



(12) SØKNAD

(19) NO

(21) 20130222

(13) A1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 41/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20130222	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2011.07.15 PCT/IB2011/002350
(22)	Inng.dag	2013.02.08	(85)	Videreføringsdag	2013.02.08
(24)	Løpedag	2011.07.15	(30)	Prioritet	2010.07.15, RU, 2010129290 2010.07.15, RU, 2010129291 2010.07.15, RU, 2010129292 2010.07.15, RU, 2010129294 2010.07.15, RU, 2010129295 2010.07.15, RU, 2010129298 2010.07.21, RU, 2010130348 2010.07.21, RU, 2010130353 2010.07.21, RU, 2010130355 2010.07.21, RU, 2010130356 2010.07.21, RU, 2010130358 2011.03.17, RU, 2011110106 2011.07.01, RU, 2011127051 2011.07.01, RU, 2011127052 2011.07.01, RU, 2011127053 2011.07.01, RU, 2011127055 2011.07.01, RU, 2011127058 2011.07.01, RU, 2011127059
(41)	Alm.tilgj	2013.03.22			
(73)	Innehaver	Oleg Ilich Epshtein, 4 Samotyochny Per., Kv. 72, RU-12743 MOSKVA, Russland			
(72)	Oppfinner	Oleg Ilich Epshtein, 4 Samotyochny Per., Kv. 72, RU-12743 MOSKVA, Russland			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for å øke effekten av en aktivert-potensiert form av et antistoff			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for økning av effekten av en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent, biologisk molekyl ved å kombinere nevnte endogene, biologiske molekyl med en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase. Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer også en farmasøytisk sammensetning omfattende a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot NO-syntase.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter en fremgangsmåte for å øke effekten
 5 av en aktivert-potensert form av et antistoff og en farmasøytisk formulering omfattende
 en aktivert-potensert form av et antistoff til et endogent biologisk molekyl og en
 aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

10 Nitrogenoksid (NO) er et molekyl på gassform som er vist og virker ved
 signaliseringen av ulike biologiske prosesser. Endotel-avledet NO er et nøkkelmolekyl
 ved regulering av vaskulær tonus og dets forbindelse med vaskulær sykdom har lenge
 vært anerkjent. NO inhiberer mange prosesser kjent å være involvert ved dannelsen av
 aterosklerotisk plakk, deriblant monocyttadhesjon, blodplateaggregering og vaskulær
 15 glattmuskelcelleproliferasjon. En annen viktig rolle for endotelial NO er beskyttelsen
 av den vaskulære veggen fra oksidativt stress induisert av dets egne metabolske
 produkter og av oksidasjonsproduktene til lipider og lipoproteiner. Endotel dysfunksjon
 skjer i et veldig tidlig stadium av aterosklerose. Det er derfor mulig at mangel på lokal
 NO-tilgjengelighet kan være en endelig vanlig reaksjonsvei som akselererer
 20 aterogenese hos mennesker. I tillegg til dets rolle i vaskulært endotelium har NO-
 tilgjengelighet vist seg å modulere metabolismen av lipoproteiner. Negativ korrelasjon
 har blitt rapportert mellom plasmakonsentrasjoner av NO-metabolske produkter og
 totalplasma- og lavdensitetslipoprotein [LDL]-kolesterolnivåer, mens høydensitets-
 lipoprotein [HDL] forbedrer vaskulær funksjon hos individer med hyperkolesterolemi.
 25 Tapet av NO har en betydelig effekt på utviklingen av sykdommen. Diabetes mellitus
 er forbundet med økte nivåer av morbiditet og mortalitet forårsaket primært av den
 akselererte utviklingen av aterosklerotisk sykdom. Videre viser rapporter at diabetikere
 har svekkede lungefunksjoner. Det har blitt foreslått at insulinresistens fører til
 luftveisinflammasjon. Habib et al., *Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs,*
 30 *Is There A Link?* Pak J Physiol 2007; 3(1).

Nitrogenoksid syntetiseres av endotelet fra L-arginin ved hjelp av nitrogen-
 oksidsyntase (NO-syntase). NO-syntase er til stede i forskjellige isoformer, deriblant en
 konstitutiv form (cNOS) og en inducibel form (iNOS). Den konstitutive formen er til
 stede i normale endotelceller, nevroner og enkelte andre vev.

35 Den terapeutiske effekten av en ekstremt fortynnet form (eller ultra-lav form)
 av antistoffer potensielt ved hjelp av homøopatisk teknologi (aktivert potensert form)
 er oppdaget av dr. Oleg I. Epshtein. U.S. patentnummer 7 700 096 beskriver en
 homøopatisk potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase. Den

homøopatiske, potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase er markedsført i den russiske føderasjonen og andre land under navnet Impaza®.

Det er et vedvarende behov for en fremgangsmåte for å øke virkningen av en aktivert-potensert form av et antistoff.

5

OPPSUMMERING

Ifølge et aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for å øke effekten av en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl, nevnte fremgangsmåte omfatter kombinerings av nevnte endogene, biologiske molekyl med en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase. Fortrinnsvis omfatter fremgangsmåteaspektet av oppfinnelsen administrering av nevnte kombinasjon til en pasient med behov for behandling med nevnte aktiverte-potenserte form av et antistoff.

I en variant er nevnte aktiverte-potenserte form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl et antistoff mot S-100 protein. I en annen variant er nevnte aktiverte-potenserte form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl et antistoff mot prostataspesifikt antigen. I en annen variant er nevnte aktiverte-potenserte form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl et antistoff mot insulinreseptor. I en annen variant er nevnte aktiverte-potenserte form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl et antistoff mot angiotensinreseptor II.

I overensstemmelse med et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot NO-syntase. Fortrinnsvis er den farmasøytiske sammensetningen en farmasøytisk akseptabel fast bærer. Fortrinnsvis inneholder den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase en blanding av C12, C30 og C200 homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren. Den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et endogent, biologisk molekyl kan være et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff. Fortrinnsvis er antistoffet mot humaninsulinreseptor et polyklonalt antistoff.

Det er vurdert at den farmasøytiske sammensetningen omfatter en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl fremstilt ved hjelp av suksessive centesimale fortynninger koblet med risting av hver fortynning. Det er også vurdert at antistoffet mot endotelial NO-syntase er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff. Det er særlig foretrukket at antistoffet mot endotelial NO-syntase er et polyklonalt antistoff. Det er vurdert at den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase fremstilles ved hjelp av suksessive centesimale fortynninger forbundet med risting av enhver fortynning.

35

BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 – Illustrerer virkningen av testede preparater på blodplasmaglukosenivå hos rotter med streptozotocin-indusert diabetes mellitus.

Figur 2 – Illustrerer virkningen av testede preparater på dag 14 etter injeksjon av områdeindikatorer under konsentrasjonstidskurve (AUC) i glukosetoleransetesten hos rotter med streptozotocin-indusert diabetes mellitus.

Figur 3 – Illustrerer virkningen av testede preparater på blodplasmaglukosenivå hos rotter med spontan ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Figur 4 – Illustrerer virkningen av testede preparater på dag 28 etter injeksjon på områdeindikatorer under konsentrasjonstidskurve (AUC) ved glukosetoleransetest hos rotter med spontan ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen er angitt med referanse til de vedlagte kravene. Med hensyn til kravene, tilveiebringer ordforklaringen nedenfor relevante definisjoner.

Med begrepet «antistoff» som anvendt heri, menes et immunoglobulin som spesifikt binder til, og er derved definert som komplementært med en spesifikk romlig og polar organisering av et annet molekyl. Antistoffer som angitt i kravene kan inkludere et fullstendig immunoglobulin eller fragment derav, være naturlig, polyklont eller monoklont, og kan inkludere ulike klasser og isotyper, slik som IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b og IgG3, IgM, etc. Fragmenter derav kan inkludere Fab, Fv og F(ab')₂, Fab' og liknende. Enkeltstående «antistoff» inkluderer flere «antistoffer».

Begrepet «aktivert-potensert form» eller «potensert form», med hensyn til antistoffer angitt heri, er anvendt for å betegne et produkt med homøopatisk potensering av enhver initiell løsning av antistoffer. «Homøopatisk potensering» betegner anvendelsen av homøopatiske fremgangsmåter for å gi homøopatisk kraft til en initiell løsning av et relevant stoff. Selv om det ikke er begrenset kan «homøopatisk potensering» involvere for eksempel repeterte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig vertikal (mekanisk) risting. Med andre ord utsettes en initiell løsning av antistoff for etterfølgende repetert fortynning og flere vertikale ristinger av hver oppnådde løsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi. Den foretrukne konsentrasjonen av den innlendingsvise løsningen av antistoffet i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller en vann-etyl-alkoholblanding, er i området fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml. Den foretrukne fremgangsmåten for fremstilling av hver komponent, dvs. antistoffløsning, er anvendelsen av blandingen av tre vandige fortynninger eller vandige alkoholfortynninger i den primære matriksløsningen (moderessens) av antistoffer fortynnet henholdsvis 100¹², 100³⁰ og 100²⁰⁰ ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger (C12, C30 og C200) eller anvendelsen av blandingen eller tre vandige eller vandige alkoholfortynninger av den

primære matriksløsningen av antistoffet fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} 100^{50} ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger (C12, C30 og C50). Eksempler på homøopatisk potensering er beskrevet i U.S. patentnr. 7 572 441 og 7 582 294, som er inkorporert heri ved referanse i sin helhet og for det angitte formålet. Mens begrepet «aktivert-potensert form» er anvendt i kravene, er begrepet «ultra-lave doser» anvendt i eksemplene. Begrepet «ultra-lave doser» ble et begrep ifølge teknikkens stand dannet ved studie og anvendelse av homøopatisk fortynnet og potensert form av forbindelse. Begrepet «ultra-lav dose» eller «ultra-lave doser» menes å være fullt understøttet og primært synonymt med begrepet «aktivert-potensert» form som anvendt i kravene.

Med andre ord er et antistoff i den «aktiverte-potenserte» eller «potenserte» formen når tre faktorer er til stede. For det første er den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet et produkt av en fremstillingsprosess vel akseptert innen homøopatisk teknikk. For det andre må den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet ha biologisk aktivitet bestemt ved hjelp av fremgangsmåter som er godt akseptert innen moderne farmakologi. Og for det tredje kan ikke den biologiske aktiviteten fremvist ved den «aktiverte potenserte» formen av antistoffet forklares med tilstedeværelsen av den molekylære formen av antistoffet i det endelige produktet av den homøopatiske prosessen.

For eksempel kan den aktiverte-potenserte formen av antistoffer fremstilles ved å utsette et initielt, isolert antistoff i en molekylær form for etterfølgende multiple fortynninger koblet med en ekstern påvirkning, slik som mekanisk ristning. Den eksterne behandlingen med hensyn til konsentrasjonsreduksjon, kan også for eksempel avstedkommes ved eksponering for ultrasoniske, elektromagnetiske eller andre fysiske faktorer. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, U.S. patentnumre 7 229 648 og 4 311 897, som er innført ved referanse i sin helhet og for det angitte formålet, beskriver slike prosesser som er godt aksepterte fremgangsmåter for homøopatisk potensering ifølge teknikkens stand innen homøopati. Denne prosedyren gir opphav til en enhetlig reduksjon i molekylær konsentrasjon av den initielle molekylære formen av antistoffet. Denne prosedyren gjentas inntil den ønskede homøopatiske kraften oppnås. For det enkelte antistoffet kan den krevede homøopatiske kraften bestemmes ved å utsette de mellomliggende fortynningene for biologisk testing i den ønskede farmakologiske modellen. Selv om det ikke er begrenset, kan 'homøopatisk potensering' for eksempel involvere repeterte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig vertikal (mekanisk) ristning. Med andre ord utsettes en initiell løsning for antistoff for etterfølgende repetert fortynning og flere vertikale ristinger av hver oppnådde løsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi. Den ønskede konsentrasjonen av den initielle løsningen av antistoff i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller en vann-etylalkoholblanding, varierer fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml. Den foretrukne prosedyren for fremstilling av hver bestanddel,

dvs. antistoffløsning, er anvendelsen av blandingen av tre vandige eller vandige alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen (moderessens) av antistoffer fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} og 100^{200} ganger, som er ekvivalente med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200 eller blandingen av tre vandige eller

5 vandige alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen (moderessens) av antistoffer fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} og 100^{50} ganger, som er ekvivalent til centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C50. Eksempler på hvordan man kan oppnå den ønskede effekten er også for eksempel tilveiebrakt i U.S. patentnr. 7 229 648 og 4 311 897, som er innført heri med referanse for det ønskede formålet.

10 Fremgangsmåten egnet for den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene beskrevet heri er beskrevet i mer detalj nedenfor.

