



(19) **UA** (11) **77 666** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ**

(21), (22) Заявка: 2003087812, 17.01.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.01.2007

(30) Приоритет: 17.01.2001 IN 49/MUM/2001

(46) Дата публикации: 15.01.2007 **A61K 39/04**
20070101CFI20070115RHUA
A61K 35/74
20070101ALI20070115RHUA
A61P 31/18
20070101ALI20070115RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/IB02/00097, 20020117

(72) Изобретатель:

Кхамар Кабулеш Мафатлал, IN,
Моди Индравадан Амбалал, IN

(73) Патентовладелец:

Кхамар Кабулеш Мафатлал, IN,
Моди Индравадан Амбалал, IN

(54) ПРИМЕНЕНИЕ МУСОВАCTЕРИУМ W ИЛИ ЕЕ КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к применению Мусовacterium W для лечения ВИЧ-инфекции. Согласно изобретению внутрикожное введение Мусовacterium W эффективно для профилактики и лечения СПИДа или СПИД-ассоциированного комплекса. Применение Мусовacterium W улучшает иммунитет и увеличивает содержание клеток CD4, а также снимает такие симптомы, как лихорадка и диарея. Этот эффект можно наблюдать даже в тех

случаях, когда не используются антиретровирусные препараты.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 7 7 6 6 6 С 2

У А 7 7 6 6 6 С 2



(19) **UA** (11) **77 666** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 2003087812, 17.01.2002

(24) Effective date for property rights: 15.01.2007

(30) Priority: 17.01.2001 IN 49/MUM/2001

(46) Publication date: 15.01.2007 **A61K 39/04**
20070101CFI20070115RHUA
A61K 35/74
20070101ALI20070115RHUA
A61P 31/18
20070101ALI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/IB02/00097, 20020117

(72) Inventor:
Khamar Kabulesh Mafatlal, IN,
Modi Indravadan Ambalal, IN

(73) Proprietor:
Khamar Kabulesh Mafatlal, IN,
Modi Indravadan Ambalal, IN

(54) USE OF MYCOBACTERIUM W OR ITS COMPONENTS IN PREPARATIONS FOR TREATING HIV INFECTION

(57) Abstract:
The invention relates to the use of Mycobacterium W for treating HIV infection. According to the invention, the intradermal injection of Mycobacterium W is effective in preventing and treating AIDS or AIDS-associated complex. The use of Mycobacterium W improves the immunity, increases CD4 cell count, and reduces

the fever and the diarrhea even in the absence of the specific antiretroviral therapy.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 1, 15.01.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 77 666 C2

UA 77 666 C2



(19) **UA** (11) **77 666** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003087812, 17.01.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.01.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 17.01.2001 IN 49/MUM/2001

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.01.2007 **A61K 39/04**
20070101CFI20070115RHUA
A61K 35/74
20070101ALI20070115RHUA
A61P 31/18
20070101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/IB02/00097, 20020117

(72) Винахідник(и):
Кхамар Бакулеш Мафатлал, IN,
Моді Індравадан Амбалал, IN

(73) Власник(и):
Кхамар Бакулеш Мафатлал, IN,
Моді Індравадан Амбалал, IN

(54) ЗАСТОСУВАННЯ MYCOBACTERIUM W АБО ЇЇ КОМПОНЕНТІВ ПРИ ВИГОТОВЛЕННІ ЛІКІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується застосування Mycobacterium W для лікування ВІЛ-інфекції. Згідно з даним винаходом, Mycobacterium W, у випадку коли вона вводиться інтрадермально, є ефективною для профілактики та лікування СНІДу чи пов'язаного зі СНІДом комплексу (ПСК).

Виявилось, що застосування Mycobacterium W поліпшує імунітет і збільшує кількість клітин CD4, а також усуває такі симптоми, як лихоманка і діарея. Цей ефект можна спостерігати навіть тоді, коли жодні антиретровірусні препарати не використовуються.

UA 77 666 C2

UA 77 666 C2

Опис винаходу

Даний винахід стосується лікування хвороби/інфекції, викликані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) був уперше виділений в 1983 році. Відомо, що збудником СНІДу є представник сімейства ретровірусів під назвою ВІЛ (вірус імунодефіциту людини). Інфікування ВІЛ, однак, не призводить до негайного розвитку видимих симптомів СНІДу. Тільки через 3-6 тижнів після первинного ВІЛ-інфікування більш ніж у 50% індивідуумів розвивається гострий ВІЛ синдром, що є самообмежуваним. Клінічні ознаки, які спостерігаються під час цього періоду, включають лихоманку, фарингіт, лімфаденопатію, головний біль, артралгію, міальгію, недомагання, сонливість, нудоту, блювоту, діарею, шкірні висипи, слизово-шкірні виразки, менінгіт, енцефаліт, невропатію і т.п. Єдиним показником інфікування може бути наявність антитіл до ВІЛ у крові інфікованого суб'єкта, якого після цього називають "ВІЛ-позитивним". Ця інфекція може бути сплячою, без видимих симптомів; інкубаційний період до розвитку СНІДу може коливатись від кількох місяців до десятиліть. Розвиткові власне СНІДу може передувати пов'язаний зі СНІДом комплекс (ПСК), який характеризується неоясненою лихоманкою, втратою ваги тіла, хронічним кашлем чи діареєю. Розвиток СНІДу та/або ПСК залежить від руйнування імунної системи. Причини такого коливання тривалості періоду між інфікуванням ВІЛ і руйнуванням імунної системи у інфікованого індивідуума є погано зрозумілими. Невідомі на цей час чинники можуть запускати проліферацію вірусу з наступним знищенням імунної системи. Жертви цієї хвороби стають схильними до різних інфекцій і злоякісних перероджень, які призводять до смерті, бо не контролюються неієздатною імунною системою. Отже, ВІЛ-інфекція характеризується "гострим ВІЛ синдромом", після якого настає "асимптоматична стадія" з клінічною латентністю. Симптоматична стадія настає пізніше, після руйнування імунної системи, і в кінці кінців призводить до смерті індивідуума, інфікованого ВІЛ.

Хоча цю хворобу викликає вірус, асоційовані з нею захворюваність і смертність пов'язані з руйнуванням імунної системи. Руйнування імунної системи характеризується зменшенням кількості Т лімфоцитів CD_4^+ . Переглянута в 1993 році класифікаційна система ВІЛ інфекції ґрунтується на кількості Т лімфоцитів CD_4^+ . ВІЛ хвороба емпірично розділена на стадії в залежності від кількості Т клітин CD_4^+ , яка слугує мірою імунодефіциту:

- а) Рання стадія - кількість Т клітин CD_4^+ перевищує 500клітин/мкл;
- б) Проміжна стадія - кількість Т клітин CD_4^+ від 200 до 500клітин/мкл;
- в) Просунута стадія - кількість Т клітин CD_4^+ менша за 200клітин/мкл.

З'ясувалось, що індивідууми з не прогресуючою ВІЛ хворобою мають стабільну кількість Т клітин CD_4^+ . Вони також мають сильну імунну відповідь проти вірусу.

Отримані докази того, що при ВІЛ інфекції відбувається значна втрата Т клітин CD_4^+ , що призводить до дуже швидкого розвитку видимих симптомів СНІДу. Більшість опортуністичних інфекцій і злоякісних перероджень, що визначають СНІД, трапляються на просунутій стадії хвороби, коли кількість Т клітин CD_4^+ стає меншою за 200клітин/мкл.

Кількість Т клітин CD_4^+ і ВІЛ

Хоча ВІЛ є вірусною інфекцією, а вірусне навантаження можна визначити з достатньою точністю, саме кількість Т клітин CD_4^+ (міра імунного статусу) відіграє головну роль у лікуванні ВІЛ і на це є такі причини:

1. Захворюваність і смертність у ВІЛ інфікованих індивідуумів пов'язані з опортуністичними інфекціями. Ці опортуністичні інфекції визначають початок СНІДу у ВІЛ-позитивних індивідуумів. Ризик опортуністичної хвороби значно зростає, коли кількість Т клітин CD_4^+ стає меншою за 200клітин/мм³.

2. Кількість Т клітин CD_4^+ є оцінкою ступеня існуючого імунодефіциту. Імунодефіцит є відповідальним за прогресування хвороби у ВІЛ позитивних індивідуумів до СНІДу.

3. Початок антиретровірусної терапії також залежить від кількості Т клітин CD_4^+ .

4. Результат антиретровірусної терапії також залежить від кількості Т клітин CD_4^+ . Вищий показник виживання асоціюється з вищою вихідною кількістю Т клітин CD_4^+ .

5. Ризик прогресування до хвороби, що визначає СНІД, асоціюється зі зменшенням кількості Т клітин CD_4^+ .

Ризик є тим нижчим, чим більшою є кількість Т клітин CD_4^+ .

6. Вірогідність розвитку СНІДу впродовж 3 років суттєво зростає, коли кількість Т клітин CD_4^+ є низькою (нижчою за 200клітин/мм³), порівняно з ситуацією, коли кількість Т клітин CD_4^+ є високою. Для вірусного навантаження, що перевищує 55к за полімеразною ланцюговою реакцією у реальному часі (ПЛР-РЧ), ризик складає 32,6%, коли кількість Т клітин CD_4^+ перевищує 500клітин/мм³, порівняно з 85,5% для індивідуумів з кількістю Т клітин CD_4^+ , нижчою за 200клітин/мм³.

7. Подібним чином, для вірусного навантаження 20к-55к (ПЛР-РЧ) ризик розвитку СНІДу складає 9,5%, коли кількість Т клітин CD_4^+ перевищує 750клітин/мм³, порівняно з 40,1%, коли кількість Т клітин CD_4^+ є нижчою за 350клітин/мм³.

Завдання терапії:

- Максимальне й тривале пригнічення вірусного навантаження.
- Відновлення та/або збереження імунологічної функції.
- Поліпшення якості життя.
- Зниження пов'язаної зі СНІДом захворюваності і смертності.

Спосіб лікування ВІЛ включає різні терапевтичні підходи. Ці підходи включають лікування симптомів та

інфекцій, що проявляються у ВІЛ інфікованих індивідуумів на різних стадіях цієї хвороби. Антитретровірусні препарати використовуються з метою тримати ВІЛ інфекцію (вірусне навантаження) під контролем. Вони тримають під контролем власне вірусне навантаження. Перші антитретровірусні препарати, такі як азотимідин, уповільнювали прогресування хвороби і не мали суттєвого впливу на кількість Т клітин CD₄⁺. Інгібітори протеази, такі як індинавір і рітонавір, які були введені пізніше, дійсно поліпшують кількість Т клітин CD₄⁺ і, в той самий час, знижують вірусне навантаження. Всі ці препарати (антитретровірусні) мають свої власні побічні ефекти. Резистентність до ліків також становить проблему. Таким чином, існує потреба в альтернативному підході до лікування ВІЛ.

