les données de la littérature (tableau 5) montrait que l'effet de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM sur la durée totale de la toux et le temps 10 de formation de toux productive était comparable à celui de médicaments anti-toux utilisés pour l'application pédiatrique incluant le médicament anti-toux associé Kodelak fito® (Pharmstandard, Russie) et Prospan® (KARL ENGELHARD GmbH & Co., Allemagne-Russie).

L'efficacité thérapeutique de l'association complexe ULDB + ULDH 15 + ULDM était aussi confirmée par les éliminations des troubles du sommeil chez les enfants. Globalement, les troubles du sommeil persistaient pendant $1,80 \pm 0,18$ jours (variation 1-2 jours). Pour comparer les choses, il conviendrait de noter que l'administration du médicament complexe Doctor Mom® dans le traitement de la toux chez les enfants provoquait une 20 normalisation du sommeil le jour 4 chez 63 % des patients.

L'évaluation d'autres signes cliniques montrait un développement inverse rapide des principaux symptômes d'URI virales. La normalisation de la température corporelle était observée le jour $2,7 \pm 0,19$; un malaise général se maintenait pendant $1,70 \pm 0,08$ jour ; un médiocre appétit pendant 25 $2,10 \pm 0,16$ jours, une irritabilité/état capricieux pendant $2,00 \pm 0,13$ jours. Les symptômes catarriaux des voies respiratoires supérieures étaient complètement éliminés chez tous les sujets au cours des 7 premiers jours après le début du développement d'URI virales ; à ce stade une voix rauque et une respiration nasale difficile (l'un et l'autre symptômes se maintenaient 30 pendant $1,0 \pm 0,00$ jours en moyenne) étaient les premiers à être éliminés, l'inflammation du nasopharynx se maintenait plus longtemps ($6,40 \pm 0,19$ jours). Cependant, la comparaison des résultats du traitement avec les données de la littérature montrait un effet considérable de

l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM sur les principaux symptômes cliniques d'URI virales. En particulier, selon l'étude réalisée par O. Zaitseva (2008), la guérison chez les enfants ayant des URI virales à condition que Kodelak fito soit inclus dans la thérapie d'association était observée le jour 5 $7,7 \pm 0,3$, d'autres mucolytiques le jour $8,9 \pm 0,3$. L'utilisation de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM dans le complexe thérapeutique provoquait la réduction du cours des URI virales $6,40 \pm 0,19$ jours.

10 L'analyse d'innocuité était basée sur les données de tous les patients impliqués dans l'étude ($n=100$). Aucun événement indésirable lié à l'administration du médicament n'a été noté. L'étude des paramètres du laboratoire incluant la numération complète des cellules sanguines, la numération biochimique des cellules sanguines et l'analyse d'urine ne révélait aucun écart significatif par rapport aux valeurs normales.

15 Ainsi, l'étude montrait l'efficacité de l'association complexe ULDB + ULDH + ULDM dans le traitement de la toux chez les enfants ayant des URI virales, qui était manifestée dans la réduction de la durée et de l'intensité de la toux sèche (non productive) et de la toux humide (productive) par rapport aux valeurs similaires d'autres médicaments anti-toux chez les enfants.

20 L'efficacité de l'association complexe UDLB + ULDH + ULDM causée par son aptitude à inhiber le réflexe de toux et à réduire l'intensité des infections des voies respiratoires conduisant au développement d'une toux était confirmée par les changements positifs rapides dans les principaux symptômes cliniques – malaise général et catarrhe, qui étaient totalement éliminés chez tous les patients en 7 jours depuis le déclenchement des URI 25 virales. Le suivi d'événements indésirables potentiels au cours du traitement et l'étude répétée des paramètres du laboratoire prouvaient l'innocuité du médicament.