Det har vært betydelige kontroverser med hensyn til homøopatisk behandling av humane pasienter. Mens den foreliggende oppfinnelsen bygger på aksepterte, homøopatiske prosesser for å oppnå «aktivert-potensert» form for antistoffer er den

15 ikke kun avhengig av homøopati hos humane individer for bevis på aktivitet. Det har overraskende blitt oppdaget av oppfinneren av den foreliggende søknaden og i stor grad vist at de aksepterte farmakologiske modellene, at løsningsmidlet som til syvende og sist er oppnådd fra etterfølgende multiple fortynninger fra en utgangsmolekylær form av et antistoff, definitivt har aktivitet uavhengig av tilstedeværelsen av sporene av

20 den molekylære formen av antistoffet i målfortynningen. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet tilveiebrakt heri er testet med hensyn til biologisk aktivitet i godt aksepterte farmakologiske modeller for aktivitet, enten i egnede *in vitro*-forsøk, eller *in vivo* i egnede dyremodeller. Forsøkene tilveiebrakt lenger nedenfor tilveiebringer bevis på biologisk aktivitet i slike modeller. Humane, kliniske studier tilveiebringer også

25 bevis på at den observerte aktiviteten i dyremodellen er godt overført til human behandling. Humane studier har også tilveiebrakt bevis på tilgjengelighet av de «aktiverte potenserte» formene beskrevet heri for å behandle spesifikke humane sykdommer eller forstyrrelser godt akseptert som patologiske tilstander i den medisinske vitenskapen.

30 Den «aktiverte-potenserte»-formen av antistoffet omfatter også kun løsninger eller faste preparater med biologisk aktivitet som ikke kan forklares ved tilstedeværelsen av den molekylære formen av antistoffet som er igjen fra den initielle utgangsløsningen. Med andre ord, mens det kan vurderes at den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet kan inneholde spor av den initielle molekylære formen av antistoffet, kan ikke en fagmann på området tilskrive den observerte biologiske aktiviteten

35 i de aksepterte, farmakologiske modellene til den gjenværende molekylære formen av antistoffet enhver grad av plausibilitet som følger av de ekstremt lave konsentrasjonene av den molekylære formen av antistoffet som er igjen etter de etterfølgende fortynningene. Ettersom oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesifikk teori, kan den

biologiske aktiviteten til den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ikke tilskrives den initielle molekyllære formen av antistoffet. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet foretrekkes i vandig eller fast form hvorved konsentrasjonen av den molekyllære formen av antistoffet er under grensen for påvisning ved hjelp av de aksepterte, analytiske teknikkene, slik som kapillær elektroforese og høytytelsesvæskeskromatografi. Særlig foretrukket er den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet i flytende eller fast form hvorved konsentrasjonen av den molekyllære formen av antistoffet er under Avogadros tallet. Ved farmakologien til molekyllære former av terapeutiske stoffer, er det vanlig praksis å lage en doseresponskurve hvorved nivået av farmakologisk respons er plottet mot konsentrasjonen av det aktive medikamentet administrert til individet eller testet in vitro. Det minimale nivået av medikament som gir noen påvisbar respons er kjent som en terskeldose. Det er spesifikt vurdert og foretrukket at den «aktiverte-potenserte»-formen av antistoffene inneholder molekyllært antistoff, dersom noe, i en konsentrasjon under terskeldosen for den molekyllære formen av antistoffet i den angitte, biologiske modellen.

Kombinasjonen av farmasøytisk sammensetning i overensstemmelse med dette aspektet ved oppfinnelsen kan være i flytende eller fast form. Hver av de aktiverte, potenserte formene av antistoffene inkludert i den farmasøytiske sammensetningen er fremstilt fra en initiell molekyllær form av antistoffet via en fremgangsmåte akseptert innen den homøopatiske teknikken. Utgangsantistoffene kan være monoklonale eller polyklonale antistoffer fremstilt i overensstemmelse med kjente prosesser, for eksempel som beskrevet i immunoteknikker, G. Frimel, M., "Meditryna", 1987, s. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" av Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. s. 33-55, begge innført med referanse heri.

Monoklonale antistoffer kan oppnås, for eksempel ved hjelp av hybridomteknologi. Det initielle trinnet i prosessen inkluderer immunisering basert på allerede utviklede prinsipper med hensyn til polyklonal antiserumfremstilling. Ytterligere arbeidstrinn involverer fremstillingen av hybridceller som genererer kloner av antistoffer med identisk spesifisitet. Deres separate isolering utføres ved anvendelse av de samme fremgangsmåtene som med tilfellet av polyklonal antiserumfremstilling.

Polyklonale antistoffer kan oppnås via aktiv immunisering av dyr. For dette formålet mottar for eksempel egnede dyr (f.eks. kaniner) en serie injeksjoner av det egnede antigenet, for eksempel NO-syntase. Dyrenes immunsystem genererer tilsvarende antistoffer, som innsamles fra dyrene på kjent måte. Denne prosedyren muliggjør fremstilling av et monospesifikt antistoffrikt serum.

Hvis ønskelig, kan serumholdige antistoffer renses, for eksempel ved anvendelse av affinitetskromatografi, fraksjonering ved saltutfelling eller ionebyttekromatografi. Det resulterende rensede antistoffanrikede serumet kan anvendes som et utgangsmateriale for fremstillingen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffene.

5 Den foretrukne konsentrasjonen av den resulterende initielle løsningen av antistoffet i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller en vann-etylalkoholblanding, varierer fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml.

Den foretrukne prosedyren for fremstilling av hver komponent i kombinasjonsmedikamentet ifølge den foreliggende oppfinnelsen er anvendelsen av blandingen av
10 tre vandige alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen av antistoffer fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} og 100^{50} ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C50 eller fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} og 100^{200} ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200. For å fremstille en fast doseringsform behandles en fast bærer med den
15 ønskede fortynningen oppnådd via den homøopatiske prosessen. For å oppnå en fast enhetsdoseringsform av kombinasjonen ifølge oppfinnelsen impregneres bærermassen med hver av fortynningene. Begge impregneringsgradene er egnet for å fremstille den ønskede doseringsformen av kombinasjonen.

I en foretrukket utførelsesform er utgangsmaterialet for fremstillingen av den
20 aktiverte-potenserte formen som omfatter kombinasjonen ifølge oppfinnelsen et polyklonalt antistoff med dyreopprinnelsen mot det tilsvarende antigenet, dvs. NO-syntase og endogent biologisk molekyll. For å oppnå den aktiverte-potenserte formen av polyklonale antistoffer mot NO-syntase, kan det ønskede antigenet injiseres i form av immunogen inn i et laboratoriefyr, fortrinnsvis kaniner. Polyklonale antistoffer mot
25 NO-syntase kan oppnås ved anvendelse av helmolekyl av bovin NO-syntase med den følgende sekvensen:

SEQ ID NR.: 1

30	Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Gly	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
	1				5					10					15
	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
	16				20					25					30
	Pro	Ala	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Pro	Ala
35	31				35					40					45
	Thr	Pro	His	Ala	Pro	Asp	His	Ser	Pro	Ala	Pro	Asn	Ser	Pro	Thr
	46				50					55					60
	Leu	Thr	Arg	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn
	61				65					70					75
40	Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
	76				80					85					90
	Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu

	91				95					100					105
	Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
	106				110					115					120
	Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
5	121				125					130					135
	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
	136				140					145					150
	Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
	151				155					160					165
10	His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
	166				170					175					180
	Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
	181				185					190					195
	Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
15	196				200					205					210
	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
	211				215					220					225
	Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
	226				230					235					240
20	Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
	241				245					250					255
	Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
	256				260					265					270
	Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
25	271				275					280					285
	Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
	286				290					295					300
	Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
	301				305					310					315
30	Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
	316				320					325					330
	Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
	331				335					340					345
	Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
35	346				350					355					360
	Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
	361				365					370					375
	Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
	376				380					385					390
40	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
	391				395					400					405
	Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
	406				410					415					420
	Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
45	421				425					430					435
	Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
	436				440					445					450
	Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
	451				455					460					465
50	Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
	466				470					475					480
	Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys

	481				485				490					495	
	Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
	496				500					505					510
	Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
5	511				515					510					525
	Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
	526				530					535					540
	Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
	541				545					550					555
10	Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
	556				560					565					570
	Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly
	571				575					580					585
	Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn
15	586				590					595					600
	Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe
	601				605					610					615
	Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg
	616				620					625					630
20	Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly
	631				635					640					645
	Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLy	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro
	646				650					655					660
	His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu
25	661				665					670					675
	Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu
	676				680					685					690
	Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe
	691				695					700					705
30	Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala
	706				710					715					720
	Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln
	721				725					730					735
	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro
35	736				740					745					750
	Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val
	751				755					760					765
	Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
	766				770					775					780
40	Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr
	781				785					790					795
	Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly
	796				800					805					810
	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro
45	811				815					820					825
	Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	GLys	er	Pro	Gly
	826				830					835					840
	Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys
	841				845					850					855
50	Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro
	856				860					865					870
	Pro	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu

	871				875					880					885
	Pro	Ser	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Thr	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg
	886				890					895					900
5	Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu
	901				905					910					915
	Val	Leu	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu
	916				920					925					930
	Leu	Thr	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser
	931				935					940					945
10	Ser	Ala	Pro	Asn	Ala	His	Pro	Gly	Glu	Val	His	Leu	Thr	Val	Ala
	946				950					955					960
	Val	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr
	961				965					970					975
	Gly	Val	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Thr	Gly	Asp	Pro
15	976				980					985					990
	Val	Pro	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro
	991				995					1000					1005
	Asp	Pro	Tyr	Val	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile
	1006				1010					1015					1020
20	Ala	Pro	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu
	1021				1025					1030					1035
	Ser	Lys	Gly	Leu	Gln	Pro	Ala	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys
	1036				1040					1045					1050
	Arg	Cys	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asp
25	1051				1055					1060					1065
	Ala	Gln	Glu	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser
	1066				1070					1075					1080
	Arg	Glu	Pro	Asp	Ser	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg
	1081				1085					1090					1095
30	Thr	Glu	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg
	1096				1100					1105					1110
	Gly	His	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Ser	Val
	1111				1115					1120					1125
	Leu	Gln	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu
35	1126				1130					1135					1140
	Leu	Asp	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln
	1141				1145					1150					1155
	Arg	Tyr	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu
	1156				1160					1165					1170
40	Val	Thr	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg
	1171				1175					1180					1185
	His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
	1186				1190					1195					1200
	Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
45	1201				1205										

For å oppnå polyklonale antistoffer mot NO-syntase er det også mulig å anvende det hele molekylet av NO-syntase ved den følgende sekvensen:

SEQ ID NR.:2

	Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
	1				5					10					15
5	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
	16				20					25					30
	Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
	31				35					40					45
	Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
10	46				50					55					60
	Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
	61				65					70					75
	Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
	76				80					85					90
15	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
	91				95					100					105
	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
	106				110					115					120
	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
20	121				125					130					135
	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
	136				140					145					150
	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
	151				155					160					165
25	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
	166				170					175					180
	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
	181				185					190					195

	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
	196				200					205					210
	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
	211				215					220					225
5	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
	226				230					235					240
	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
	241				245					250					255
	Gln	Gln	Asp	GLy	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
10	256				260					265					270
	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
	271				275					280					285
	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
	286				290					295					300
15	Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
	301				305					310					315
	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
	316				320					325					330
	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
20	331				335					340					345
	Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
	346				350					355					360
	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
	361				365					370					375
25	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Thr
	376				380					385					390
	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn	Val	Ala
	391				395					400					405

	Val	Leu	His	Ser	Tyr	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val	Asp	His
	406				410					415					420
	His	Ala	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Gln
	421				425					430					435
5	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile	Val	Pro
	436				440					445					450
	Pro	Ile	Ser	Gly	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu	Met	Val
	451				455					460					465
	Asn	Tyr	Phe	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp	Pro	Trp
10	466				470					475					480
	Lys	Gly	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys	Lys	Thr
	481				485					490					495
	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Met
	496				500					505					510
15	Gly	Thr	Val	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly
	511				515					510					525
	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu	Gly	Arg
	526				530					535					540
	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	Asp	Glu
20	541				545					550					555
	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val
	556				560					565					570
	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	Glu	Ser
	571				575					580					585
25	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	Ser	Ser
	586				590					595					600
	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	Asn	Ser
	601				605					610					615

	Ile	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg
	616				620					625					630
	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Thr	Leu
	631				635					640					645
5	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLys	er	Arg	Ala	Tyr	Pro	His	Phe
	646				650					655					660
	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
	661				665					670					675
	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	Cys	Gly
10	676				680					685					690
	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
	691				695					700					705
	Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
	706				710					715					720
15	Arg	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	Arg	Tyr
	721				725					730					735
	Arg	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu
	736				740					745					750
	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser
20	751				755					760					765
	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu
	766				770					775					780
	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro
	781				785					790					795
25	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	Leu	Val
	796				800					805					810
	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Glu
	811				815					820					825

	Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Pro
	826				830					835					840
	Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	Thr	Leu
	841				845					850					855
5	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser
	856				860					865					870
	Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	Pro	Arg
	871				875					880					885
	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	Arg	Tyr
10	886				890					895					900
	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu
	901				905					910					915
	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr
	916				920					925					930
15	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala
	931				935					940					945
	Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu
	946				950					955					960
	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val
20	961				965					970					975
	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro
	976				980					985					990
	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro
	991				995					1000					1005
25	Ser	Leu	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Pro
	1006				1010					1015					1020
	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	Ser	Lys
	1021				1025					1030					1035

	Gly	Leu	Gln	Pro	Thr	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	Arg	Cys
	1036				1040					1045					1050
	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asn	Ala	Gln
	1051				1055					1060					1065
5	Gln	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	Arg	Glu
	1066				1070					1075					1080
	Pro	Asp	Asn	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	Glu
	1081				1085					1090					1095
	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg	Gly	His
10	1096				1100					1105					1110
	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Asn	Val	Leu	Gln
	1111				1115					1120					1125
	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu	Leu	Asp
	1126				1130					1135					1140
15	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln	Arg	Tyr
	1141				1145					1150					1155
	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu	Val	Thr
	1156				1160					1165					1170
	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg	Gln	Leu
20	1171				1175					1180					1185
	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Ser	Asp	Thr
	1186				1190					1195					1200
	Asn	Ser	Pro												
	1201				1203										

25 For å oppnå polyklonale antistoffer mot NO-syntase er det også mulig å anvende et fragment av NO-syntase, som for eksempel er valgt fra de følgende sekvensene:

SEQ ID NR.: 3

Pro Trp Ala Phe

1192 1195

5 SEQ ID NR.: 4

Gly Ala Val Pro

1189 1192

10 SEQ ID NR.: 5

Arg

1185

15 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

20 SEQ ID NR.: 6

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 11941195 1200

25 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

SEQ ID NR.: 7

30 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
 1186 1190 11951196

SEQ ID NR.: 8

35 His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 1201 1205

40 Den eksempelvis prosedyren for fremstillingen av de utgangspolyklonale
 antistoffene mot NO-syntase kan beskrives som følger. I 7-9 dager før blodprøve-
 takningen gis 1-3 intravenøse injeksjoner av det ønskede antigenet til kaninene for å

øke nivået av polyklonale antistoffer i kaninens blodstrøm. Etter immunisering tas det blodprøver for å teste antistoffnivået. Vanligvis oppnås maksimumsnivået av immunreaksjon på det løselige antigenet i løpet av 40 til 60 dager etter den første injeksjonen av antigenet. Etter avslutning av den første immuniseringssyklusen har kaninene en rehabiliteringsperiode på 30 dager, hvorefter re-immuniseringen utføres med ytterligere 1-3 intravenøse injeksjoner.

For å oppnå antiserum som inneholder de ønskede antistoffene samles blod fra de immuniserte kaninene og plasseres i et 50 ml sentrifugerør. Dannet koagulert produkt på rørsidene fjernes med en trespatel og en stav plasseres i det koagulerende materialet i rørets senter. Blodet settes så i et kjøleskap over natten ved en temperatur på ca. 40 °C. Den etterfølgende dagen fjernes det koagulerende materialet på spatelen og den gjenværende væsken sentrifugeres i 10 min. ved 13 000 rotasjoner per minutt. Supernatantvæsken er molantiserumet. Det oppnådde antiserumet er vanligvis gult. 20 % NaN₃ (vektkonsentrasjon) tilsettes til antiserumet til en endelig konsentrasjon på 0,02 % og lagres før anvendelse i frossen tilstand ved en temperatur på -20 °C eller uten NaN₃ ved en temperatur på -70 °C. For å separere målantistoffene til δ-interferon fra antiserumet er den følgende fast-fase-absorpsjonssekvensen egnet:

10 ml antiserum fra kaniner fortynnes to ganger med 0,15 M NaCl hvorefter 6,26 g Na₂SO₄ tilsettes, blandes og inkuberes i 12-16 timer ved 4 °C. Bunnfallet fjernes ved hjelp av sentrifugering, fortynnes i 10 ml fosfatbuffer og dialyseres mot den samme bufferen i løpet av én natt ved omgivelsestemperatur. Etter at bunnfallet er fjernet tilsettes løsningen til en DEAE-cellulosekolonne balansert med fosfatbuffer. Antistoffraksjonen bestemmes ved å måle den optiske tettheten av eluatet ved 280 nm.

De isolerte urene antistoffene renses ved anvendelse av affinitetskromatografi-fremgangsmåten ved å binde de oppnådde antistoffene til NO-syntase lokalisert på den uløselige matriksen i kromatografimediet, med etterfølgende eluering med konsentrerte vandige saltløsninger.

Den resulterende bufferløsningen anvendes som den initielle oppløsningen for den homøopatiske fortynningsprosessen anvendt for å fremstille den aktiverte-potenserte formen av antistoffene. Den foretrukne konsentrasjonen av den initielle matriksløsningen av de antigenrensede polyklonale kaninantistoffene mot NO-syntase er 0,5 til 5,0 mg/ml, fortrinnsvis 2,0 til 3,0 mg/ml.

De polyklonale antistoffene mot endogent biologisk molekyl kan også oppnås ved hjelp av liknende fremgangsmåter som fremgangsmåten beskrevet for endotelial NO-syntaseantistoffer ved anvendelse av en adjuvans.

Den resulterende bufferløsningen anvendes som den initielle løsningen for den homøopatiske fortynningsprosessen anvendt for å fremstille den aktiverte, potenserte formen av antistoffene.

Den aktiverte-potenserte formen av hver komponent av kombinasjonen kan fremstilles fra en initiell oppløsning ved hjelp av homøopatisk potensering, fortrinnsvis ved anvendelse av fremgangsmåten med proporsjonal konsentrasjons-reduksjon ved hjelp av seriell fortynning av 1 del av hver forutgående oppløsning (som begynner med den initielle oppløsningen) i 9 deler (for desimalfortynning), eller i 99 deler (for centesimal fortynning), eller i 999 deler (for millesimal fortynning) av et nøytralt løsningsmiddel, som starter med en konsentrasjon av den initielle oppløsningen av antistoff i løsningsmidlet, fortrinnsvis en vann- eller vann-etylalkohol-blanding, i området fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml, koblet med ekstern påvirkning. Fortrinnsvis involverer den eksterne påvirkningen multipl vertikal risting (dynamisering) av hver fortynning. Fortrinnsvis anvendes separate beholdere for hver etterfølgende fortynning opp til det ønskede potenseringsnivået, eller fortynningsfaktoren. Denne fremgangsmåten er godt akseptert innen teknikkens stand innen homøopati. Se for eksempel V. Schwabe "*Homeopathic medicines*", M., 1967, s. 14-29, innført heri med referanse til det angitte formålet.

For, for eksempel å fremstille en 12-centesimal fortynning (angitt C12) fortynnes en del av den initielle matriksløsningen av antistoffer mot NO-syntase med en konsentrasjon på 3,0 mg/ml i 99 deler nøytralt vandig- eller vandig-alkoholløsningsmiddel (fortrinnsvis 15 % etylalkohol) og ristes så vertikalt mange ganger (10 eller flere) for å danne den 1. centesimale fortynning (angitt som C1). Den 2. centesimale fortynningen (C2) fremstilles fra den 1. centesimale fortynningen C1. Denne prosessen repeteres 11 ganger for å fremstille den 12. centesimale fortynningen C12. Således representerer den 12. centesimale fortynningen C12 en oppløsning oppnådd ved 12 serielle fortynninger av en del av den initielle matriksløsningen av antistoffer med konsentrasjonen på 3,0 mg/ml i 99 deler av et nøytralt løsningsmiddel i forskjellige beholdere, som er ekvivalente med den centesimale homøopatiske fortynningen C12. Liknende prosedyrer med den relevante fortynningsfaktoren utføres for å oppnå de ønskede fortynningene. De intermediære fortynningene kan testes i en ønsket biologisk modell for å sjekke aktivitet. De foretrukne aktiverte potenserte formene for antistoffer omfattende kombinasjonen ifølge oppfinnelsen er C12, C30 og C200-fortynninger for hver aktiverte-potenserte form. Ved anvendelse av blandingen av forskjellige homøopatiske fortynninger (primært centesimal) av den aktive sammensetningen i form av biologisk aktiv væskekomponent, fremstilles hver komponent av sammensetningen (f.eks. C12, C30, C50, C200) separat ifølge den ovenfor beskrevne prosedyren inntil den nest siste fortynningen er oppnådd (f.eks. henholdsvis C11, C29 og C199), og deretter tilsettes en del av hver komponent til en beholder ifølge blandingssammensetningen og blandes med den krevede mengden av løsningsmidlet (f.eks. med 99 deler for centesimal fortynning).

Det er mulig å anvende det aktive stoffet som blanding for ulike homøopatiske fortynninger, f.eks. desimal og/eller centesimal (D20, C30, C100 eller C12, C30, C50 eller C12, C30, C200, etc.), er virkningsgraden som er bestemt eksperimentell ved testing av fortynningen i en egnet biologisk modell, for eksempel i modeller beskrevet i eksemplene heri.

I tilfellet med potensering og konsentrasjonsreduksjon kan den vertikale ristingen substitueres med ekstern eksponering for ultralyd, elektromagnetisk felt eller enhver liknende ekstern innvirkningsprosedyre akseptert innen teknikkens stand innen homøopati.

Den faste enhetsdoseringsformen for den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved å anvende en impregnering av en fast, farmasøytisk akseptabel bærer med blandingen av den aktiverte, potenserte formen, vandig- eller vandig-alkoholløsninger av aktive komponenter som blandes, primært i et 1:1 forhold og anvendes i flytende doseringsform. Alternativt kan bæreren impregneres etterfølgende med hver påkrevde fortynning.

Den farmasøytiske sammensetningen i den faste doseringsformen fremstilles fortrinnsvis fra granuler av den farmasøytisk akseptable bæreren som tidligere ble mettet med vandige eller vandig-alkoholholdige fortynninger av den aktiverte, potenserte formen av antistoffer. Den faste doseringsformen kan være enhver form kjent innen farmasøytisk teknikk, deriblant en tablett, en kapsel, en sugetablett og andre. Som en inaktiv, farmasøytisk ingrediens kan man anvende glukose, sukrose, maltose, amyllum, isomaltose, isomalt og andre mono- oligo- og polysakkarider anvendt ved fremstilling av farmasøytiske sammensetninger så vel som teknologiske blandinger av de ovennevnte inaktive farmasøytiske bestanddelene med andre farmasøytisk akseptable eksipienter, for eksempel isomalt, krysspovidon, natrium-syklammat, natriumsakkarin, vannfri sitronsyre, etc.), inkludert smøremidler, dis-integranter, bindemidler og fargestoffer. De foretrukne bærerne er laktose og isomalt. Den farmasøytiske doseringsformen kan videre inkludere standard farmasøytiske eksipienter, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og sitronsyre.

Eksempelet med fremstilling av den faste enhetsdoseringsformen er angitt nedenfor. For å fremstille den faste orale formen impregneres 100-300 µm granuler av laktose med vandige eller vandig-alkoholiske oppløsninger av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot histamin, aktivert-potensert form av antistoffer mot NO-syntase og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot et endogent, biologisk molekyl i forholdet på 1 kg antistoffløsning mot 5 eller 10 kg laktose (1:5 til 1:10). For å bevirke impregneringen eksponeres laktosegranulene for metningsvanning i den fluidiserte kokende sengen i et kokende senganlegg (f.eks. "Hüttlin Pilotlab" av Hüttlin GmbH) med etterfølgende tørking via oppvarmet luftstrøm ved en temperatur under 40 °C. Den estimerte mengden av de tørkede granulene (10 til 34 vektdeler) mettet med

den aktiverte-potenserte formen av antistoffer plasseres i blanderen og blandes med 25 til 45 vektdeler av «ikke-mettet» ren laktose (anvendt for formålene med kostreduksjon og forenkling og akselerasjon av den teknologiske prosessen uten å redusere behandlingseffektiviteten), sammen med 0,1 til 1 vektdeler magnesiumstearat og 3 til 10 vektdeler mikrokrySTALLinsk cellulose. Den oppnådde tablettmassen blandes enhetlig og tabletteres ved hjelp av direkte tørrpressing (f.eks. i en Korsch – XL 400 tablettpresse) for å danne runde piller på 150 til 500 mg, fortrinnsvis 300 mg. Etter tabletering oppnås 300 mg piller som er mett med vandig-alkoholoppløsning (3,0-6,0 mg/pille) av kombinasjonen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer. Hver komponent av kombinasjonen anvendt for å impregnere bæreren er i form av en blanding av centesimale, homøopatiske fortyninger, fortrinnsvis C12, C30 og C200.