Оскільки кількість Т клітин CD₄⁺ є важливою для підтримання імунітету індивідуума і оскільки зменшення кількості Т клітин CD₄⁺ асоціюється з захворюваністю і смертністю при ВІЛ інфекції, робились спроби поліпшити імунітет в намаганні вдосконалити лікування ВІЛ. З цією метою робились різні зусилля. Це привело до введення імуномодифікуючих терапій із застосуванням антитретровірусних препаратів чи без них. Цей підхід використовує антигени, цитокіни, мікроорганізми і т.п.

В ході власних досліджень нами було виявлено, що препарати "мікобактерій w" (M_w) з антигенним та/або імуномодуляторним матеріалом, похідним від (M_w), чи без нього є ефективними для лікування хвороби/інфекції, викликаной вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

M. vaccae є, очевидно, унікальними серед відомих видів мікобактерій в тому відношенні, що "вбиті" нагріванням препарати зберігають їх властивості для використання в якості вакцини і імунотерапевтичного засобу. Наприклад, вакцини M. bovis-BCG, які використовуються для щеплення проти туберкульозу, використовують живі штами. Убиті нагріванням M. bovis-BCG і M. tuberculosis не мають захисних властивостей, коли використовуються у вакцинах. З широкого кола видів мікобактерій було виділено цілу низку сполук, що мають ад'ювантні властивості. Дія таких ад'ювантів спрямована на стимуляцію конкретного механізму імунної реакції на антиген від інших видів.

Винахід за патентом США №6,001,361 стосується сполук і способів для лікування мікобактеріальних інфекцій, включаючи *Mycobacterium tuberculosis* і *Mycobacterium avium*. Цей винахід також стосується сполук, які функціонують як неспецифічні підсилювачі імунної відповіді, і використання таких неспецифічних підсилювачів імунної відповіді в якості ад'ювантів при щепленні чи імунотерапії проти інфекційних хвороб, а також для лікування певних імунних розладів та раку.

Винахід за патентом США №4,716,038 стосується діагностики, щеплення та лікування аутоімунних хвороб різних типів, включаючи артрити, шляхом введення мікобактерій, M. vaccae включно.

В патенті США №6,210,684 описаний спосіб затримки виникнення СНІДу з використанням убитих M. vaccae. Те, що виникнення СНІДу пов'язане зі зменшенням кількості Т клітин CD₄⁺, не розкривається в цьому патенті. Опубліковані дослідження показують, що вбиті M. vaccae не впливають на кількість Т клітин CD₄⁺ у ВІЛ-позитивних індивідуумів.

Публікація міжнародної заявки WO 94/01751 розкриває використання антигенного та/або імунорегуляторного матеріалу від M. vaccae в якості імунопрофілактичного засобу для затримки та/або попередження виникнення СНІДу.

Публікація міжнародної заявки WO 94/06466 розкриває використання антигенного та/або імунорегуляторного матеріалу, похідного від M. vaccae, для терапії ВІЛ інфекції зі СНІДом чи без нього і з асоційованим туберкульозом чи без нього.

Винахід за патентом США №6,001,361 стосується, у загальному, лікування шляхом щеплення чи імунотерапії шкірних розладів, таких як псоріаз, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, коловидне облісіння, та раків шкіри, таких як базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома і меланома. Зокрема, цей винахід стосується використання сполук, які присутні у *Mycobacterium vaccae* (M. vaccae), є похідними від нього або з фільтрату культури M. vaccae.

Патент США №5,599,545 розкриває використання мікобактерій, зокрема цільних інактивованих M. vaccae, в якості ад'юванту для введення з антигенами, що не є антигенними для M. vaccae. В цій публікації теоретично доводиться, що своїм корисним ефектом цей ад'ювант може бути зобов'язаний білку теплового шоку 65 (hsp 65).

Публікація міжнародної заявки WO 92/08484 розкриває використання антигенного та/або імунорегуляторного матеріалу, похідного від M. vaccae, для лікування увеїту.

Публікація міжнародної заявки WO 93/16727 розкриває використання антигенного та/або імунорегуляторного матеріалу, похідного від M. vaccae, для лікування психічних захворювань, асоційованих з аутоімунною реакцією, викликаной інфекцією.

Публікація міжнародної заявки WO 95/26742 розкриває використання антигенного та/або імунорегуляторного матеріалу, похідного від M. vaccae, для затримки чи запобігання росту або розповсюдженню пухлин.

M. vaccae не асоціюється зі зміною кількості клітин CD₄⁺, чи вірусного навантаження у ВІЛ-позитивних індивідуумів. Він не забезпечує і полегшення симптомів у ВІЛ-позитивного індивідуума.

Однак, не дивлячись на існування численних патентів, що так чи інакше стосуються *Mycobacterium vaccae*, ця бактерія нездатна забезпечити скільки-небудь суттєву зміну кількості клітин CD₄⁺ чи вірусного навантаження у індивідуумів, які є ВІЛ-позитивними.

Подібні спроби робились з метою поліпшити кількості клітин CD₄⁺ за рахунок використання імуномодуляторів з різних джерел.

Ремун - це специфічний для ВІЛ-1 імуноген в неповному ад'юванті Фрейнда. Він являє собою інактивованій ВІЛ-1, з якого видалено gp 120. Виявилось, що він має безпечний імуногенний потенціал для людей, інфікованих

ВІЛ. В початкових дослідженнях було показано, що він підвищує кількість клітин CD₄⁺ у асимптоматичної когорти ВІЛ інфікованих, які не приймають антиретровірусних препаратів. Він вводиться внутрішньом'язово як ін'єкція у м'яз тріцепс. В дослідженні останнього часу, яке виконали Sukeepalsarnchaaroen W. et al., було показано, ідо лікування ремундом асоціюється зі стабілізацією кількості клітин CD₄⁺. Також було показано, що він може бути корисним для хворих з підвищеною . кількістю клітин CD₄⁺.

Один такий імуномодулятор складається з суміші антигенів інактивованих бактерій з антигенами вірусу грипу (так званий поліантигенний імуномодулятор). Однак його використання не приводило до збільшення кількості клітин CD₄⁺.

SB-73 - це інший імуномодулятор, виготовлений з речовини, яку продукує грибок *Penicillium P* (штам PB-73). У невеликому дослідженні було показано, що він поліпшує кількість клітин CD₄⁺ у більшості (10/14) індивідуумів, інфікованих ВІЛ, коли вводиться внутрішньом'язово в дозі 5мг.

Ретисулоза, пептид-нуклеїнова кислота, є ще одним імуномодулятором, який виявився здатним поліпшити кількість клітин CD₄⁺ у ВІЛ-інфікованих індивідуумів, коли вводився підшкірно.

Його давали як дві 1-мл підшкірні ін'єкції на добу впродовж двох тижнів, після чого переходили на 1мл підшкірно один раз на добу через тиждень - всього 60 днів (30 днів лікування). Результатом такого лікування було суттєве поліпшення кількості клітин CD₄⁺ за відсутності будь-якої іншої антиретровірусної терапії.

Тимозин α_1 є 28-амінокислотним пептидом. Його оцінювала щодо ефективності поліпшувати кількість клітин CD₄⁺ в комбінації з інтерлейкіном-2. Однак суттєвого ефекту не спостерігалось.

Фактор росту колонії гранулоцитів (Філграстим) також оцінювали щодо здатності поліпшити імунну відповідь у ВІЛ-інфікованих, однак без великого успіху.

ОКТ3, моноклональне антитіло CD₃, з успіхом використовувалось у лікуванні ВІЛ інфекції в комбінації з антиретровірусним препаратом і інтерлейкіном-2 у трьох пацієнтів.

З численних цитокінів, які використовувались у лікуванні ВІЛ інфекції, найбільш широко досліджувався і застосовувався інтерлейкін-2 (IL-2). Його вводять як внутрішньовенну або підшкірну ін'єкцію. Він виявився здатним суттєво поліпшувати кількість клітин CD₄⁺ при використанні як монотерапія або в комбінації з антиретровірусними препаратами. IL-2 дається як періодична терапія; побічні ефекти інколи є нестерпними. Вони проявляються тільки під час активного лікування. Поліпшення стосовно кількості клітин CD₄⁺ виявилось стабільним.

Іншими цитокінами, які використовуються у лікуванні ВІЛ інфекції, є IL-12 та IL-15.

Патент США №5,759,992 стосується глікопептиду з низькою молекулярною вагою - всього 919,2 дальтон, який отримують з супернатанту зруйнованих клітин, які підтримують при температурі 4°C впродовж всього процесу. Для цього використовують бактерії, які включають *E. coli* та *Mycobacterium*. Цей глікопептид поліпшував кількість клітин CD₄⁺ у нормальних мишей. Його не оцінювали у ВІЛ-позитивних тварин.

Патент США №5,871,732 описує способи профілактики чи лікування СНІДу, пов'язаного зі СНІДом комплексу і ВІЛ-інфекції за допомогою гомологів анти-CD₄ антитіла до ДНК послідовностей і кодування таких гомологів.

Mycobacterium w - це непатогенна, культивована, атипова мікобактерія з біохімічними властивостями і характеристиками швидкого росту, що нагадує мікобактерії класу IV групи Runyons за своїми метаболічними та ростовими властивостями, але не є ідентичною тим штамам, які наразі перелічені в цій групі. Тому існує думка, що (*M_w*) є цілком новим штамом. Видова приналежність *M_w* була встановлена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та визначення послідовності ДНК.

Виявляється, що вона має спільні антигени з *Mycobacterium leprae* і *Mycobacterium tuberculosis*. Вона забезпечує профілактику проти прокази у людей, роблячи лепромін-негативних індивідуумів лепромін-позитивними. Виявилось, що вона забезпечує профілактику проти туберкульозу у тварин. У хворих на проказу вона скорочує тривалість лікування, спрямованого на знищення бактерій, кліренс, а також клінічне одужання, коли використовується в комплексній терапії.