Tableau 5 – Données comparatives sur l'efficacité de médicaments antitussifs

Médicaments	Temps jusqu'à l'apaisement de la toux (jours)	Temps jusqu'à l'apparition des premiers épisodes de toux productive (jours)
Composition ULDB + ULDH + ULDM	4,4±0,28	2,40±0,05
Kodelak fito® (Elkina T.N., 2006)	Jour 5	Jour 3
Prospan® (Zaitseva O.V. et al 2006; Ovsyannikova E.M. et al, 2007)	Jour 5	Jour 5

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique d'association comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.
5
2. Composition pharmaceutique d'association selon la revendication 1 où la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine a la séquence SEQ ID NO : 1.
- 10 3. Composition pharmaceutique d'association selon la revendication 1 ou 2 où la forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine est sous forme d'un mélange de dilutions homéopathiques C12, C30 et C50 imprégnées sur un support solide et la forme activée-potentialisée d'anticorps dirigés contre l'histamine et la morphine est sous
15 forme d'un mélange de dilutions homéopathiques C12, C30 et C50 imprégnées ledit support solide.
4. Composition pharmaceutique d'association selon la revendication 3 où ledit support est imprégné d'un mélange desdites dilutions.
- 20 5. Composition pharmaceutique d'association selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 où ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine sont chacune indépendamment un anticorps monoclonal, polyclonal ou naturel.
- 25 6. Composition pharmaceutique d'association selon la revendication 5 où ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et ladite forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine sont chacune indépendamment un anticorps polyclonal.
- 30 7. Composition pharmaceutique d'association selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 où lesdites formes activées-potentialisées d'anticorps sont préparées par dilutions centésimales successives couplées avec une agitation de chaque dilution.

8. Composition pharmaceutique pour son utilisation dans le traitement d'une maladie ou affection respiratoire, ou dans le traitement de symptômes de maladie ou affection des voies respiratoires supérieures, ladite composition comprenant a) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la bradykinine, b) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre l'histamine et c) une forme activée-potentialisée d'un anticorps dirigé contre la morphine.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 où chacune desdites formes activées-potentialisées d'anticorps est préparée par dilutions répétées consécutives et agitation de chaque solution obtenue selon la technologie homéopathique, puis les solutions potentialisées sont combinées par mélange de celles-ci, ou, à titre d'alternative, ladite solution combinée ou les solutions séparément sont imprégnées sur une masse de support.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou 9 où ladite maladie ou affection respiratoire est aiguë ou chronique.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou 9 où ladite maladie respiratoire est une infection respiratoire ou une infection respiratoire virale.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 8 ou 9 où ledit symptôme de trouble ou affection des voies respiratoires supérieures est la toux.
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 8 à 12 pour son utilisation sous forme de une à deux formes galéniques, chacune des formes galéniques étant administrée d'une fois par jour à quatre fois par jour, de préférence deux fois par jour.