Mens oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesifikk teori, antas det at den aktiverte-potenserte formen av antistoffene beskrevet heri ikke inneholder den molekylære formen av antistoffet i en mengde som er tilstrekkelig til å ha biologisk aktivitet tilskrevet en slik molekylær form. Den biologiske aktiviteten til kombinasjonsmedikamentet (kombinasjon farmasøytisk sammensetning) ifølge oppfinnelsen er rikt beskrevet i de etterfølgende eksemplene.

For formålet med behandling administreres fortrinnsvis kombinasjonen ifølge oppfinnelsen fra én gang daglig til fire ganger daglig, fortrinnsvis to ganger daglig, hver administrering inkluderer én eller to kombinasjonsenhetsdoseringsformer.

Oppfinnelsen er videre illustrert med referanse til de vedlagte ikke-begrensede eksemplene.

EKSEMPLER

Eksempel 1.

Studie av effekt av en kompleks fremstilling inneholdende ultra-lave doser (ULD) av aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kaninantistoffer mot hjernespesifikt protein S-100 (anti-S100) og endotelial NO-syntase (anti-eNOS), oppnådd ved superfortynning av initiell matriksløsning (konsentrasjon: 2,5 mg/ml) (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger), ekvivalent med en blanding av centesimale homøopatiske fortyninger C12, C30, C200 (forhold: 1:1) (ULD av anti-S100+anti-eNOS), så vel som dets komponenter – aktivert-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kaninantistoffer mot ultra-lave doser (ULD) av hjernespesifikt protein S-100(anti-S100), rensed på antigen, oppnådd ved hjelp av superfortynning av initiell matriksløsning (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, ekvivalent med en blanding av centesimal homøopatisk fortyning C12, C30, C200 og aktivert-potensert form av polyklonale kaninantistoffer mot ultra-lave doser av endotelial NO-syntase (ULD av anti-eNOS), oppnådd ved hjelp av superfortynning av initiell matriksløsning (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger), ekvivalent med en blanding av centesimal homøopatisk fortyning C12, C30,

C200 *in vitro* ved binding av standard ligand [³H]pentazocin mot human rekombinant σ 1-reseptor, ble evaluert ved anvendelse av radioligandfremgangsmåte. Potensert destillert vann (blandet av homøopatiske fortynninger C12+C30+C200) ble anvendt som testpreparatkontroll.

5 Sigma-1 (σ 1) reseptor – en intracellulær type som er lokalisert i cellene i sentralnervesystemet, cellene i de fleste perifere vevene og immunkomponentceller. Reseptorene viser en unik evne til å translokere som forårsakes av mange psykotrope medikamenter. Dynamikken til sigma-1-reseptorene er direkte knyttet til ulike påvirkninger som utføres av preparater som virker på sigma-1-reseptorene. Disse
10 virkningene inkluderer reguleringen av aktivitetskanaler, ekocytose, signaloverføring, ombygning av plasmamembranen (dannelse av flåter) og lipidtransport/metabolisme. Alt dette kan bidra til plastisiteten av nevroner i hjernen. Det tyder på at sigma-1-reseptorene har en modulerende virkning på alle hoved-nevromedatorsystemene: noradrenerge, serotonerge, dopaminerge og kolinerge systemer og NMDA-justerbare
15 glutamateffekter. Sigma-1-reseptor spiller en viktig rolle i patofysiologien av nevrodegenerative sykdommer (f.eks. Alzheimers sykdom, Parkinson), psykiatriske og affektive forstyrrelser og slag; og den kan også ta del i prosessene med læring og hukommelse. I denne sammenhengen tyder evnen til medikamentene å influere effektiviteten av interaksjon av ligander med sigma-1-reseptorer på tilstedeværelsen av
20 nevrobeskyttende, anti-iskemiske, anksiolytiske, antidepressive og anti-asteniske komponenter i spekteret av dens farmakologiske aktivitet som tillater vurderingen av disse medikamentene som effektive preparater, særlig for behandling av cerebrovaskulære sykdommer.

Under testen (for å måle total binding) ble 20 μ l av komplekspreparat med
25 ULD av anti-S100+anti-eNOS eller 10 μ l ULD av AB til S100 eller 10 μ l ULD av AB til NOS overført i inkubasjonsmediet. Således var mengden ULD av anti-S100+anti-eNOS overført til testbassenget under testing av komplekspreparatet identisk med den til ULD av AB til S100 og ULD av AB til NOS testet som monopreparater, som tillater sammenlikning av effektiviteten til preparatet mot dets separate komponenter. 20 μ l og
30 10 μ l potensert vann ble overført til inkubasjonsmediet.

Videre ble 160 μ l (omtrent 200 μ g protein) av Jurkat-cellelinjemembranhomogenat (human leukemisk T-lymfocytlinje) og til slutt 20 μ l tritiummerket radioligand [³H]pentazocin (15 nM) overført.

For å måle ikke-spesifikk binding ble 20 μ l av ikke-merket ligand-haloperidol
35 (10 μ M) overført til inkubasjonsmediet i stedet for preparatene eller potensert vann.

Radioaktivitet ble målt ved anvendelse av et scintillometer (Topcount, Packard) og scintillasjonsblandet (Microscint 0, Packard) etter inkubasjonen i løpet av 120 minutter ved 22 °C i 50 mM Tris-HCl buffer (pH = 7,4) og filtrering ved anvendelse av glassfiberfiltere (GF/B, Packard). Spesifikk binding (under testen eller

kontroll) ble beregnet som en forskjell mellom total (under testen eller kontroll) og ikke-spesifikk binding.

Resultatene er vist i form av prosent av spesifikk bindingsinhibering i kontroll (destillert vann ble anvendt som kontroll) (tabell 1).

5

Tabell 1.

Testgruppe	Menge per test- basseng	% radioligandspesifikk binding i kontroll			% radio- ligand- bindings- inhibering i kontroll
		1. test	2. test	Gjennom- snitt	
ULD av anti-S100+anti-eNOS	20 µl	48,4	35,5	42,0	58,0
ULD av anti-S100	10 µl	67,3	63,1	65,2	34,8
ULD av anti-eNOS	10 µl	147,5	161,1	154,3	-54,3
Potensert vann	20 µl	98,1	75,8	86,9	13,1
Potensert vann	10 µl	140,1	106,2	123,2	-23,2

Effekt av preparatene og potensert vann på binding av standard ligand [³H]pentazocin til human rekombinant σ₁-reseptor

10 **Bemerk:** % spesifikk binding i kontroll = (spesifikk binding under testen/ spesifikk binding i kontroll) * 100 %;

% spesifikk bindingsinhibering i kontroll = 100 % - (spesifikk binding under testen/spesifikk binding i kontroll) * 100 %).

15 Resultatene viser inhibering over 50 % som representerer signifikante virkninger av de testede forbindelsene; inhibering fra 25 % til 50 % bekrefter milde til moderate virkninger; inhibering mindre enn 25 % er ansett å være insignifikant virkning av den testede forbindelsen og er innenfor bakgrunnsnivået.

20 Betingelsene i denne testmodellen viste derfor at komplekspreparatet av ULD av anti-S100+anti-eNOS er mer virksomt enn dets separate komponenter (ULD av anti-S100 og ULD av anti-eNOS) på inhibering av binding av standardradioligand [³H]pentazocin til human rekombinant σ₁-reseptor; ULD av anti-S100, overført i

testbassenget, det vil si 10 µl, inhiberte bindingen av standard radioligand [3H]pentazocin til human rekombinant $\sigma 1$ -reseptor, men effektintensiteten er innenfor den til kompleks-preparatet med ULD av anti-S100+anti-eNOS; ULD av anti-eNOS, overført til test-bassenget, det vil si 10 µl, hadde ingen effekt på bindingen av standard radioligand [3H]pentazocin til human rekombinant $\sigma 1$ -reseptor; potensert vann, overført til testbassenget, det vil si 10 µl eller 20 µl, hadde ingen effekt på bindingen av standard radioligand [3H]pentazocin til human rekombinant $\sigma 1$ -reseptor.

Eksempel 2.

Alzheimers sykdom (AD) er en nevrodegenerativ sykdom som kjennetegnes ved reduksjon i kognitive funksjoner, hukommelsesforringelse, forvirret bevissthet og følelsesmessige endringer. Selv om hovedårsaken til denne sykdomstilstanden i dag er fordelt som akkumulering av β -amyloid som fører til dannelsen av β -amyloide plakk og nevrofibrillære floker i hjernevev; er AD også forbundet med en mangel i det kolinerge systemet. Dette er grunnlaget for den mest vanlige måten å modellere AD i dyr ved hjelp av en antagonist i det kolinergiske systemet til skopolamin. Injeksjon av skopolamin til forsøksdyrene (vanligvis rotter eller mus) avbryter muligheten til å lære og fører til forringelse av hukommelsen.

Ulike fremgangsmåter ble anvendt for å vurdere kognitive funksjoner til rotter og mus, deriblant Morris vannlabyrint. Essen i denne testen er at dyrene frigjøres inn i en beholder med grumsete vann fra ulike punkter og tvinges til å se etter en gjemt, fiksert plattform. Fordelen med denne fremgangsmåten er at den tillater granskeren å måle prosessen ved trening av dyr (dannelsen av ideer om den romlige oppstillingen til plattformen uavhengig av hvor dyret ble plassert i vannet) for å vurdere hukommelsesstyrken (for dette er testen utført når plattformen er fjernet).

Effektiviteten hos rotter med skopolaminamnesi av kombinasjonsfarmasøytikumssammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen inneholdende aktiverte potenserte former av polyklonal affinitet rensset på antigen av kaninhjernespesifikke proteiner S-100 (anti-S100) og for endotele NO-synteser (anti-eNOS) i ultra-lave doser (ULD) oppnådd ved superfortynning av lagerbruksløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (ULD anti-S100 + anti-eNOS) studeres.

I en studie av effektiviteten til medikamentet ULD anti-S100 + anti-eNOS hos rotter med skopolaminamnesi (en modell for Alzheimers sykdom) ble 48 hannrotter av Rj: Wistar (Han) linje (vekt 180-280 g) anvendt. I løpet av 4 dager ble rottene injisert subdermalt med normal saltløsning (n = 12, intakt) eller skopolamin i dose på 0,5 mg/kg (n = 36) (skopolaminindusert amnesi). Rotter med skopolaminindusert amnesi ble inndelt i tre grupper og administrert med destillert vann (7,5 ml/kg, n = 12, kontrollgruppe 1) eller ULD anti-S100 (7,5 ml/kg, n = 12, gruppe 2) eller ULD anti-

S100 + anti-eNOS (7,5 ml / kg, n = 12, gruppe 3) intragastrisk i 9 dager (4 dager før injeksjonen av skopolamin, 4 dager mot bakgrunnen av skopolamin og 1 dag etter den siste skopolamininjeksjonen).

Treningsseksjonen i Morris-vannlabyrinten ble utført i løpet av 4 dager med skopolamininjeksjonen i løpet av 60 minutter etter administrering av testede medikamenter og 30 minutter etter administrering av skopolamin (4 etterfølgende tester med intervall på 60 sekunder). Morris' labyrint er et rundt reservoar (diameter - 150 cm, høyde - 45 cm) fylt med 30 cm vann (26-28 °C). 18 cm fra kanten av beholderen var det en gjemt plattform (diameter - 15 cm) 1,5 cm under vannivået. Grumsete vann utført ved tilsetning av et ikke-toksisk fargestoff (f.eks. melkepulver) gjorde plattformen usynlig. For hver test ble dyret plassert i en labyrint i én av de initielle punktene med den samme avstanden fra den skjulte plattformen og dyrene ble tillatt å finne plattformen. Dersom dyret ikke kunne finne plattformen i løpet av 120 sekunder ble dyret satt på plattformen og etterlatt der i 60 sekunder og testen ble startet på nytt. Under de fire testene i tilfeldig rekkefølge begynte dyrene å gå gjennom labyrinten to ganger fra hvert utgangspunkt. Testene ble tatt opp på videoteip for på avstand å analysere løsning for søk etter plattformen i hvert forsøk og latensperioden for søking etter plattformen. På dag 5 ble testen utført: plattformen ble fjernet fra labyrinten og rottene kunne svømme fritt i 60 sekunder. Tiden brukt i området plattformen pleide å stå ble beregnet.