Згідно з даним винаходом, імуномодулятор, виготовлений з "*Mycobacterium w*" (*M_w*), є корисним у лікуванні ВІЛ інфекції. Нами встановлено, що цей терапевтичний засіб не тільки уповільнює розвиток СНІДу у пацієнтів, інфікованих ВІЛ, але здатний викликати регресію, або усунути видимі симптоми СНІДу навіть у пацієнтів, у яких хвороба зайшла далеко. Ці ефекти спостерігались також у пацієнтів, що страждають від туберкульозу. Ці ефекти відмічались також у пацієнтів, що страждають від ВІЛ інфекції зі СНІДом чи без нього і без асоційованого туберкульозу. Імуномодулятор за даним винаходом виявився корисним також у полегшенні симптомів ВІЛ інфекції.

Терапевтичний засіб, який може бути використаний за цим винаходом, нагадує *M_w* - непатогенну, культивовану, атипову мікобактерію з біохімічними властивостями й характеристиками швидкого росту, що нагадує мікобактерії класу IV групи Runyons за своїми метаболічними та ростовими властивостями, але не є ідентичною тим штамам, які наразі перелічені в цій групі. Тому існує думка, що (*M_w*) є цілком новим штамом.

Видова приналежність *M_w* була встановлена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та визначення послідовності ДНК і віддиференційована від тридцяти інших видів мікобактерій. Однак вона відрізняється від видів, які наразі перелічені в цій групі, про яку йдеться, чи іншої. За допомогою аналізу основної послідовності поліморфної ділянки аналізу образів було встановлено, що *M_w* є унікальним видом, відмінним від багатьох інших відомих видів мікобактерій, якими є: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. gastri*, *M. gordonae*, *M. shimoidei*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. terrae*, *M. nonchromogenicum*, *M. traviale*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. simian*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. asiaticum*, *M. aurum*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. fortuitum* subsp. *fortuitum*, *M. fortuitum* subsp. *Peregrinum*, *M. chelonae* subsp.

Chelonae, M. chelonae subsp. Abscessus, M. genavense, M. tuberculosis, M. tuberculosis H₃₇R_y, M. paratuberculosis.

5 Мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора Mucobacterium w, що містить "Mucobacterium w" (M_w) з або без, отриманого з M_w, для профілактики чи лікування СНІДу або пов'язаного зі СНІДом комплексу у суб'єкта, що наразився на ВІЛ інфекцію чи є ВІЛ-позитивним, з видимими симптомами СНІДу чи без таких симптомів.

Інша мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора, отриманого з мікобактерії w, який буде корисним у веденні ВІЛ інфекції.

10 Ще інша мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора, отриманого з мікобактерії w, для покращання імунної функції у ВІЛ-позитивних суб'єктів.

Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора для покращання кількості Т клітин CD₄⁺ у ВІЛ-інфікованих індивідуумів.

Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора, ефективного в полегшенні симптомів, пов'язаних з ВІЛ інфекцією.

15 Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора, ефективного в лікуванні опортуністичних інфекцій, асоційованих з ВІЛ інфекцією.

Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні імуномодулятора, корисного для покращання імунної функції у ВІЛ-позитивних суб'єктів в присутності антиретровірусних препаратів чи за їх відсутності.

20 Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні способу лікування ВІЛ інфекції, який забезпечує полегшення симптомів симптоматичної стадії цієї хвороби.

Ще одна мета даного винаходу полягає у створенні способу лікування ВІЛ інфекції, який забезпечує покращання кількості Т клітин CD₄⁺.

Фіг.1 ВЕРХ аналіз неочищеного екстракту, отриманого після руйнування клітин Mucobacterium w ультразвуком.

Фіг.2 ВЕРХ аналіз метанольного екстракту Mucobacterium w.

25 Фіг.3 ВЕРХ аналіз хлороформного екстракту Mucobacterium w.

Фіг.4 ВЕРХ аналіз ацетонового екстракту Mucobacterium w.

Фіг.5 Регресійний аналіз кількості Т клітин CD₄⁺ до лікування і після нього, коли імуномодулятор використовувався як монотерпія.

30 Фіг.6 Регресійний аналіз кількості Т клітин CD₄⁺ до лікування і після нього, коли імуномодулятор використовувався в комбінації з двома антиретровірусними препаратами (NRTI = нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази).

Фіг.7 Регресійний аналіз кількості Т клітин CD₄⁺ до лікування і після нього, коли імуномодулятор використовувався в комбінації з ВААРТ терапією.

35 Згідно з даним винаходом, склад імуномодулятора, спосіб його отримання, ВЕРХ характеристики його безпечності та переносимості, способи використання та результати лікування описуються в наступних прикладах. Ці приклади мають слугувати тільки ілюстраціями втілень даного винаходу і не повинні обмежувати його.

Приклад 1. Склад імуномодулятора:

А. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

40 Mucobacterium w(убиту нагріванням) 0,50x10⁹

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о

Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл

В. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

45 Екстракт Mucobacterium w після обробки ультразвуком із 1x10¹⁰ Mucobacterium w

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о

Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл

С. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

50 Метанольний екстракт із 1x10¹⁰ Mucobacterium w

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о

Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл

Д. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

55 Хлороформний екстракт із 1x10¹⁰ Mucobacterium w

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о

Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл

Е. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

60 Ацетоновий екстракт із 1x10¹⁰ Mucobacterium w

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о

Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл

Ф. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:

65 Етанольний екстракт із 1x10¹⁰ Mucobacterium w

Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о

- Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о
Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл
G. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:
- 5 Літіказовий екстракт із 1×10^{10} *Mycobacterium w*
Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о
Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о
Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл
H. Кожна 0,1-мл доза терапевтичного засобу містить:
- 10 *Mycobacterium w* (убиту нагріванням) $0,5 \times 10^7$
Екстракт мікобактерій w, отриманий із 1×10^3 *Mycobacterium w* шляхом руйнування, екстракції розчинником чи ферментативної екстракції
Натрію хлорид І.Ф. 0,90% в/о
Тіомерозал І.Ф. (як консервант) 0,01% в/о
- 15 Вода для ін'єкцій І.Ф. q.s. до 0,1мл
Приклад 2. Спосіб приготування імуномодулятора
A. Культивування *Mycobacterium w*.
i) Приготування середовища для культивування.
Mycobacterium w вирощують на твердому середовищі, такому як L J середовище, або на рідкому середовищі,
- 20 такому як middle brook середовище або рідке середовище Саутона. Для кращого виходу middle brook середовище збагачують. Для цього до нього додають глюкозу, бактотриптон і BSA, які краще брати у співвідношенні 20:30:2. Збагачене середовище додають до middle brook середовища у співвідношенні від 15:1 до 25:1, а краще 20:1.
ii) Робота біореактора
a) Підготовка посудини:
- 25 Внутрішні частини посудини, що контактують з її вмістом (з'єднання, механічні ущільнення, кільцеві прокладки, пази під прокладки і т.п.), слід ретельно очистити, щоб запобігти будь-якому забрудненню. Наповнити посудину 0,1M NaOH і залишити на 24 години, щоб усунути пірогенні матеріали та інші забруднення. Після цього посудину промивають спочатку підкисленою водою, потім звичайною водою і насамкінець тричі дистильованою водою.
- 30 б) Стерилізація біореактора
Біореактор, що містить 9 л дистильованої води, стерилізують гострою парою (непрямо). Так само, біореактор стерилізують ще раз із middle brook середовищем. Склянки для додавання інгредієнтів, впускний і випускний фільтри для повітря і т. п. стерилізують в автоклаві (двічі) при 121 °C впродовж 15 хвилин. Перед використанням їх висушують у печі при 50°C.
- 35 в) Параметри навколишнього середовища
i. Температура: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$
ii. pH: від 6,7 до 6,8 початково.
В. Збирання й концентрування
Типово це робиться в кінці 6-ого дня культивування в асептичних умовах. Концентрування клітин
- 40 (палетизація) досягається центрифугуванням.
С. Промивання клітин
Палету, отриману при центрифугуванні, промивають мінімум тричі нормальним сольовим розчином. Для промивання можна використовувати інші рідини, краще ізотонічні.
D. Додавання фармацевтично прийнятого носія.
- 45 До палети додають нормальний сольовий розчин, що не містить пірогенів. В якості фармацевтичного носія може бути використана будь-яка інша ізотонічна рідина, що не містить пірогенів. Носій додають у такій кількості, щоб отримати бажану концентрацію активної речовини в готовому препараті.
E. Додавання консерванту
Консервант додають для підтримання препарату вільним від інших забруднюючих бактерій впродовж усього
- 50 терміну його зберігання. Кращим консервантом є тіомезол, який використовується в кінцевій концентрації 0,01% в/о.
F. Кінцева стерилізація
Кінцеву стерилізацію можна виконати різними фізичними методами, такими як нагрівання, іонізуюча радіація або стерильна фільтрація.
- 55 Нагрівання може бути у вигляді сухого тепла або вологого тепла. Воно також може бути у вигляді кип'ятіння або пастеризації.
Іонізуюча радіація може бути ультрафіолетовими чи гамма-променями, або мікрохвилями, або будь-якою іншою формою іонізуючої радіації.
Краще піддати готовий препарат обробці в автоклаві.
- 60 Це можна зробити перед наповненням контейнерів.
G. Контроль якості
i. Матеріал оцінюють щодо чистоти та стерильності.
ii. Організми перевіряють на кислотостійкість після забарвлення за Грамом.
iii. Тест на інактивацію: Він виконується шляхом культивування препарату на L J середовищі для виявлення наявності живих організмів.
- 65

iv. Патогенність та/або контамінація патогеном.

Культивованими організмами інфікують мишей Balb/c.

Жодна з мишей не повинна померти, і всі повинні залишатись здоровими і набирати вагу. Після забиття на 8 тижні після інфікування тварини не повинні мати жодних макроскопічних чи мікроскопічних уражень у печінці, легенях, селезінці чи будь-яких інших органах.

N. Біохімічний тест:

Організм піддають наступним біохімічним тестам:

а) Уреаза

б) Гідроліз твіном 80

в) Тест із ніацином

г) Тест на відновлення нітрату

Організм має дати негативні результати в тесті на уреазу, гідролізі твіном 80 і тесті з ніацином. Він має бути позитивним у тесті на відновлення нітрату.

N. Приготування компонентів *Mycobacterium w*.

Компоненти *Mycobacterium w* для цілей даного винаходу можуть бути отримані шляхом:

I. Руйнування клітин

II. Екстракції розчинником

III. Ферментативної екстракції

Руйнування клітин можна здійснити шляхом обробки ультразвуком, за допомогою фракціонування під високим тиском чи прикладанням градієнту осмотичного тиску. Для екстракції розчинником можна використати будь-який органічний розчинник, такий як хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, сечозина, гексан і т.п.