1/1

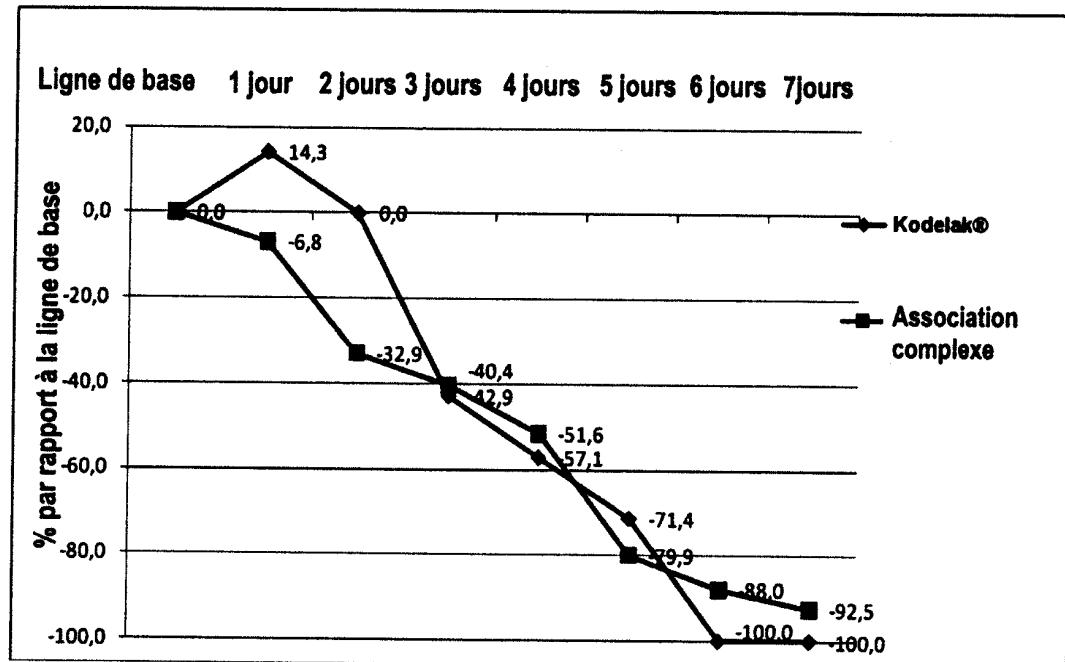


FIG.1

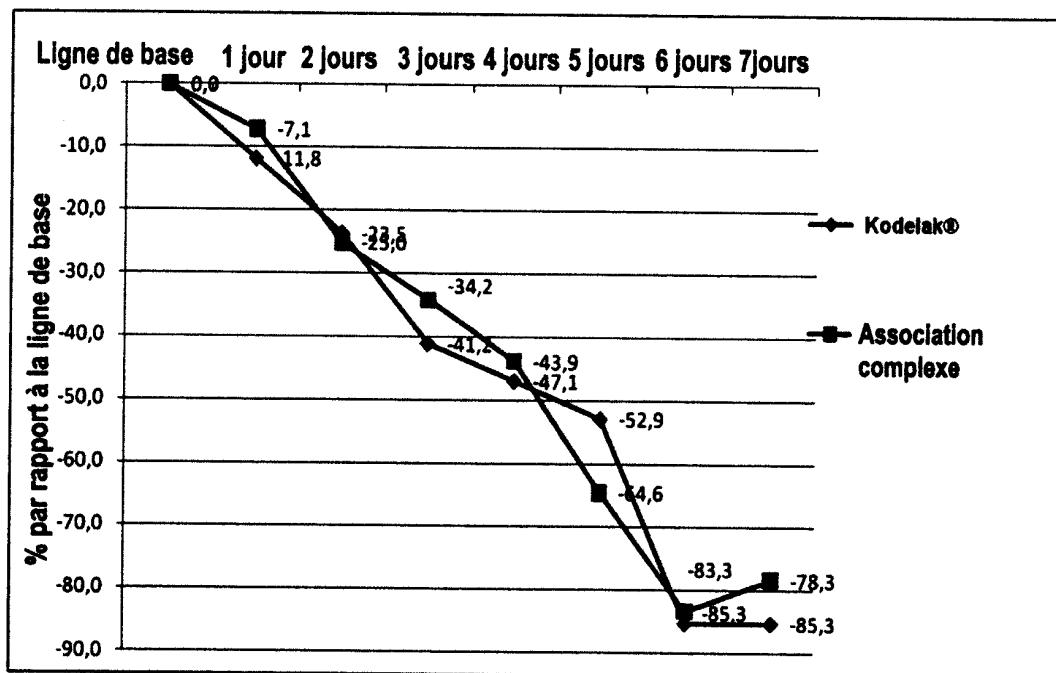


FIG.2

LISTAGE DES SEQUENCES

<110> Epshtein, Oleg Iliich

<120> COMPOSITION PHARMACEUTIQUE D'ASSOCIATION ET SON UTILISATION
DANS DES PROCÉDÉS POUR TRAITER LES MALADIES OU AFFECTIONS
ASSOCIÉES AVEC UNE MALADIE OU AFFECTION RESPIRATOIRE

<160> 1

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..9

<223> /mol_type="protéine"
/organisme="Homo sapiens"

<400> 1

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg
1 5