Administreringen av skopolamin forverret signifikant evnen dyrene hadde til å lære. I kontrollgruppen økte tiden dyrene brukte på å søke etter plattformer og avstanden som dyrene svømte for å søke etter å søke etter plattformen signifikant (tabell 2, 3). Testen viser at hukommelsen til dyrene i kontrollgruppen ble verre: dyrene i denne gruppen brukte mindre tid på stedet der plattformen pleide å være lokalisert enn intakte dyr (tabell 4). Administreringen av ULD anti-S100 førte ikke til forbedring i de studerte parameterne (tabell 2, 3, 4). Administreringen av ULD anti-S100 + anti-eNOS førte til noe forbedring i læring som resulterte i en avkortning av latenstiden med hensyn til plattformsøketiden (tabell 2) og dekket distanse (tabell 3) innen 4 dager med trening og en forbedring av hukommelsen som er gjengitt i økning i tiden brukt på stedet der plattformen pleide å være lokalisert (tabell 4).

Tabell 2.

Latensperiode ved plattformsøk, sek

Gruppe	Trening			
	1.dag	2.dag	3.dag	4.dag
Intakt, n=12	54,7±6,2	30,8±2,8	26,9±5,1	20,5±3,6
Kontroll, n=12	100,1±6,8***	92,4±9,3***	81,4±10,7***	77,7±9,4***
ULD anti-S100, n=12	106,8±7,0	99,3±7,8	95,6±9,0	80,4±11,1
ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=12	94,4±7,2	90,7±8,2	78,3±8,6	60,1±10,2

5 *** - forskjell fra intakt er signifikant, $p < 0,05$

Tabell 3.

Avstand tilbakelagt for søk etter plattformen, cm

10

Gruppe	Trening			
	1.dag	2.dag	3.dag	4.dag
Intakt, n=12	1055,7±94,6	659,5±62,2	564,8±119,3	406,1±61,2
Kontroll, n=12	2587,1±217,2***	2559,6±250,5 ***	2397,9±312,6	2366,1±293,8 ***
ULD anti-S100, n=12	2797,2±208,9	2865,2±255,1	2857,0±300,8	2457,4±344,4
ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=12	2434,3±222,8	2529,9±282,7	2344,2±283,0	1905,1±343,7

*** - forskjell fra intakt er signifikant, $p < 0,05$

Tabell 4.

15

Tid brukt på et sted der plattformen pleide å være lokalisert, sek

Gruppe	Test		
	0-30 sek	30-60 sek	0-60 sek
Intakt, n=12	40,8±4,1	36,8±3,6	38,5±2,6
Kontroll, n=12	18,4±2,8***	18,8±1,9***	18,8±1,7***
ULD anti-S100, n=12	13,3±2,1	21,5±2,6	17,6±1,3
ULD anti-S100 + anti-eNOS,	19,1±4,8	23,8±2,2	21,2±2,5

Gruppe	Test		
	0-30 sek	30-60 sek	0-60 sek
n=12			

*** - forskjell fra intakt er signifikant, $p < 0,05$

I Alzheimers sykdomsmodellen var administreringen av kompleks ULD anti-S100 + anti-eNOS mer effektiv sammenliknet med administrering av ULD anti-S100 og vehikkel.

Eksempel 3.

Det prekliniske forsøket studerte de ultra-lave dosene (ULD) av aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensedde kaninantistoffer mot hjerne-spesifikt protein S-100 (anti-S100) rensset på antigen og endotelial NO-syntase (anti-eNOS), oppnådd ved superforytning av initiell matriksløsning (konsentrasjon: 2,5 mg/ml) (100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger), ekvivalent med en blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (forhold: 1:1) (ULD anti-S100+anti-eNOS) ved behandling av iskemisk slag forårsaket av prefrontal cerebrokortikal fototrombose hos rotter.

Akutt cerebrovaskulær sykdom (hjerneslag) rangeres på tredje plass blant dødelige årsaker i utviklede land og er en av hovedårsakene for funksjonshemming hos mennesker (*Gusev E.I., 2003; Janardhan V., Qureshi A.I., 2004*).

Den foto-induserte trombosemodellen oppfyller neste alle kravene til forsøksmodellen med fokal, cerebral iskemi. Fremgangsmåten utviklet av Watson (*Watson B. et al., 1985*) er basert på virkningen av lys med bølgelengde 560 nm på fotosensitivt bengalrosepigment introdusert inn i blodstrømmen. Aktive oksygenformer dannes og forårsaker økning i adhesjon av endotelceller og blodplater og dannelsen av koagulat som lukker vaskulære hulrom. Fremgangsmåten med induksjon av iskemisk hjerneskade ved anvendelse av foto-indusert trombose er teknisk enkel og ligger nært opp til kliniske former av iskemiske hjerneslag. En stor fordel ved denne modellen er at den er ikke-invasiv, dvs. at den ikke krever kraniotomi og reproducerer derfor mer nøyaktige kliniske bilder av cerebral trombose.

37 Wistar-hannrotter (vekt: 150-180 g; alder: 2-3 måneder) ble inkludert i studien av aktiviteten av ULD anti-S100+anti-eNOS hos rotter med iskemisk slag forårsaket av prefrontal cerebrokortikal fototrombose. Bilateral fokal iskemisk skade i prefrontal cerebral korteks hos rotter ble indusert ved anvendelse av den fotokjemiske trombose-fremgangsmåten til Watson (*Watson B. D. et al., 1985*) som modifisert av I.V. Viktorov (*Romanova G.A. et al., 1998*). Bengalrose (3 % oppløsning) ble injisert i jugularvenen til bedøvede rotter (n=37) (bedøvelse: kloralhydrat 300 mg/kg, intra-peritonealt). Ved å anvende en fiberoptisk bunt (3 cm i diameter) ble lysstrømmen fra

en halogenlampe (24 V, 250 W) overført til skalleoverflaten over den frontale korteksen på venstre og høyre cerebrale hemisfærer for å indusere fototrombose. Sham-opererte rotter (n=6) ble utsatt for den samme prosedyren bortsett fra administrering av bengalrose og eksponering for halogenlampelys. Den intakte gruppen inkluderte 6 rotter.

Fem dager før og 9 dager etter slaginduksjon ble de følgende preparatene administrert til rotter med fototrombose: destillert vann (kontrollfototrombose, 5 ml/kg daglig, n=12), ULD anti-S100 (5 ml/kg daglig, n=7) eller ULD anti-S100+anti-eNOS (5 ml/kg daglig, n=6). På dag 8 etter operasjonen (eller shamoperasjon) ble kondisjonert passiv unngåelsesrefleks (CPAR)-test utført for å vurdere læringskapasiteten og hukommelsen hos rotter. Rottene ble plassert i en enhet bestående av belyst område og tilkoblet mørkt kammer, der dyrene ble eksponert for elektrisk fotsjokk på 0,45 mA ettersom det vanligvis foretrukne mørke kammeret ble farlig. Utvikling av kondisjonert passiv unngåelsesrefleks ble testet den neste dagen. Da ble rottene plassert i det belyste kammeret. Latensperioden i den første inngangen i det mørke kammeret ble registrert. Dersom en rotte unngikk det mørke kammeret over en lengre periode, ble det konkludert med at denne husket faren (elektrisk sjokk). Jo lenger latensperiode for inngang i det mørke kammeret, jo bedre hukommelse.

Volumet av slagslesjonen ble morfologisk vurdert i en del av rottene i eksperimentelle grupper på dag 9.

I kontrollrottene forårsaket fototrombose dannelse av et stort slagområde og førte derfor til svekkelse av hukommelsen: CPAR-reproduksjon ble forverret med 9,6 % sammenliknet med intakte rotter og 22,9 % sammenliknet med sham-opererte (tabell 5). Administrering av ULD anti-S100 reduserte slagvolumet med 42,2 % og forbedret hukommelsen med 1,40 % sammenliknet med kontroll-fototrombosegruppen. Administrering av ULD anti-S100+anti-eNOS var mer effektiv: slagvolumet ble redusert med 44,0 % og kondisjonert refleksreproduksjon med 33,4 % sammenliknet med kontroll-fototrombosegruppen.

Derfor var administreringen av den komplekse fremstillingen av ULD anti-S100 + anti-eNOS mer effektiv enn monokomponentpreparat av ULD anti-S100.

Tabell 5.

	Volum av fokalt slag (mm ³); antall dyr	Latensperiode for CPAR (sekunder), antall dyr
Intakt	-	135,8 ± 28,8; n=6
Sham-operert	-	159,3 ± 18,7; n=6
Kontroll-fototrombose	3,41 ± 0,5; n=9	122,8 ± 20,9; n=12

	Volum av fokalt slag (mm ³); antall dyr	Latensperiode for CPAR (sekunder), antall dyr
Fototrombose + ULD anti-S100	1,97 ± 0,6; n=4	140,0 ± 26,5; n=7
Fototrombose + ULD anti-S100+anti-eNOS	1,91 ± 0,5; n=4	163,8 ± 16,2; n=6

Eksempel 4.

Studie av kombinasjonen av «aktiverte» potenserte former av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptoren, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200, med den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 i SHR-rotter i en modell med hypertensjon.

Kombinasjonen av den «aktiverte» potenserte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptoren, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200, ble undersøkt, i løst form, i SHR-rottehypertensjonsmodellen. Undersøkelser ble utført på 40 SHR-linjehannrotter (vekt 350±50 g, alder 4,5 - 5 måneder) med hypertensjon, som var delt inn i 4 grupper med 10 dyr i hver gruppe.

I 28 dager ble dyrene behandlet som følger. Gruppe 1 – 2,5 ml/kg av den potenserte-aktiverte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment AT1 av human angiotensin II-reseptor (en blanding av vandige fortynninger C12, C30, C200) i kombinasjon med 2,5 ml/kg destillert vann, gruppe 2 – 2,5 ml/kg av den potenserte aktiverte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase (en blanding av vandige fortynninger C12, C30, C200) i kombinasjon med 2,5 ml/kg destillert vann, gruppe 3 – 5 ml/kg av kombinasjonen av farmasøytisk sammensetning (en blanding av vandige fortynninger C12, C30, C200 for hver komponent) og gruppe 4 – 5 ml/kg destillert vann.

Systolisk blodtrykk (SBP) for våkne rotter ble målt med hjelp av en indirekte fremgangsmåte i halearterien (ved anvendelse av en mansjett) én gang per uke og 9 timer etter den siste administreringen av medisinerne.

Alle testede bestanddeler viste hypotensiv effekt ($p < 0,05$): den 28. dagen var det systoliske blodtrykket (SBD) redusert sammenliknet med det initielle nivået i gruppe 1 med – 20,6 %; i gruppe 2 med 14,4 %; i gruppe 3 med 27,6 %. I kontrollgruppen 4 var SBD-forandringene 1,6 % sammenliknet med de inndelingsvise verdiene. Resultatene viste en klart synergistisk hypotensiv virkning av den kombinasjonsfarmasøytiske sammensetningen.

Eksempel 5.

Studie av kombinasjonen av de aktiverte-potenserte formene for antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200, med den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 i NISAG-rotter i en modell med hypertensjon.

Kombinasjonen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 ble undersøkt i løst form, i NISAG-rottehypertensjonsmodellen. Undersøkelser ble utført på 50 NISAG linjehannrotter (vekt 300 g, alder 4 måneder) med arvelig stipulert stress-sensitiv arteriell hypertensjon, som var delt inn i 5 grupper med 10 dyr i hver.

Dyrene ble gitt oralt, én gang per dag og i 28 dager, de følgende medisineringene: gruppe 1 – 2,5 ml/kg av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment AT1 av human angiotensin II-reseptor (en blanding av fortynninger C12, C30, C200) i kombinasjon med 2,5 ml/kg destillert vann; gruppe 2 – 2,5 ml/kg av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase (en blanding av fortynninger C12, C30, C200) i kombinasjon med 2,5 ml/kg destillert vann; gruppe 3 – 5 ml/kg av kombinasjonen av farmasøytisk sammensetning (en blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 av hver komponent); gruppe 4 – 5 ml/kg (10 ml/kg dose) av sammenlikningsmedikamentet (losartan); og gruppe 5 – 5 ml/kg destillert vann.

To ganger i uken, 2 til 6 timer etter administrering av VSD-antistoffer og losartan, ble systolisk blodtrykk (SBP) målt ved hjelp av en indirekte fremgangsmåte i en halearterie (ved anvendelse av en mansjett). Tabell 6 viser dynamikken av forandringer i systolisk blodtrykk i NISAG-linjerotter, målt ved hjelp av en indirekte fremgangsmåte.

Tabell 6.