Ферментативну екстракцію можна здійснити за допомогою ферментів, які здатні розкласти клітинну стінку/мембрану. Типово вони є протеолітичними за своєю природою. Кращими у цьому відношенні є ферменти літіказа та проназа. Для цілей даного винаходу клітинні компоненти *Mycobacterium w* можуть використовуватись самостійно замість організмів *Mycobacterium w* або можуть додаватись до препарату, що містить *Mycobacterium w*.

Додавання клітинних компонентів забезпечує поліпшення ефективності препарату.

Приклад 3. Характеризація компонентів *Mycobacterium w* за допомогою ВЕРХ аналізу

Компоненти *Mycobacterium w*, які використовуються для цілей даного винаходу, при застосуванні ВЕРХ (ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія) аналізу дають єдиний пік з терміном утримання 11 хвилин (Фіг.1-4). Ніяких інших суттєвих піків не виявляється. Цей пік є гомогенним і не має жодного вирізу, що засвідчує гомогенність отриманого матеріалу.

ВЕРХ аналіз був виконаний на апараті для високоефективної рідинної хроматографії системи Waters:

Колонка: Novapack c1860A, 4мкм, 3,9x150мм

Захисна колонка: Novapack c18

Температура колонки: 30°C

Швидкість потоку: 2,5мл/хв.

Об'єм інжекції: 25мкл

Мобільна фаза:

Розчинник А: Метиловий спирт чистоти як для ВЕРХ

Розчинник В: Метилен хлорид чистоти як для ВЕРХ

Подвійний градієнт:

Градієнт ВЕРХ спочатку складався з 981 о/о метилового спирту (розчинник В).

Градієнт лінійно підвищувався до 80% розчинника А і 20% розчинника В за 1 хвилину; 35% А і 65% В за 10 хвилин, витримувався впродовж 5 секунд, після чого знижувався впродовж 10 секунд знову до 98% А і 2% В.

Приклад 4. Безпечність імуномодулятора.

Mycobacterium w, коли вона використовується у здорових тварин чи людини, є безпечною, добре переноситься і не впливає на жодний орган, систему, біохімію чи гематологію, включаючи різні клітини крові. Встановлено, що вона не викликає лімфоцитозу і не змінює співвідношення клітин CD₄:CD₈, що спостерігається при різноманітних інших неспецифічних стимуляціях імунітету.

Єдиний ефект, що спостерігається, пов'язаний з місцем ін'єкції. Він включає, з морфологічної точки зору, виникнення еритеми, індурації, виразки і формування рубця. З гістологічної точки зору, місце ін'єкції характеризується інфільтрацією різних видів лімфоцитів, плазматитів, гігантських клітин, яка дає гістологічну картину епітеліодно-клітинної гранульоми.

Приклад 5. Дія імуномодулятора на симптоматичних ВІЛ-позитивних пацієнтів

11 суб'єктам, які були ВІЛ-позитивними і зазнавали повторних приступів лихоманки, інфекцій верхнього відділу респіраторного тракту і діареї, було інтрадермально введено *Mycobacterium w* (5x10⁸). Стан здоров'я у всіх суб'єктів поліпшився, симптоми після 2-ого місяця лікування не повторювались.

Приклад 6. Дія імуномодулятора на кількість Т клітин CD₄⁺ у ВІЛ-1 інфікованих дорослих пацієнтів

а) Використання імуномодулятора як монотерапії:

У 17 ВІЛ-позитивних індивідуумів, симптоми у яких були приписані ВІЛ і які звернулись по допомогу, *Mycobacterium w* була використана в якості єдиного лікування. *Mycobacterium w* вводилась інтрадермально на ділянці дельтовидного м'язу. Кількість *Mycobacterium w* складала 5x10⁸ на одну ін'єкцію. В момент включення в дослідження *Mycobacterium w* вводили інтрадермально в обидва дельтовидних м'язи, що доводило загальну дозу

до 1×10^9 . Через місяць пацієнтів переключали на одну ін'єкцію (5×10^8 організмів). Під час цього дослідження захворюваності чи смертності не відмічалось. Усі пацієнти добре перенесли лікування і закінчили це дослідження. Полегшення симптомів спостерігалось в межах 2 місяців від початку лікування.

Усіх суб'єктів оцінювали у відношенні кількості Т клітин CD_4^+ на початку лікування і через 5 місяців. Середня кількість Т клітин CD_4^+ до лікування становила 204,70 (у межах від 430 до 6).

Усі суб'єкти демонстрували покращання кількості Т клітин CD_4^+ . В кінці 5-місячного періоду кількість Т клітин CD_4^+ у них змінилася в середньому на 163,17 (в межах від 8 до 628). У семи індивідуумів збільшення кількості Т клітин CD_4^+ становило більш ніж 80%. І тільки у трьох збільшення кількості Т клітин CD_4^+ було меншим за 40% (17,6%).

Проведене лікування не асоціювалось з будь-якими системними побічними ефектами. Спостерігались місцеві реакції у місці ін'єкції. По формі це були еритематозні реакції, які асоціювались з індурацією. У небагатьох пацієнтів вони прогресували до виразки в місці ін'єкції, яка заживала спонтанно, залишивши по собі рубець.

Жодний з учасників цього дослідження не приймав ніякої антиретровірусної терапії.

Підсумкові результати:

A Кількість ВІЛ-позитивних суб'єктів - 17

B Середня початкова кількість Т клітин CD_4^+ - 204,70

C Середня кінцева кількість Т клітин CD_4^+ - 368,93

Межі - 850 - 32

D Зміна в кількості Т клітин CD_4^+ - 163,17 (104,43%)

Межі - 628-8 (433,33 - 4,08%)

Деталі зміни кількості Т клітин CD_4^+ у кожного індивідуума надані в таблиці 1.

№/№	Кількість Т клітин CD_4^+ до лікування	Кількість Т клітин CD_4^+ після лікування	Зміна (кількість)	Зміна (%)
1	168	270	102	60,7
2	302	948	628	196
3	298	453	155	52
4	280	496	216	77
5	120	182	62	51,6
6	330	620	290	88
7	430	850	420	97,6
8	226	338	112	49,5
9	294	519	225	76,7
10	47	61	14	29,78
11	112	224	112	100
12	196	204	8	4,08
13	186	384	198	106,5
14	182	270	88	48,35
15	42	110	68	161,90
16	6	32	26	433,33
17	261	311	50	19,15
Середня	204,70	368,93	163,17	104,43

Ці результати є значно кращими, ніж ті, що досягаються при використанні інтерлейкіну-2 в комбінації з двома антиретровірусними препаратами. Вони також кращі за результати, які досягаються за допомогою HAART (високоактивна антиретровірусна терапія = ВААРТ) впродовж того ж часу. Варто відзначити, що покращання кількості Т клітин CD_4^+ було досягнуто у всіх пацієнтів. Природний перебіг цієї хвороби за відсутності антиретровірусної терапії асоціюється зі зменшенням кількості Т клітин CD_4^+ з місяця в місяць. Згідно з публікацією в [New Eng. J. Med.], в середньому 12 клітин втрачались щомісяця у дослідженні зидовудину у симптоматичних індивідуумів. В крупній когорті з 2 664 ВІЛ-позитивних асимптоматичних осіб зменшення кількості Т клітин CD_4^+ складало 4,6клітин/місяць.

Незалежно від кількості Т клітин CD_4^+ на початку лікування, покращання цього показника спостерігалось у всіх індивідуумів. Кількість Т клітин CD_4^+ до лікування коливалась в межах від 6 до 430. Регресійний аналіз покращання за 5 місяців лікування (Фіг.5) показує, що воно є пропорційним початковій кількості Т клітин CD_4^+ . Чим більша початкова кількість, тим кращий результат.

б) Два антиретровірусні препарати (NRTI) + імуномодулятор

В іншій групі суб'єктів, які були ВІЛ-позитивними і мали симптоми, пов'язані з ВІЛ, Мусобаазеріум w використовувалась в комбінації з двома антиретровірусними препаратами (обидва NRTI = нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази). Раніше ніхто з них не приймав ніяких антиретровірусних засобів. Мусо-bacterіum w вводили інтрадермально на ділянці дельтовидного м'язу. Кількість Мусобacterіum w, що вводилась, становила 5×10^8 на одну ін'єкцію. В момент включення в дослідження Мусо-bacterіum w вводили інтрадермально в обидва дельтовидних м'язи, що доводило загальну дозу до 1×10^9 . Через місяць пацієнтів переключали на одну ін'єкцію

(5×10^8 організмів).

Під час цього дослідження захворюваності чи смертності не відмічалось. Усі пацієнти добре перенесли лікування і закінчили це дослідження. Полегшення симптомів спостерігалось в межах 2 місяців від початку лікування.

Усіх суб'єктів оцінювали у відношенні їх кількості Т клітин CD_4^+ на початку лікування і через 5 місяців. Середня кількість Т клітин CD_4^+ до лікування становила 200,99 (в межах від 286 до 96).

Усі суб'єкти демонстрували покращання кількості Т клітин CD_4^+ . В кінці 5-місячного періоду кількість Т клітин CD_4^+ у них змінилася в середньому на 137,37 (в межах від 24 до 588). Проведене лікування не асоціювалось з будь-якими системними побічними ефектами. Спостерігались місцеві реакції у місці ін'єкції. По формі це були еритематозні реакції, які асоціювались з індурацією. У небагатьох пацієнтів вони прогресували до виразки в місці ін'єкції, яка заживала спонтанно, залишивши по собі рубець.

Підсумкові результати:

A Кількість ВІЛ-позитивних суб'єктів - 16

B Середня початкова кількість Т клітин CD_4^+ - 200,99

C Середня кінцева кількість Т клітин CD_4^+ - 338,37

Межі - 860 - 199

D Зміна в кількості Т клітин CD_4^+ - 137,37 (68,44%)

Межі - 58 - 24 (294,15 - 16%)

Деталі зміни кількості Т клітин CD_4^+ у кожного індивідуума надані в таблиці 2.

№/№	Кількість Т клітин CD_4^+ до лікування	Кількість Т клітин CD_4^+ після лікування	Зміна (кількість)	Зміна (%)
1	162	238	76	47
2	192	240	48	25
3	286	860	574	200
4	142	199	57	40
5	250	290	40	16
6	196	230	34	17,3
7	238	504	266	111,76
8	216	328	112	51,85
9	236	824	588	249,15
10	194	236	42	21,64
11	96	210	114	118,75
12	262	319	57	21,75
13	244	310	66	27,04
14	160	210	50	31,25
15	230	280	50	21,73
16	112	136	24	21,42
Середня	200,99	338,37	137,37	68,44

Усі суб'єкти оцінювались щодо кількості Т клітин CD_4^+ на початку лікування і через 5 місяців. У жодного з них цей показник не погіршився. Усі вони, незалежно від кількості Т клітин CD_4^+ до лікування (яка коливалась в межах від 96 до 286), демонстрували покращання кількості Т клітин CD_4^+ . Природний перебіг цієї хвороби мінімальну зміну або відсутність зміни кількості Т клітин CD_4^+ , коли для лікування використовуються два антиретровірусні препарати. Таким чином, досягнуте покращання є суттєво більш значимим і його не можна приписати антиретровірусній терапії, яка використовувалась в цій групі пацієнтів.

Регресійний аналіз покращання за 5 місяців лікування (Фіг.6) показує, що воно є пропорційним початковій кількості Т клітин CD_4^+ . Чим більша початкова кількість, тим більш значне покращання досягається після лікування.

Порівняння результатів лікування між пацієнтами, що приймали антиретровірусну терапію (два препарати), і пацієнтами, які такої терапії не приймали, показує, що ступінь досягнутого покращання вища без використання двох антиретровірусних препаратів, коли початкова кількість Т клітин CD_4^+ є низькою. Однак, коли початкова кількість Т клітин CD_4^+ є високою, вища ступінь покращання досягається при використанні двох антиретровірусних препаратів.

в) Терапія ВААРТ + імуномодулятор

Ще в одній групі суб'єктів, які були ВІЛ-позитивними і мали симптоми, пов'язані з ВІЛ, *Mycobacterium w* використовувалась в комбінації з ВААРТ терапією (трьома препаратами). Раніше ніхто з них не приймав ніяких антиретровірусних засобів. *Mycobacterium w* вводили інтрадермально на ділянці дельтовидного м'яза. Кількість *Mycobacterium w*, що вводилась, становила 5×10^8 на одну ін'єкцію. В момент включення в дослідження *Mycobacterium w* вводили інтрадермально в обидва дельтовидних м'язи, що доводило загальну дозу до 1×10^9 . Через місяць пацієнтів переключали на одну ін'єкцію (5×10^8 організмів).

Під час цього дослідження захворюваності чи смертності не відмічалось. Усі пацієнти добре перенести

лікування і закінчили це дослідження. Полегшення симптомів спостерігалось в межах 2 місяців від початку лікування.

Усіх суб'єктів оцінювали у відношенні кількості Т клітин CD₄⁺ на початку лікування і через 5 місяців. Середня кількість Т клітин CD₄⁺ до лікування становила 213,23 (в межах від 536 до 40).

Усі суб'єкти демонстрували покращання кількості Т клітин CD₄⁺. В кінці 5-місячного періоду кількість Т клітин CD₄⁺ у них змінилася в середньому на 258,79 (в межах від 40 до 887).

Проведене лікування не асоціювалось з будь-якими системними побічними ефектами. Спостерігались місцеві реакції у місці ін'єкції. По формі це були еритематозні реакції, які асоціювались з індурацією. У небагатьох пацієнтів вони прогресували до виразки в місці ін'єкції, яка заживала спонтанно, залишивши по собі рубець.

Підсумкові результати:

А Кількість ВІЛ-позитивних суб'єктів - 17

В Середня початкова кількість Т клітин CD₄⁺ - 213,23

С Середня кінцева кількість Т клітин CD₄⁺ - 445,58

Межі - 1423 - 130

Д Зміна в кількості Т клітин CD₄⁺ - 258,79 (155,85%)

Межі - 887 - 40 (338,88 - 17,4%)

Деталі зміни кількості Т клітин CD₄⁺ у кожного індивідуума надані в таблиці 3.

№/№	Кількість Т клітин CD ₄ ⁺ до лікування	Кількість Т клітин CD ₄ ⁺ після лікування	Зміна (кількість)	Зміна (%)
1	72	220	148	205
2	130	230	100	77
3	40	130	90	225
4	230	270	40	17,4
5	127	276	149	117
6	148	336	188	127
7	230	490	260	113,04
8	356	950	594	166,85
9	199	432	233	117,08
10	236	539	303	128,38
11	204	660	456	223,5
12	536	1423	887	165,48
13	108	269	161	149,07
14	92	198	106	115,21
15	203	582	379	186,69
Середня	194,06	466,99	266,90	137,06
16	72	316	244	338,88 і
17	60	212	152	253,33
Середня	66	264	198	296,10
Середня	213,23	445,58	258,79	155,85

Усі суб'єкти оцінювались щодо кількості Т клітин CD₄⁺ на початку лікування і через 5 місяців. Усі вони демонстрували суттєве покращання кількості Т клітин CD₄⁺. Пацієнти з 1 по 15 приймали препарат NNRTI (нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази) в якості третього препарату ВААРТ. Пацієнти 16 і 17 в якості третього препарату ВААРТ приймали інгібітор протеази. Досягнуте покращання було значно суттєвішим, навіть порівняно з літературними даними. Покращання кількості Т клітин CD₄⁺ було значно більшим при використанні інгібітору протеази як частини ВААРТ терапії.

Регресійний аналіз покращання за 5 місяців лікування (Фіг.7) показує, що ступінь покращання є більш-менш однаковою, незалежно від початкової кількості Т клітин CD₄⁺. Ступінь покращання була навіть трохи нижчою, коли початкова кількість клітин CD₄⁺ була вищою.

Приклад 7. Вплив імуномодулятора на кількість клітин CD₄⁺ у дітей, інфікованих ВІЛ-1

Дія імуномодулятора оцінювалась також у дітей. Імуномодулятор вводився як інтрадермальна ін'єкція 0,1мл щомісяця на ділянці дельтовидного м'яза впродовж 5 місяців. З тих 5 дітей, які лікувались тільки імуномодулятором, всі демонстрували покращання.

Діти

Кількість клітин CD ₄ ⁺ до лікування і після нього				
№	Кількість Т клітин CD ₄ ⁺ до лікування	Кількість Т клітин CD ₄ ⁺ після лікування	Зміна (кількість)	Зміна (%)
28	506	1100	594	117,39
29	246	720	474	192,68
30	398	562	164	41,21

virology study team. Kim S, Hughes MD, Hammer SM, Jackson JB, DeGruttola V, Katzenstein DA. AIDs Res Hum Retroviruses 2000 May 1;16(7): 645-53.

9. Do HIV type 1 RNA levels provide additional prognostic value to CD4 (+) T lymphocyte counts in patients with advanced HIV type 1 infection? AIDs Res Hum Retroviruses 2001 Aug 10;17(12):1099-105.

10. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001 (This guidelines were developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Leadership of the Panel consists of Anthony S. Fauci, National Institutes of Health, Bethesda, MD (co-chair); Eric P. Goosby, DHHS, Washington, DC, (co-convenor); and Jennifer Kates, Henry J. Kaiser Foundatin, San Francisco, CA, (co-convenor).

11. A controlled Trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with hu:nan immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. Arduino JM, Fisch MA, Stanley K, Collier AC, Spiegelman D. The New Eng. Journal of Med. 1997 Sep.337(11):725-733.

12. Treatment with Indinavir, Zicovudine, and Lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. Scott M. Hammer, m.d., Kathleen E. Squires, m.d., Michael D. Hughes, ph.d., Janet M. Grimes, m.s., Lisa M. Emeter, m.d., Judith S. Currier, m.d., Joseph J. Eron, jr., m.d; Judith E. Feinberg, m.d., Henry H. Balfour, jr., m.d., Lawrence R. Eyton, m.d., Jeffrey A. Chodakewitz, m.d., et al. The New Eng. Journal of Med. 1997 September 337(11) :734-739.

13. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease Yazdanpanah Y, Chene G, Losina E, Goldie SJ, Merchadou LD, Alfandari S, Seage GR 3rd, Sullivan L, Marimoutou C, Paltiel AD, Salamon R, Mouton Y, Freedberg KA. Int J Epidemiol, 2001 Aug;30(4);864-71.

22. Randomised trial of intradermal Mycobacterium vaccae or intradermal hepatitis B immunisation in children with HIV infection. Johnson D, Waddell RD, Pelton SI, Jaeger AS, Modlin JF, Yogev R, Morin P, Arbeit RD, von Reyn CFI Vaccine. 1999 Jun 4;17(20-21):2583-7.

23. Immunization of HIV-infected adults with a three-dose series of inactivated Mycobacterium vaccae. Marsh BJ, Fordham von Reyn C, Arbeit RD, Morin P. Am J Med Sci. 1997 Jun;313(6);377-83.

24. Safety and immunogenicity of a five-dose series of inactivated Mycobacterium vaccae vaccination for the prevention of HIV-associated tuberculosis. Waddell RD, Chintu C, Lein AD, Zumla A, Karagas MR, Baboo KS, Habbema JD, Tosteson AN, Morin P, Tvaroha S, Arbeit RD, Mwinga A, von Reyn CF. Clin Infect Dis. 2000 Jun; 30 Suppl 3: S309-15.

Формула винаходу

1. Застосування Mycobacterium w або її компонентів при виготовленні ліків для використання при лікуванні ВІЛ-інфекції.

2. Застосування за п. 1, в якому Mycobacterium w або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

3. Застосування за п. 1, в якому Mycobacterium w є вбитою Mycobacterium w.

4. Застосування за п. 1, в якому використовують компоненти Mycobacterium w, одержані за допомогою ультразвуку.

5. Застосування за п. 1, в якому використовують компоненти Mycobacterium w, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

6. Застосування за п. 1, в якому використовують компоненти Mycobacterium w, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

7. Застосування за п. 1, в якому використовують компоненти Mycobacterium w, одержані шляхом екстракції.

8. Застосування за пунктом 7, в якому компоненти Mycobacterium w одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

9. Застосування за пунктом 8, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

10. Застосування за п. 1, в якому використовують компоненти Mycobacterium w, одержані шляхом ферментної обробки.

11. Застосування за п. 10, в якому компоненти Mycobacterium w одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

12. Застосування за п. 1, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 Mycobacterium w або більше.

13. Застосування за п. 1, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 Mycobacterium w або більше.

14. Застосування за п. 1, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} Mycobacterium w.

15. Застосування за п. 1, в якому Mycobacterium w є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

16. Застосування за п. 2, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспензуючі засоби й консерванти.

17. Застосування за п. 2, в якому Mycobacterium w є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи

радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

18. Застосування за п. 17, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

19. Застосування за будь-яким із пп. 4-11, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

20. Застосування за будь-яким із пп. 4-11, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

21. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання в покращенні імунної функції у ВІЛ-позитивних суб'єктів.