Indikator	Initielt SBP i mmHg	SBP etter 28 dager med medisin-administrering i mmHg	Δ sammenlikning med det initielle nivået, i mmHg	% av det initielle nivået
VSD-antistoffer til C-terminalfragment AT1 av humanangiotensin II-	176	150	-26	-14,7 %

Indikator	Initielt SBP i mmHg	SBP etter 28 dager med medisin-administrering i mmHg	Δ sammenlikning med det initielle nivået, i mmHg	% av det initielle nivået
reseptor				
VSD-antistoffer mot endotelial NO-syntase	175	164.5	-10,5	-6 %
Kombinasjonsmedisin med basis fra VSD-antistoffer mot C-halefragment AT1 fra angiotensin II-reseptor og mot endotelial NO-syntase	179,5	140	-39,5	-22 %
Losartan	173,5	140,5	-33	-19 %
Kontroll (destillert vann)	181	178	-3	-1,6 %

Eksempel 6.

Den eksperimentelle studien undersøkte effektene av antistoffer mot det C-terminale fragmentet på insulinreseptor β -subenhetsaffinitet rensset på antigen, i ultra-lav dose, oppnådd ved hjelp av superfortynning av den initielle matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (ULD anti-IR), antistoffer mot endotelial NO-syntaseaffinitet rensset på antigen, i ultra-lav dose, oppnådd ved hyperfortynning av den initielle matriks-løsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} (ULD anti-ULD anti-eNOS), så vel som kombinasjonen av ultra-lave doser av antistoffer mot det C-terminale fragmentet på insulinreseptoren β -subenheten og ultra-lav dose av antistoffer mot endotelial NO-syntase (ULD anti-IR + ULD anti-eNOS).

I studien ble 150 Wistar-hannrotter anvendt (vekt i starten på studien: 250-300 g, alder: 3,5-4 måneder). 10 rotter var intakte. Resten ble injisert intravenøst med streptozotocin i en dose på 50 mg/kg (eksperimentell modell for diabetes mellitus). 72 timer etter injeksjon av streptozotocin ble rotter med blodplasmaglukose-nivå ikke lavere enn 12 mmol/l utvalgt, inndelt i 7 grupper (20 rotter i hver), som i løpet av 21 dager ble gitt destillert vann (5 ml/kg/dag, én gang per dag, intragastrisk), insulin® (8 enheter/kg/dag, subkutant), Rosiglitazone® (8 mg/kg/dag, to ganger daglig, intragastrisk), ULD anti-IR (2,5 ml/kg/dag i et volum på 5 ml/kg/dag, en gang daglig, intragastrisk), ULD anti-IR + ULD anti-eNOS (5 ml/kg/dag, en gang daglig, intragastrisk) og også Rosiglitazone® og insulin® sammen eller ULD anti-IR + ULD anti-eNOS og insulin®, ifølge regimene som tilsvarer hvert preparat (som beskrevet ovenfor). Intakte rotter mottok destillert vann i det samme volumet, på dag 7, 14 og 21

etter injeksjon av preparatene i rotter ble blodplasmaglukosenivåer målt fastende med enzymatisk fremgangsmåte (glukoseoksidasefremgangsmåten) ved anvendelse av «glukose FKD»-sett (Russland).

Oral glukosetoleransetest (OGTT) ble utført ved dag 14 av studien (dag 14 etter administrering av preparatet) ifølge standard fremgangsmåte (Du Vigneaud og Karr, 1925). Rottene ble sultet på vann i 18 timer. 60 min før testen ble de så gitt teststoffene. Intakte rotter mottok destillert vann med det samme volumet. Glukose ble administrert per os 50 % vekt/vekt vannglukoseløsning (1 g/kg rottevekt).

Serumglukose i blodprøve fra halevenen ble målt ved anvendelse av "Glucose FKD" sett (OOO "Pharmaceutical and clinical diagnostics, Russia, www.fkd.ru) ved 0, 30, 60, 90, 120 min. Gjennomsnittsområdet under kurven (AUC)-konsentrasjonen av blodglukose over tid ble beregnet.

Injeksjon av streptozotocin førte til en vesentlig økning i blodplasmaglukose i rotter sammenliknet med intakte dyr (18 mmol/l versus 3,5 mmol/l, $p < 0,05$). I ULD-anti-IR-gruppen var glukosenivået på dag 7, 14 og 21 etter injeksjon av preparatet, lavere enn kontrollgruppen med 22-28 % i gjennomsnitt; imidlertid nådde ikke differansene et statistisk signifikant nivå. Kombinasjonen av ULD-anti-IR- og anti-eNOS var mer effektiv; reduksjonen i glukosenivået ved dag 14 og 21 av forsøket var henholdsvis 47 % og 42 % ($p < 0,05$ versus kontrollen). Referansepreparatet, Rosiglitazone, reduserte også glukosenivået på dag 14 og 21 i forsøket, i tillegg nådde effekten statistisk signifikans kun ved dag 14 i forsøket (36 %, $p < 0,05$ versus kontroll).

Insulin injisert med $\frac{1}{2}$ av den effektive dosen (utvalgt i den preliminnære studien) reduserte mest effektivt glukosenivået i alle observasjonsperiodene (ned til nivået for intakt kontroll). (Figur 1). Det tas med i beregningen at korttidsvirkende insulin ble anvendt i studien og blodplasmaglukose ble målt 1 time etter injeksjonen, som også påvirket effekten av den $\frac{1}{2}$ insulindosen på blodglukosenivået. Med denne bakgrunnen var det ikke mulig fullt ut å bestemme hva virkningen av den kombinerte anvendelsen av insulin og rosiglitazon eller insulin og kompleks ULD-anti-IR + anti-eNOS var.

Glukosetoleransefordeling (reduksjon i glukoseanvendelse i kroppen) er en av de viktigste indikatorene ved diagnostisering og behandling av diabetes mellitus. Hos intakte dyr i den orale glukosetoleransetesten (dag 14 med injeksjon av preparater), økte komplekspreparat ULD anti-IR + ULD anti-eNOS og insulin mest effektivt glukosetoleranse når det ble administrert alene. Rosiglitazon reduserte også området under konsentrasjonen over tidskurven (økt glukosetoleranse); imidlertid var effekten ikke statistisk signifikant versus kontrollgruppen (figur 2).

Eksempel 7.

Den eksperimentelle studien undersøkte virkningene av antistoffer mot det C-terminale fragmentet mot insulinreseptor- β -subenhetsaffiniteten renset på antigen, i ultra-lav dose, oppnådd ved superforytning av initiell matriksløsning 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (ULD anti-IR), antistoffer mot endotelial NO-syntase, affinitetsrenset på antigen, i ultra-lav dose, oppnådd ved superforytning av den initielle matriks-løsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} (ULD anti-ULD anti-eNOS), så vel som kombinasjonen av ultra-lave doser av antistoffer mot det C-terminale fragmentet av insulinreseptor β -subenheten og ultra-lav dose av antistoffer mot endotelial NO-syntase (ULD anti-IR + ULD anti-eNOS).

I studien ble 36 Goto-Kakizaki-hannrotter anvendt (vekt ved begynnelsen av studien 250-280 g, alder 10-12 uker). Rotter i denne linjen er karakterisert ved spontan utvikling av ikke-insulinavhengig diabetes. Dyrene ble delt inn i 3 grupper (12 rotter i hver) og fikk enten destillert vann (5 ml/kg, én gang daglig, intragastrisk), eller ULD anti-IR (2,5 ml/kg én gang daglig, intragastrisk) eller ULD anti-IR + ULD anti-eNOS (5 ml/kg, én gang daglig, intragastrisk) i 28 dager. Blodplasmaglukosenivået ble målt ved hjelp av en glukoseanalysator (Beckman, Fullerton, California, USA) før påbegynnelse av injeksjon av preparatene og ved dag 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 med injeksjon av preparatene. Ved dag 28 ble en glukosetoleransetest utført (glukose p-o-, 1 g/kg).

Injeksjon av ULD anti-IR førte til en signifikant ($p < 0,05$) reduksjon i blodplasmaglukosenivået i rotter; anvendelsen av kompleks ULD anti-IR + ULD anti-eNOS var imidlertid mer effektiv ($p < 0,001$ versus kontroll) (figur 3).

Resultatene ble bekreftet ved hjelp av glukosetoleransetestdata utført ved dag 28 etter injeksjon av preparatene (figur 4). Injeksjon av ULD anti-IR førte til en økning i glukosetoleranse (statistisk insignifikant drop med 44 % AUC versus kontroll). På samme tidspunkt var reduksjonen i denne parameteren (AUC) forårsaket av injeksjon av komplekst ULD anti-IR + ULD anti-eNOS 62 % og dette var statistisk signifikant versus kontroll ($p < 0,05$).

Eksempel 8.

Det følgende preparatet ble anvendt: 300 mg tabletter impregnert med vandig alkoholløsning (3 mg/tab.) Aktivert-potensert form av polyklonale kanin hjerne-spesifikke proteinantistoffer S-100, renset på et antigen, i ultra-lav dose (ULD anti-S100) mottatt ved superforytning av initiell løsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, av ekvivalent blanding av centesimale homøopatiske fortyninger C12, C30, C200; 300 mg tabletter impregnert med farmasøytisk sammen-setning inneholdt vandige-alkoholløsninger på (6 mg/tab.) aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kaninantistoffer mot hjernespesifikt protein S-100 (anti

S-100) og mot eNOS (anti-eNOS) i ultra-lav dose (ULD), mottatt ved superforytning av initiell oppløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, av ekvivalente blandinger av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200; (ULD anti-S100+anti-eNOS); 300 mg tabletter impregnert med vandig-alkoholløsning (3 mg/tab.) av aktivert-potensert form av polyklonale kanin eNOS-antistoffer rensset på antigen i ultra-lav dose (ULD anti-eNOS), mottatt ved superforytning av initiell oppløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, av ekvivalent blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200; og som placebo 300 mg tabletter inneholdende eksipienter: laktose (laktosemonohydrat) – 267 mg, mikrokrySTALLinsk cellulose – 30 mg, magnesiumstearat - 3 mg.

Effektiviteten av de studerte medikamentene ved behandlingen av svimmelhet (vertigo) og andre symptomer på bevegelsessykdommer ble evaluert i en kinetose-modell eller bevegelsessykdom/bevegelseslidelse som skjer ved ulike vestibulære vegetative forstyrrelser. Svimmelhet er det vanlige tegnet på lesjon i den vestibulære analysatoren av ulike generer inkludert dysfunksjon av den vestibulære nerven og sneglehuset, sirkulatorisk hemming i vertebralt, basilært system, sentralnervesystem (CNS)-patologien, etc. svimmelhet i form av en manifestasjon av kinetose i forbindelse med andre vestibulære-vegetative forstyrrelser som inkluderer tre typer av reaksjoner: den vestibulære motoren (nystagmus og reaksjonen på avvik), vestibulær-sensorisk (i tillegg til svimmelhet er nystagmus (eller reaksjon etter rotasjon), forsvars-bevegelser) og vegetative (kvalme, oppkast, svetting, hjertebank, varmfølelse, puls og blodtrykksvingninger).

Dobbeltblindplacebokontrollert komparativ studie ble utført i parallelle grupper bestående av 15 somatisk friske individer, menn og kvinner i alderen fra 15 til 60 år (gjennomsnittsalder $33,3 \pm 0,75$ år) med lav ($n=5$; 33 %) eller gjennomsnittlig ($n=10$; 67 %) grad av bevegelsessykdomsresistens for å teste anti-bevegelsessykdoms-egenskaper av ulike sammensetninger. Gruppe I fikk ULD anti-S100+anti-eNOS, gruppe 2 fikk ULD anti-S100 og gruppe 3 fikk anti-eNOS.

For å simulere tilstanden med bevegelsesforstyrrelse og evaluere effektiviteten av de studerte medikamentene ble den mest egnede og anerkjente kinetosemodelltesten med en kontinuerlig kumulativ effekt på akselerasjoner av Coriolis (CCEAC) anvendt. Initiell toleranse for CCEAC-test hos alle individene i studien var ikke mer enn 5 minutter. Vestibular-vegetative forstyrrelser provosert ved kinetisk effekt (CCEAC) ble registrert ved anvendelse av et kompleks av diagnostiske fremgangsmåter, deriblant undersøkelse av individet, kvantitativ evaluering av forstyrrelser av vestibular-vegetativ sensitivitet (Halles scale), analyse av hjerterytmevariasjon (HRV) og selvvrdering av funksjonell tilstand (WBAM – velvære, aktivitet og humør). Som kriterium for effektivitet på utført terapi ble toleransedynamikk og lengde av restitusjonsperioden ved kinetisk påvirkning vurdert, så vel som forandring i indekser

for bevis for sensoriske-motorreaksjoner (nystagmus), HRV-indekser (med anvendelse av Biocom Wellness Scan system, utviklet av AWS, LLC i overensstemmelse med International Standard of European Cardiologists Association and North American Electrophysiology Association) og WBAM-data. Sikkerhetskriteriene var karakter, bevis og vilkår for fremkomst av sannsynlige bivirkninger (AE) under behandlingsperioden forbundet med inntak av medikament, påvirkning av studerte legemidler med hensyn til indekser som karakteriserer funksjonen av sentralnervesystemet (CNS) (reaksjon på bevegelig objekt (RMO)), tid for enkel motorreaksjon (TSMR); dynamikken ved fysiske og funksjonelle faktorer (hjerterytme (HT), systolisk og diastolisk blodtrykk (SBP, DBP), Stanges test, øvelsetoleranse (indeks ved Harvards trinntest). Sikkerhet ble vurdert etter enkeldoseadministrering og etter 7 dagers forløp med administrering av kombinasjonen av ULD anti-S-100 og ULD anti-eNOS.

I løpet av 1 måned før individene ble involvert i studien hadde de ikke tatt noen medikamenter. Etter screening ble individene randomisert i 4 grupper (gruppe 1 – ULD anti-S100+anti-eNOS, gruppe 2 – ULD anti-S100, gruppe 3 – ULD anti-eNOS og gruppe 4 - placebo).

På den første dagen i studien (besøk 1) ble den initielle funksjonelle og psyko-fysiologiske tilstanden til individene registrert, individene fikk 5 tabletter av de respektive ULD-antistoffene, etterfulgt av administrering av CCEAC-testen. Varigheten for testen ble registrert; vegetative-vestibulare forstyrrelser og AE-er relatert til bevegelsesforstyrrelser ble påvist ved hjelp av en kompleks, diagnostisk undersøkelse. I de neste 2-6 dagene fikk individene 1 tablett tre ganger per dag av det tilskrevne medikamentet. Ved dag 7 (besøk 2) fikk individene den samme dosen som ved den første dagen (besøk 1). Komplekset av diagnostiske studier ble utført før og etter CCEAC-testen. Studien ble organisert på en slik måte at studiepersonellet kun arbeidet med ett individ. Studien var parallell og utført i den første halvdel av en dag med deltakelse av, som en regel, 4 personer i løpet av en dag, en person med medikament eller placebo. De neste tre ukene var utvaskingsperioden, hvor det ved slutten av det nye medikamentet eller placebo ble tilskrevet til individene i hver gruppe; studiesyklusen ble repetert (besøk 1, serieinntak av medikament; besøk 2). Under studien tok således hvert individ del i fire studiesykluser. Det vil si at hvert individ deltok i hver gruppe med en tre-ukers utvaskingsperiode mellom hver syklus. Således kunne granskeren nivåinndelege innflytelsen av de ulike pekularitetene av en testperson på behandlingseffekten. Medikamenteffektivitetsanalysen ble utført med bakgrunn på data fra alle testindivider som hadde deltatt i hele studieforløpet med medikamentinntak ifølge studieprotokollen (n=15).

Bevisfaktorene på symptomer av bevegelsesforstyrrelser (svimmelhet, kvalme, inaktivitet, blek hud, svetting etc.) etter kinetisk påvirkning (CCEAC) mot bakgrunnen av inntak i løpet av en dag av studerte medikamenter viste at alle de undersøkte

individene hadde fått omtrent den samme tilstanden av bevegelsesforstyrrelse når beviset for vurderte symptomer på vegetativ dysfunksjon på Halles skala, ved hjelp av lege-forsker, ikke var signifikant forskjellig i alle gruppene (tabell 7, besøk 1).

Forutsatt at den kinetiske følelsen som imidlertid forårsaket liknende symptomer på

5 bevegelsesforstyrrelse var forskjellig i fire grupper og var avhengig av medikamentet som ble tatt av individene i studien (tabell 8, besøk 1). Endagsinntak av ULD-anti-

S100 + anti-eNOS preparat førte klarest til en antibevægelsesforstyrrelseseffekt som ikke kun viste signifikant mer toleransetid for CCEAC-testen ($104,10 \pm 13,14$ sek, vs.,

68,50 $\pm$ 6,57 sek, - i gruppen med ULD anti-S100; $75,00 \pm 6,79$ sek – i gruppen med

10 ULD anti-eNOS og $61,30 \pm 3,15$ sek – i placebogruppen), men også i den siste

nystagmustiden (henholdsvis $9,90 \pm 1,20$ sek vs. $13,50 \pm 1,51$; $16,10 \pm 1,68$ og $13,30 \pm 1,12$ sek) og i maksimal rask restitusjon (henholdsvis $96,90 \pm 13,54$ sek vs. $194,20 \pm 18,45$; $202,50 \pm 21,72$ og $241,70 \pm 38,41$ sek).

Omtrent liknende indekser ble registrert ved besøk 2 etter mottak av en serie

15 medikamenter. For å oppnå liknende symptomer på bevegelsesforstyrrelse (tabell 7, besøk 2) ble den lengste tiden for kinetisk påvirkning tilført til individene som hadde mottatt sammensetningen med ULD anti-S100 + anti-eNOS (tabell 8, besøk 2) i

7 dager. Den mest uttalte anti-bevegelsessykdomsvirkningen på sammensetningen med

ULD anti-S100 + anti-eNOS ble uttrykt med signifikant kortere tid med nystagmus

20 ($9,50 \pm 1,38$ sek, $p < 0,01$) og varighet på restitusjonsperioden ($117,90 \pm 15,65$ sek; $p < 0,01$). Monokomponentpreparatet ULD anti-S100 hadde antibevægelsesforstyr-

relsesvirkning som bedre indekser på toleranse for CCEAC-testen, restitusjonstid ved nystagmus og restitusjon ved placebogruppen viste dette (tabell 8, besøk 1 og 2), men

virkningen av ULD anti-S100 var underordnet sammensetningen med ULD anti-S100

25 + anti-eNOS. Monokomponentpreparatet ULD anti-eNOS viste ingen anti-bevegelsesforstyrrelseseffekt ettersom resultatene på CCEAC-testene og etterfølgende restitusjonsperiode ikke hadde noen signifikant forskjell fra placebogruppen (tabell 8,

besøk 1 og 2). Komparativ analyse av indeksene ved CCEAC-test i gruppene med ULD anti-S100 + anti-eNOS og ULD anti-S100 etter endagsinntak av medikamentene

30 viste at tilsetningen av ULD anti-eNOS økte toleransen for den kinetiske effekten med 52 %, reduserte nystagmustiden med 27 % og bidro til reduksjonen av restitusjons-

perioden etter slutten av den kinetiske effekten med 50 % inkludert varigheten av svimmelhet – med 49 %. Det største bidraget til komponenten med ULD anti-eNOS

introduserte imidlertid effektiviteten til kombinert preparat (sammensetninger med

35 ULD anti-S100 + anti-eNOS) i tilfellet med inntak av et medikament som ble uttrykt med overkant av 30 % av resultatet oppnådd med gruppen av ULD anti-S100 med

faktorer på toleranse for kinetisk effekt og nystagmusvarighet (i hver av parameterne).

I tillegg ble økningen ved effekt ved besøk 2 ved indekser på toleranse ifølge CCEAC-testen og varighet av nystagmus i relasjon til data ved besøk 1 ved inntak av ULD anti-

S100 + anti-eNOS sammensetningen sammenliknet med monokomponentpreparat ULD anti-S100 uttrykt i større grad, som bekreftet ved forandring i disse indeksene med 30 % og 4 % (versus 21 % og 0 % for ULD anti-S100-gruppen). Ved vurdering av effektiviteten til antibevegelsesforstyrrelsesegenskapene til medikamentene ble det rettet ekstra oppmerksomhet mot den mulige påvirkningen av medikamenter på stabilitet til det autonome nervesystemet (ANS), skiftning av balansen mellom dets sympatiske og parasympatiske deler. For dette formålet ble HRV-parametere analysert ved hvilende tilstand og ved utførelse av de funksjonelle testene (pust- og ortostatisk tester) ved hvert besøk.

Tabell 7.

Indekser for Halles skala avhengig av anvendt preparat etter utførelse av CCEAC-testen

Preparat	Halles skala (punkter)	
	Besøk 1 (endagsinntak) (n=15; M±SE)	Besøk 2 (serielt inntak) (n=15; M±SE)
ULD anti-S100 + anti-eNOS	12,00±0,63	12,30±0,59
ULD anti-S100	13,30±0,65	12,30±0,46
ULD anti-eNOS	13,10±0,78	12,00±0,55
Placebo	13,40±0,77	13,30±0,45

Tabell 8.

Indeksdynamikk ved CCEAC-test avhengig av anvendt preparat

Preparat	Besøk 1 (endagsinntak)		
	Toleranse for CCEAC-test, sek (n=15; M±SD)	Nystagmustid, sek (n=15; M±SD)	Restitusjonstid, sek (n=15; M±SD)
ULD anti-S100 + anti-eNOS	104,10±13,14 **	9,90±1,20 *	96,90±13,54 ***
ULD anti-S100	68,50±6,57 ×	13,50±1,51	194,20±18,45 ×××
ULD anti-eNOS	75,00±6,79	16,10±1,68	202,50±21,72 ×××
Placebo	61,30±3,15	13,30±1,12	241,70±38,41

Preparat	Besøk 1 (endagsinntak)		
	Toleranse for CCEAC-test, sek (n=15; M±SD)	Nystagmustid, sek (n=15; M±SD)	Restitusjonstid, sek (n=15; M±SD)
P-verdi i Kruskal-Wallis testen ¹	0,0182	0,0658	0,0001
Besøk 2 (serieinntak)			
ULD anti-S100 + anti-eNOS	134,70±20,24 **	9,50±1,38 **	117,90±15,65 **
ULD anti-S100	82,70±10,33	13,50±1,69	167,50±14,72 [×]
ULD anti-eNOS	74,30±9,49 [×]	17,30±2,40 ^{xxx}	209,20±21,62 ^{xx}
Placebo	63,70±3,91	15,00±1,47	199,60±31,19
P-verdi med Kruskal-Wallistest ¹	0,0341	0,0244	0,0061

Noter:

¹ for bestemmelse av signifikant forskjell mellom gruppene ble Kruskal-Wallis-testen anvendt. Dersom testen viste en signifikant forskjell på $p < 0,05$ for sammenlikning mellom grupper opp mot hverandre ble

Mann-Whitneytesten anvendt.

* den signifikante forskjellen sammenliknet med placebo, $p < 0,05$;

** den signifikante forskjellen sammenliknet med placebo, $p < 0,01$;

*** den signifikante forskjellen sammenliknet med placebo, $p < 0,001$.

[×] den signifikante forskjellen sammenliknet med ULD anti-S100 + anti-eNOS, $p < 0,05$;

^{xx} den signifikante forskjellen sammenliknet med ULD anti-S100 + anti-eNOS, $p < 0,01$;

^{xxx} den signifikante forskjellen sammenliknet med ULD anti-S100 + anti-eNOS, $p < 0,001$.

Analysen av HRV ved hviletilstanden (i sittende posisjon) før og etter CCEAC-testen (tabell 9) påviste at hos individer som mottok medikamenter som skulle studeres, hadde en tendens til en økt grad av SDNN som viste en økning i hjerte-frekvensvariasjon som følge av parasympatisk innflytelse på hjerterytmen. I respons til en kinetisk effekt i alle behandlingsgruppene økte verdien av RMS-SD som karakteriserer aktiviteten av den parasympatiske komponenten ved autonom regulering. Gruppene som mottok ULD anti-S100 + anti-eNOS og ULD anti-S100 sammensetningen viste en økning i HF som også indikerte en beregning i autonom balanse mot

parasympatisk link. Etter utførelse av CCEAC-testene i alle gruppene var det således en økning i parasympatiske virkninger på hjertefrekvensen.

Tabell 9.