22. Застосування за п. 21, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

23. Застосування за п. 21, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

24. Застосування за п. 21, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

25. Застосування за п. 21, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

26. Застосування за п. 21, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

27. Застосування за п. 21, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

28. Застосування за пунктом 27, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

29. Застосування за пунктом 28, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

30. Застосування за п. 21, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

31. Застосування за пунктом 30, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

32. Застосування за п. 21, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

33. Застосування за п. 21, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

34. Застосування за п. 21, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

35. Застосування за п. 21, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

36. Застосування за п. 22, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспензуючі засоби й консерванти.

37. Застосування за п. 22, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

38. Застосування за п. 37, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

39. Застосування за будь-яким із пп. 24-31, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

40. Застосування за будь-яким із пп. 24-31, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

41. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання при лікуванні умовно-патогенних інфекцій, асоційованих із ВІЛ-інфекцією.

42. Застосування за п. 41, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

43. Застосування за п. 41, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

44. Застосування за п. 41, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

45. Застосування за п. 41, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

46. Застосування за п. 41, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

47. Застосування за п. 41, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

48. Застосування за п. 47, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

49. Застосування за п. 48, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

50. Застосування за п. 41, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

51. Застосування за п. 50, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

52. Застосування за п. 41, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

53. Застосування за п. 41, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w*

в або більше.

54. Застосування за п. 41, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

55. Застосування за п. 41, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

56. Застосування за п. 42, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

57. Застосування за п. 42, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

58. Застосування за п. 57, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

59. Застосування за будь-яким із пп. 44-51, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

60. Застосування за будь-яким із пп. 44-51, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

61. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання для усунення симптомів, пов'язаних із ВІЛ.

62. Застосування за п. 61, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

63. Застосування за п. 61, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

64. Застосування за п. 61, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

65. Застосування за п. 61, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

66. Застосування за п. 61, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

67. Застосування за п. 61, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

68. Застосування за п. 67, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

69. Застосування за п. 68, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

70. Застосування за п. 61, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

71. Застосування за п. 70, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

72. Застосування за п. 61, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

73. Застосування за п. 61, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

74. Застосування за п. 61, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

75. Застосування за п. 61, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

76. Застосування за п. 62, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

77. Застосування за п. 62, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

78. Застосування за п. 77, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

79. Застосування за будь-яким із пп. 64-71, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

80. Застосування за будь-яким із пп. 64-71, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

81. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання в профілактиці або лікуванні СНІДу або пов'язаного зі СНІДом комплексу (ПСК).

82. Застосування за п. 81, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

83. Застосування за п. 81, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

84. Застосування за п. 81, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

85. Застосування за п. 81, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

86. Застосування за п. 81, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

87. Застосування за п. 81, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

88. Застосування за пунктом 87, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

89. Застосування за п. 88, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий

спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

90. Застосування за п. 81, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

91. Застосування за п. 90, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літікази та/або пронази.

92. Застосування за п. 81, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

93. Застосування за п. 81, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

94. Застосування за п. 81, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

95. Застосування за п. 81, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

96. Застосування за п. 82, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

97. Застосування за п. 82, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

98. Застосування за п. 97, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

99. Застосування за будь-яким із пп. 84-91, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

100. Застосування за будь-яким із пп. 84-91, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

101. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання для уповільнення розвитку СНІДу або пов'язаного зі СНІДом комплексу (ПСК) у пацієнтів, інфікованих ВІЛ.

102. Застосування за п. 101, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

103. Застосування за п. 101, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

104. Застосування за п. 101, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

105. Застосування за п. 101, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

106. Застосування за п. 101, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

107. Застосування за п. 101, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

108. Застосування за п. 107, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

109. Застосування за п. 108, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

110. Застосування за п. 101, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

111. Застосування за п. 110, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літікази та/або пронази.

112. Застосування за п. 101, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

113. Застосування за п. 101, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

114. Застосування за п. 101, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

115. Застосування за п. 101, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

116. Застосування за п. 102, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

117. Застосування за п. 102, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

118. Застосування за п. 117, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

119. Застосування за будь-яким із пп. 103-111, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

120. Застосування за будь-яким із пп. 103-111, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

121. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання з метою викликати регресію чи навіть усунути видимі симптоми СНІДу навіть у пацієнтів з хворобою, що зайшла далеко.

122. Застосування за п. 121, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

123. Застосування за п. 121, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

124. Застосування за п. 121, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою

ультразвуку.

125. Застосування за п. 121, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

126. Застосування за п. 121, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

127. Застосування за п. 121, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

128. Застосування за п. 127, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

129. Застосування за п. 128, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

130. Застосування за п. 121, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

131. Застосування за п. 130, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

132. Застосування за п. 121, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

133. Застосування за п. 121, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

134. Застосування за п. 121, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

135. Застосування за п. 121, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

136. Застосування за п. 122, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

137. Застосування за п. 122, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

138. Застосування за п. 137, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

139. Застосування за будь-яким із пп. 124-131, в якому компоненти *Mycobacterium w* мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

140. Застосування за будь-яким із пп. 124-131, в якому компоненти *Mycobacterium w* є не розчинними у воді.

141. Застосування *Mycobacterium w* або її компонентів при виготовленні ліків для використання при лікуванні пацієнтів, що страждають на ВІЛ інфекцію зі СНІДом чи без нього і з туберкульозом чи без нього.

142. Застосування за п. 141, в якому *Mycobacterium w* або її компоненти використовуються окремо чи в комбінації один із одним.

143. Застосування за п. 141, в якому *Mycobacterium w* є вбитою *Mycobacterium w*.

144. Застосування за п. 141, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою ультразвуку.

145. Застосування за п. 141, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані за допомогою клітинної колонкової ректифікації високого тиску.

146. Застосування за п. 141, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані як компоненти розділення при осмотичному тиску.

147. Застосування за п. 141, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом екстракції.

148. Застосування за п. 147, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані шляхом екстракції органічними розчинниками.

149. Застосування за п. 148, в якому органічні розчинники вибрані з групи, яка містить хлороформ, етиловий спирт, метиловий спирт, ацетон, фенол, ізопропіловий спирт, оцтову кислоту, сечовину та гексан.

150. Застосування за п. 141, в якому використовують компоненти *Mycobacterium w*, одержані шляхом ферментної обробки.

151. Застосування за п. 150, в якому компоненти *Mycobacterium w* одержані з використанням ферментної літакази та/або пронази.

152. Застосування за п. 141, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^5 *Mycobacterium w* або більше.

153. Застосування за п. 141, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить 1×10^7 *Mycobacterium w* або більше.

154. Застосування за п. 141, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} *Mycobacterium w*.

155. Застосування за п. 141, в якому *Mycobacterium w* є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

156. Застосування за п. 142, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

157. Застосування за п. 142, в якому *Mycobacterium w* є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

158. Застосування за п. 157, в якому *Mycobacterium w* є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

Mycobacterium w або більше.

194. Застосування за п. 181, в якому доза ліків, що вводиться суб'єкту за один раз, містить від 1×10^8 до 1×10^{10} Mycobacterium w.

5 195. Застосування за п. 181, в якому Mycobacterium w є негативною на уреазу, не гідролізує поліоксіетилен сорбітан моноолеат, не продукує ніацин і дає сильну позитивну реакцію в тесті на відновлення нітрату.

196. Застосування за п. 182, в якому ліки додатково містять ад'юванти, наповнювачі, розріджувачі, суспендуючі засоби й консерванти.

10 197. Застосування за п. 182, в якому Mycobacterium w є вбитою фізичним способом, таким як нагрівання чи радіація, а найкраще нагрівання у вигляді обробки в автоклаві.

198. Застосування за п. 197, в якому Mycobacterium w є вбитою нагріванням у вигляді обробки в автоклаві.

199. Застосування за будь-яким із пп. 184-191, в якому компоненти Mycobacterium w мають молекулярну масу більш ніж 12000 дальтон.

200. Застосування за будь-яким із пп. 184-191, в якому компоненти Mycobacterium w є не розчинними у воді.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

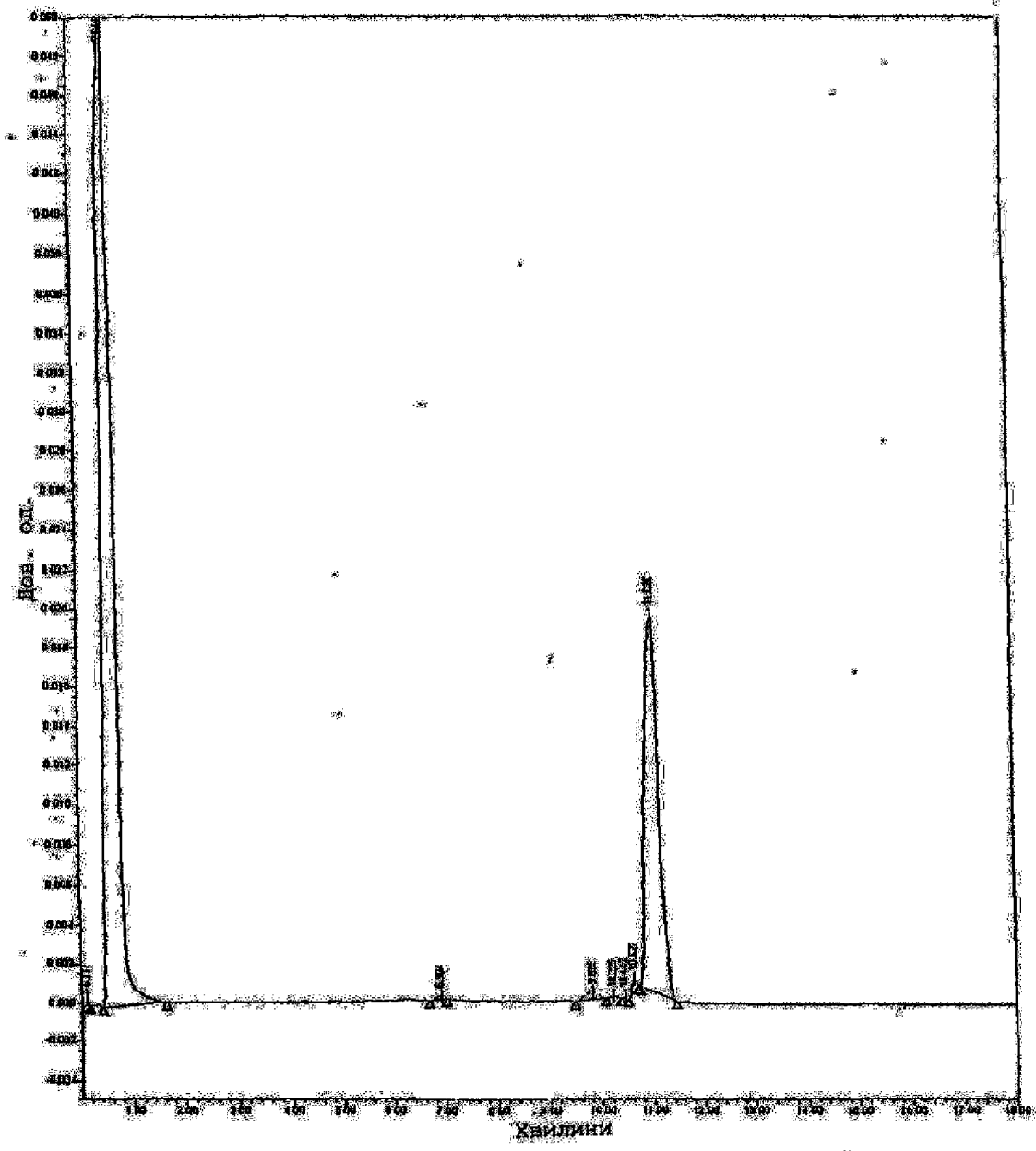
60

65

U
A
7
7
6
6
€
C
2

U
A
7
7
6
6
€
C
2

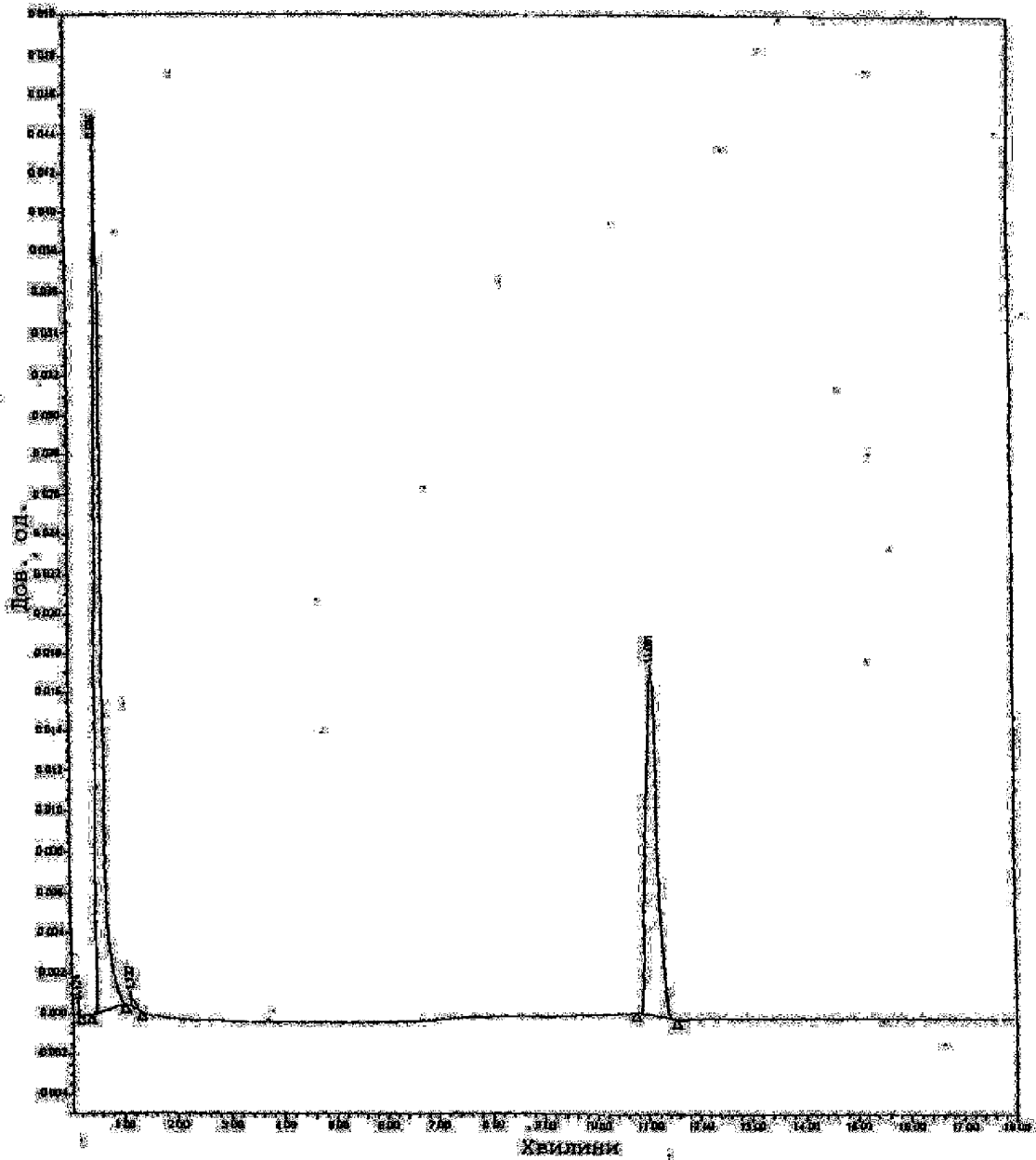
UA 77666 C2



ФІГ. 1

UA 77666 C2

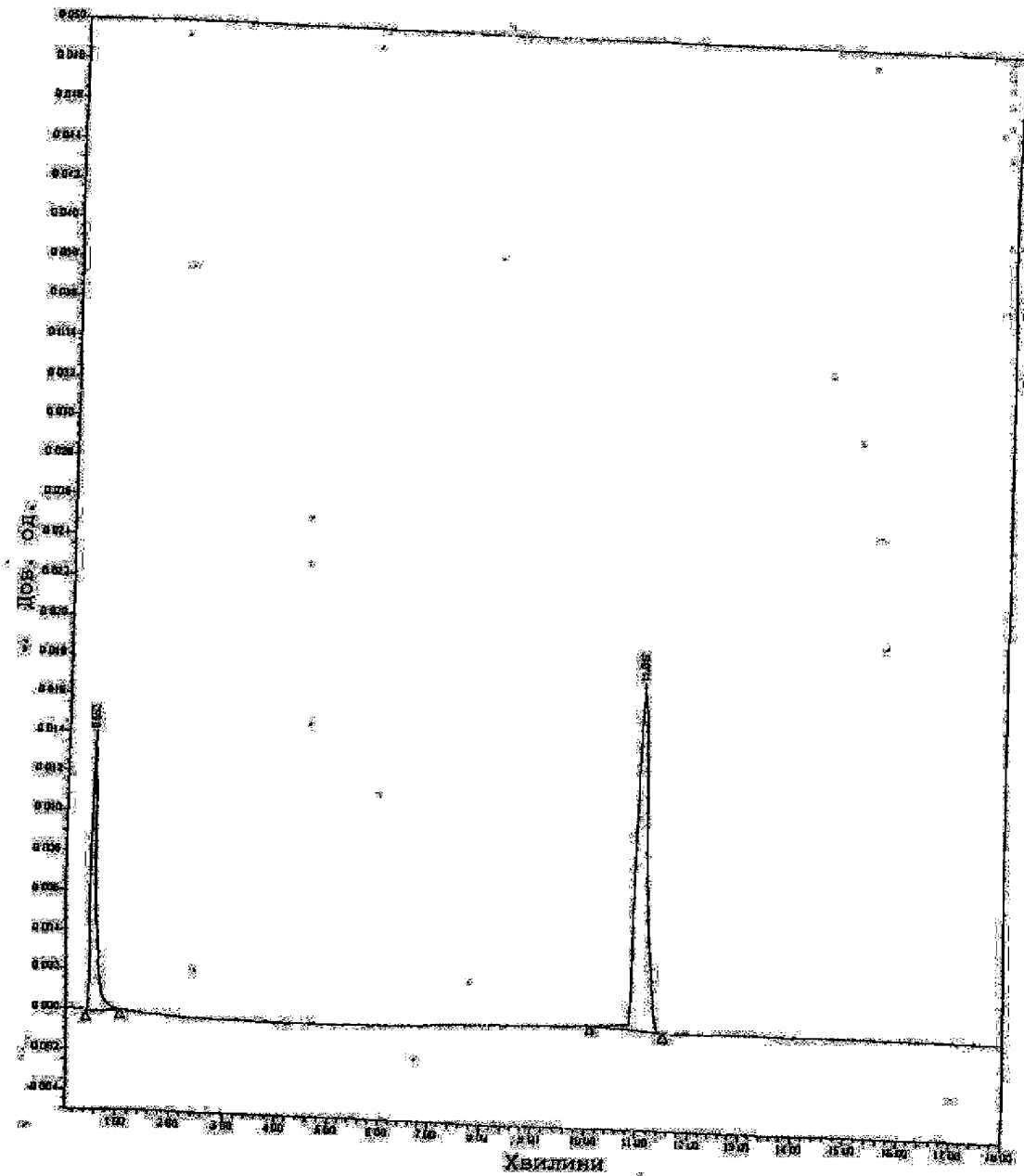
UA 77666 C2



ФІГ. 2

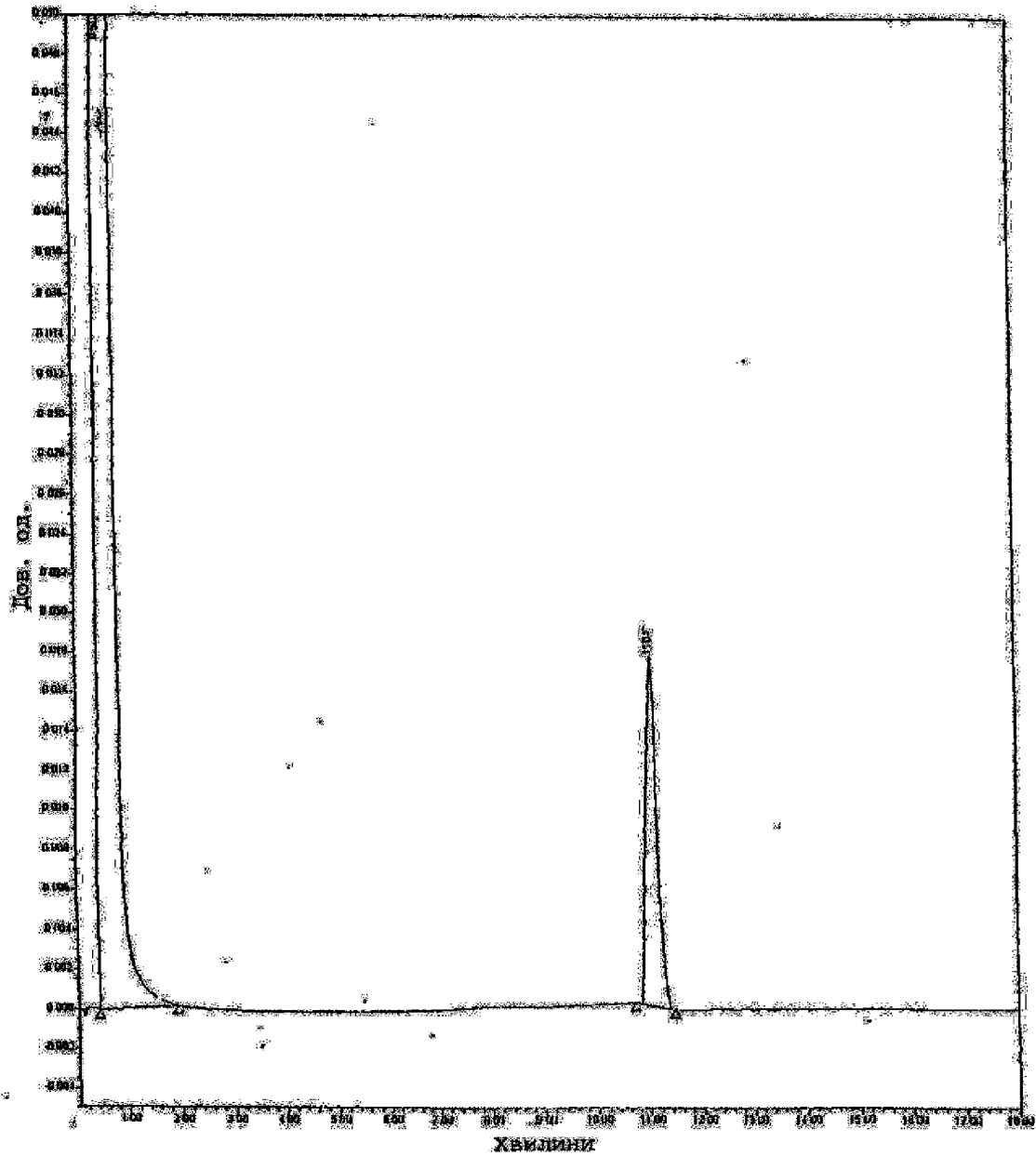
UA 77666 C2

UA 77666 C2

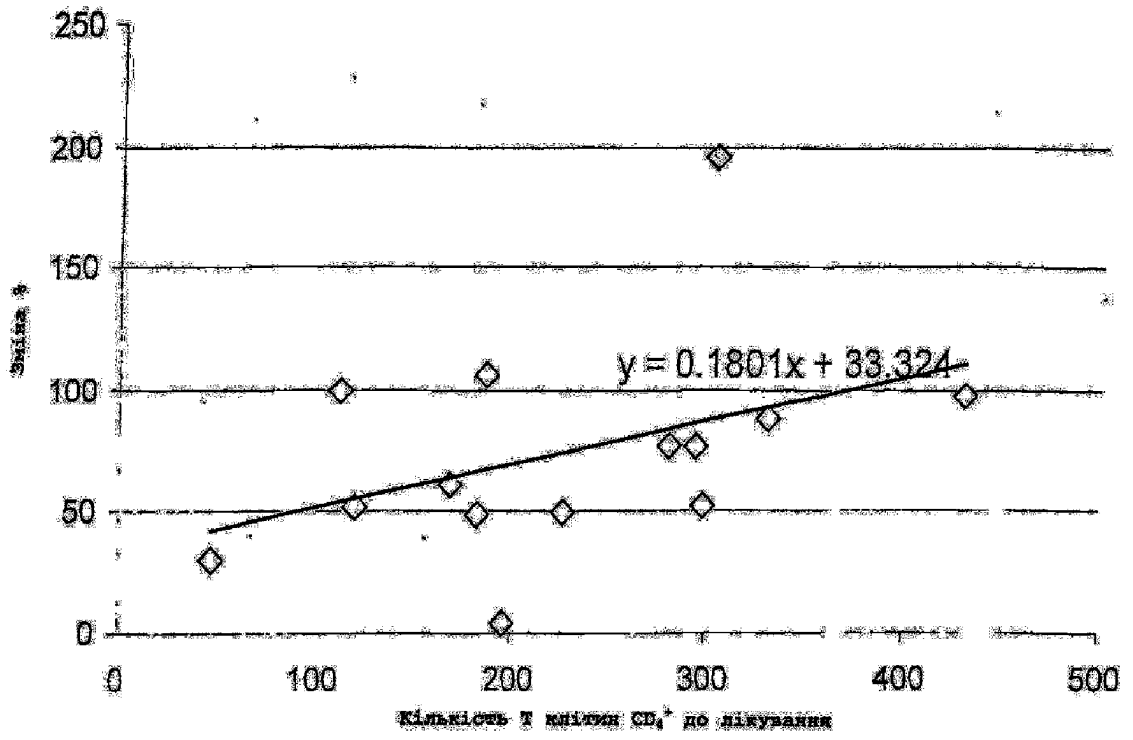


ФІГ. 3

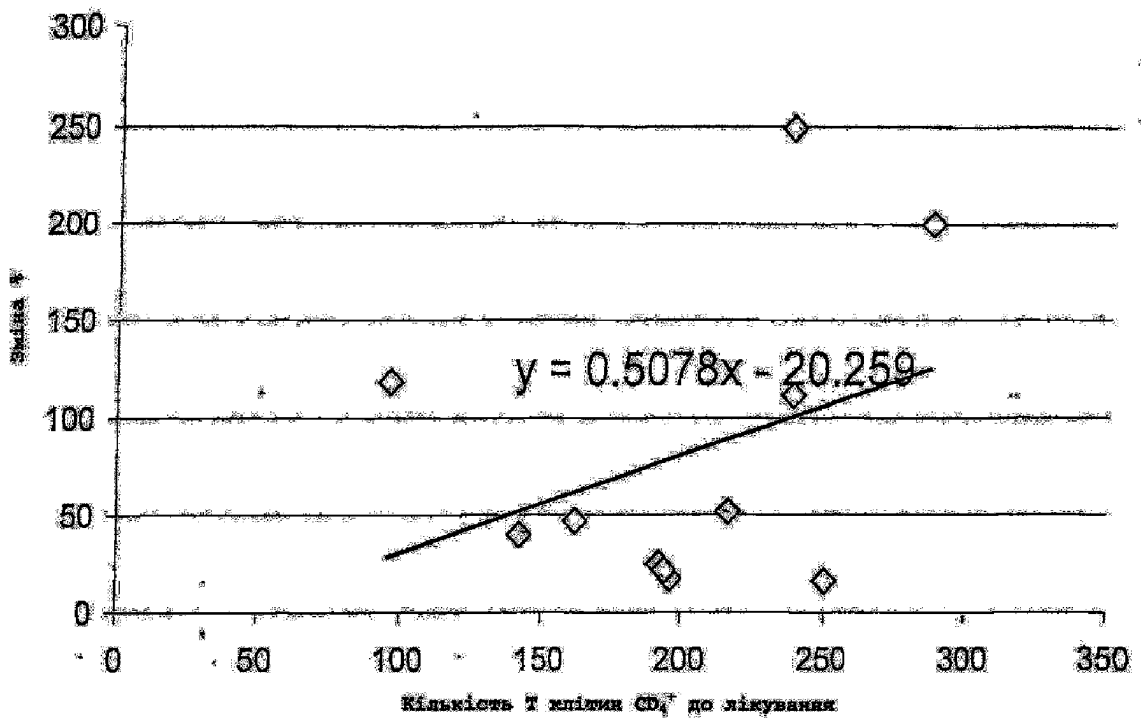
UA 77666 C2



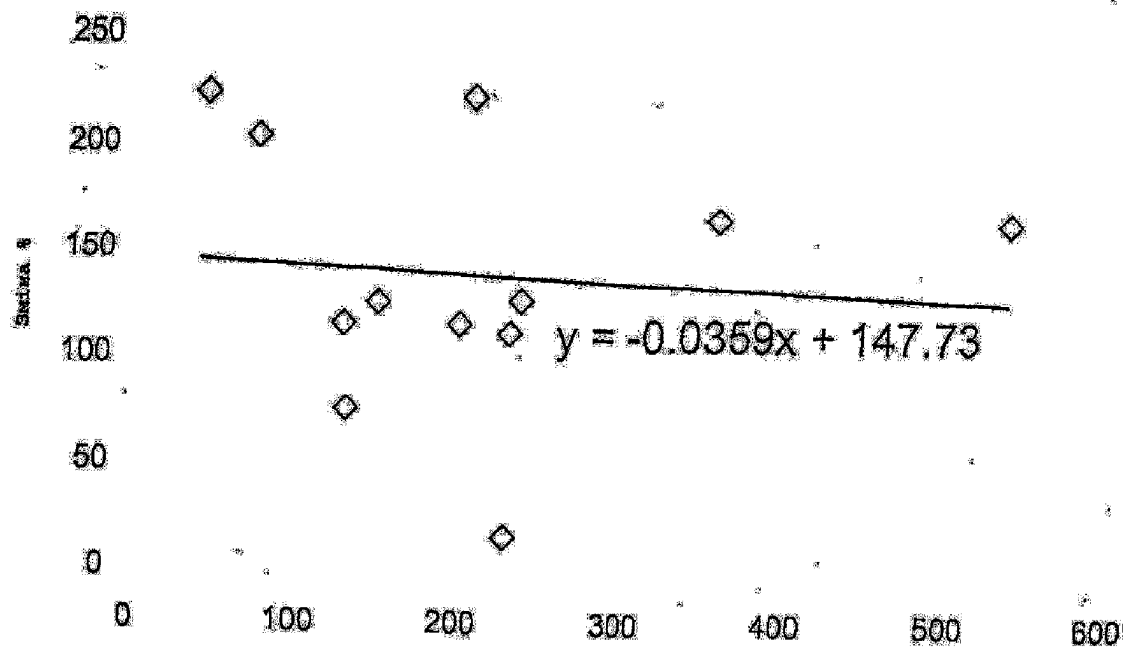
ФІГ. 4



ФІГ. 5



ФІГ. 6



Кількість CD-ROM до лікування

ФІГ. 7

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 1, 15.01.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 77666 C2

UA 77666 C2