5

HRV-parameterne til studiedeltakerne ved hvile før og etter den kinetiske virkningen

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-testen	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-testen
ULD anti-S100 + anti-eNOS-gruppe (M±SD)				
SDNN, msek	57,7±5,51	68,2±7,42	59,4±5,03	65,6±4,66
RMSSD, msek	43,1±6,77	51,4±9,22	47,0±6,21	47,6±5,33
TP, msek ²	979,0±186,06	1678,3±397,11 #	1067,2±167,24	1381,0±166,30
LF, msek ²	437,5±709,6	709,6±178,72	391,9±75,61	588,5±87,48
HF, msek ²	171,5±51,08	228,4±76,79	206,5±58,32	218,5±43,96
LF/HF, c.u.	4,2±0,82	4,9±0,83	3,3±0,83	4,2±0,91
ULD anti-S100-gruppe (M±SD)				
SDNN, msek	60,9±4,62	70,9±5,90	59,1±4,80	68,8±4,87
RMSSD, msek	44,3±5,39	50,6±6,56	42,4±4,63	47,8±5,57
TP, msek ²	832,2±124,93*	1342,8±217,09	841,4±149,93	1288,0±163,52 #
LF, msek ²	315,2±52,38*	550,9±72,44#	313,6±66,71	540,7±87,57#
HF, msek ²	151,4±41,19	247,0±69,53#	138,3±38,42	187,1±39,80
LF/HF, c.u.	3,0±0,54	4,0±0,72	2,8±0,53	4,0±0,52
ULD anti-eNOS-gruppe (M±SD)				
SDNN, msek	67,4±7,73	78,6±6,14	65,8±8,68	69,0±5,23
RMSSD, msek	53,0±8,86	58,4±7,68	59,6±12,45	52,2±5,30
TP, msek ²	1307,8±324,24	1841,1±359,79 #	1232,3±292,51	1275,4±172,47
LF, msek ²	576,5±167,07	849,9±194,2#	527,2±167,07	562,1±89,38
HF, msek ²	313,3±139,90	285,3±65,92	218,9±74,78	216,3±63,72
LF/HF, c.u.	3,6±0,87	3,9±0,82	3,7±1,14	3,8±0,58
Placebogruppe (M±SD)				
SDNN, msek	64,6±6,10	75,7±6,42	61,1±6,72	70,8±6,79

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-testen	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-testen
RMSSD, msek	50,9±7,74	53,1±6,62	44,6±6,63	44,3±5,31
TP, msek ²	1062,2±150,02	1917,8±318,96 #	898,8±169,62	1418,5±227,59 #
LF, msek ²	440,6±77,30	832,4±181,15	334,8±75,94	611,4±113,64#
HF, msek ²	253,9±59,95	266,7±61,94	166,0±48,14	174,1±44,96
LF/HF, c.u.	3,4±0,72	5,0±1,33	3,4±0,93	4,8±0,83

Note: * den signifikante forskjellen ved sammenlikning med placebo, $p \leq 0,05$;

den signifikante forskjellen ved sammenlikning av grunnlinjeparametere, $p \leq 0,05$.

- Analysen av HRC i overgangstilstandene viste at endagsinntak av ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningen økte reaksjonstiden ($13,9 \pm 1,14$; $p \leq 0,05$) og stabiliseringstiden ($24,2 \pm 1,28$; $p \leq 0,05$) sammenliknet med ULD anti-S100 og placebo. De samme faktorene overskred verdien av placebogruppen og etter den kinetiske effekten som viste den positive effekten på det kombinerte medikamentet på reaktiviteten til ANS-en (økt toleranse overfor forandringer i kroppsposisjon). Den minste forskjellen mellom den maksimale og minimale hjerterefrekvensen i pustetesten bekreftet en bedre balanse mellom de to divisjonene av ANS etter en endagssammensetning av ULD anti-S100 + anti-eNOS ($25,1 \pm 2,66$ slag/min., $p \leq 0,05$). Ved slutten av uken med serierapi ble stabiliseringseffekten på balansen av ANS etter CCEAC-testen (med ortostatisk test og pustetest) også oppdaget i gruppen som mottok ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningen (tabell 10 og 11).

Tabell 10.

HRV-parameterne hos deltakere i studien ved ortostatisk test før og etter kinetisk virkning

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
ULD anti-S100 + anti-eNOS (M±SD) gruppe				
Øvelsesreaksjon, c.u.	1,30±0,06	1,40±0,04	1,30±0,06	1,40±0,06
Reaksjonstid, sek	13,9±1,14*×	12,7±1,24*	11,8±0,57	11,7±1,09

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
Stabiliseringstid, sek	24,2±1,28*×	21,9±1,44*	20,6±0,74	22,4±1,44*×
ULD anti-S100 (M±SD) gruppe				
Øvelsesreaksjon, c.u.	1,40±0,04	1,30±0,04	1,30±0,04	1,30±0,05
Reaksjonstid, sek	7,60±1,05	10,6±1,55	9,7±1,21	10,0±1,73
Stabiliseringstid, sek	15,1±1,16*	18,3±1,43	18,0±1,18	18,0±1,80
ULD anti-eNOS (M±SD)-gruppe				
Øvelsesreaksjon, c.u.	1,30±0,04	1,30±0,04	1,50 ± 0,12	1,30±0,04
Reaksjonstid, sek	8,20±0,94	9,10±1,12	9,2 ± 0,77	8,3±0,70
Stabiliseringstid, sek	16,5±1,02	17,1±1,33	19,0 ± 2,04	16,7±0,98
Placebogruppe (M±SD)				
Øvelsesreaksjon, c.u.	1,30±0,04	1,30±0,04	1,40 ± 0,06	1,30±0,06
Reaksjonstid, sek	9,5±1,28	8,1±0,90	10,4 ± 1,58	8,8±1,09
Stabiliseringstid, sek	18,3±0,94	16,8±1,09	18,0 ± 1,37	16,5±1,11

Noter: * den signifikante forskjellen sammenliknet med placebo, $p \leq 0,05$;

× den signifikante forskjellen ved sammenlikning med ULD anti-S100, $p \leq 0,05$.

Tabell 11.

HRV-parameterne til deltakere i studien ved pustetest før og etter kinetisk virkning

5

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
ULD anti-S100 + anti-eNOS (M±SD)-gruppe				
Korrelasjon maks HR/ min. HR, c.u.	1,5 ± 0,05*	1,5 ± 0,06	1,5 ± 0,05	1,5 ± 0,05
Differanse maks HR – min. HR, slag/min.	25,1 ± 2,66*	26,5 ± 2,77	26,5 ± 2,37	24,9 ± 2,24*
ULD anti-S100 (M±SD)-gruppe				
Korrelasjon maks HR/ min. HR, c.u.	1,5±0,06	1,6±0,05	1,5±0,04	1,6±0,06
Differanse maks HR – min. HR, slag/min.	27,7±2,68	27,2±2,40	25,7±2,24	26,9±2,67
ULD anti-eNOS (M±SD)-gruppe				
Korrelasjon maks HR/ min. HR, c.u.	1,5±0,05	1,5±0,04	1,5±0,06	1,6±0,05
Differanse maks HR – min. HR, slag/min.	26,7±2,44	26,2±2,04	27,7±2,47	27,3±2,12
Placebogruppe (M±SD)				
Korrelasjon maks HR/ min. HR, c.u.	1,6±0,07	1,6±0,06	1,5±0,05	1,6±0,05
Differanse maks HR – min. HR, slag/min.	31,2±3,06	28,2±2,50	27,7±2,37	29,2±2,44

Note: * signifikant forskjell ved sammenlikning med placebo, $p \leq 0,05$

Resultatene av selvvrdering av funksjonell tilstand (trivsel, aktivitet, humør) av individene som ble utført av deltakerne i studien etter stimuleringen av sjøsyke (CCEAC-tester) i starten og slutten av behandlingen viste at individene i alle gruppene hadde 'gjennomsnittlige' verdier for hver av parameterne (tabell 12). På bakgrunn av medikamentinntaket var således CCEAC-toleransen tilfredsstillende. De høyeste vekstratene sammenliknet med data fra placebogruppen ved slutten av dag 7 med inntak (mer enn 10 %) ble observert i gruppen med ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetningen.

Tabell 12.

Dynamikken av parametere ved selvvrdering av funksjonell tilstand (velvære-aktivitet-humør) av studiedeltakerne

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)	Besøk 2 (serieinntak)
ULD anti-S100 + anti-eNOS (M±SE)-gruppe		
Velvære	4,3±0,26	4,6±0,27
Aktivitet	4,2±0,20	4,2±0,22
Stemning	5,0±0,16	5,2±0,13
ULD anti-S100 (M±SE)-gruppe		
Velvære	3,7±0,21	4,3±0,22
Aktivitet	3,6±0,17	4,0±0,19
Stemning	4,5±0,16	4,9±0,19
ULD anti-eNOS (M±SE)-gruppe		
Velvære	3,9±0,25	4,1±0,26
Aktivitet	3,8±0,25	3,9±0,23
Stemning	4,4±0,19	4,6±0,19
Placebogruppe (M±SE)		
Velvære	4,0±0,24	4,0±0,24
Aktivitet	3,8±0,20	3,7±0,26
Stemning	4,3±0,20	4,7±0,24

Sikkerhetsanalysen inkluderte data fra alle individene som deltok i studien. Under observasjonsperioden ble det observert god toleranse blant de studerte deltakere. Ingen skadelige hendelser forbundet med medikamentadministrering ble identifisert. Alle individene i studerte grupper fullførte behandlingen i overensstemmelse med reglene etablert i studieprotokollen, og ingen personer falt fra tidlig.

Ifølge resultatene av fysisk undersøkelse deriblant indikatorer for hjertefrekvens, systolisk og diastolisk blodtrykk og ifølge Harvard-trinntestdataene ble det ikke registrert noen uformaliteter under studien (tabell 13). De identifiserte

forandringene var ikke utenfor normalområdet. I dette tilfellet rapporterte alle individene subjektivt tilfredsstillende velvære.

Tabell 13.

5

Dynamikken ved fysiske parametere og øvelsestoleranse av studerte deltakere før og etter kinetisk virkning

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
ULD anti-S100 + anti-eNOS (M±SE)-gruppe				
HR (slag/min.)	74,6±3,36	68,4±3,67	74,1±3,10	67,7±2,62
Systolisk blodtrykk (mmhg.)	123,4±2,83	125,9±4,08	121,8±2,65	128,3±4,25
Diastolisk blodtrykk (mmhg.)	74,0±3,09	79,3±2,62	76,2±2,43	80,3±3,30
Trinntest-indeks	—	53,6±2,60	—	52,3±2,09
ULD anti-S100 (M±SE)-gruppe				
HR (slag/min.)	73,5±2,57	69,7±2,78	72,1±2,84	67,7±2,39
Systolisk blodtrykk (mmhg.)	127,5±2,55	133,5±4,77	127,1±2,55	129,9±5,06
Diastolisk blodtrykk (mmhg.)	75,5±2,65	82,6±3,31	74,9±2,41	82,3±3,19
Trinntest-indeks	—	50,6±1,71	—	53,0±1,63
ULD anti-eNOS (M±SE)-gruppe				
HR (slag/min.)	76,5±2,59	67,3±1,98	77,3±2,02	70,1±3,23
Systolisk blodtrykk (mmhg.)	127,3±3,14	131,5±5,16	123,5±3,06	129,3±4,13
Diastolisk blodtrykk	75,2±2,24	80,3±2,66	73,9±2,83	81,0±3,22

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
(mmhg.)				
Trinntest-indeks	–	51,8±2,12	–	51,2±2,21
Placebogruppe (M±SE)				
HR (slag/min.)	74,5±2,78	68,9±3,46	73,9±3,23	72,3±3,58
Systolisk blodtrykk (mmhg.)	125,3±3,30	133,3±4,73	124,3±2,83	126,9±3,95
Diastolisk blodtrykk (mmhg.)	76,2±2,15	81,7±2,83	75,4±1,86	79,7±3,03
Trinn-testindeks	–	50,0±2,03	–	50,1±1,99

I tillegg til de hemodynamiske parameterne for evaluering av sikkerheten av de studerte medikamentene og dets mulige negative innvirkning på de sentrale nervefunksjonene ble de følgende fysiologiske parameterne undersøkt hos individene: (RMO (reaksjon på bevegelig objekt), SMRT (enkel motorreaksjonstid), RA (grad av oppmerksomhet), oppmerksomhetsspennvidde (AS) og oppmerksomhetsstabilitetsfaktor (ASF)). I tillegg ble Stanges test utført for å vurdere toleranse på hypoksi.

Ifølge de mottatte resultatene (tabell 9) hadde verken endagsinntak eller serieinntak noen signifikant virkning på de vurderte parameterne. Indekser på sensorisk motorkoordinasjon (SMRT, RMO) avvek ikke fra resultatene fra placebogruppen før og etter CCEAC-testen ved begge besøk. Studiedata av slike kompliserte funksjoner som volum og stabilitet ved oppmerksomhet viste at de studerte medikamentene, både før og etter CCEAC-testen, ikke forandret graden av konsentrasjon og skift i oppmerksomhet var ikke forskjellig fra placebogruppen.

Analysen av standard øvelsestester med holdning av pusten viste en tendens mot økning i toleransen på hypoksi hos individene (tabell 14). Ved å holde puten økte varigheten av Stanges test etter inntak av alle studerte medikamenter. Kun inntak av ULD anti-S100 + anti-eNOS kombinasjonssammensetningen viste imidlertid signifikant lenger tid i å holde posten etter den kinetiske effekten ($68,1 \pm 18,8$ sek ved grunnlinje og $91,7 \pm 27,4$ sek etter CCEAC-testen; $p < 0,05$). Økningen i toleranse for hypoksi ble også konstatert når Denchs-testen (Stanges test) (holdning av pust ved ekspirasjon, $P > 0,05$) ble anvendt.

Tabell 14.

**Dynamikken ved parametere på psyko-fysiologisk tilstand av studie av deltakere
før og etter kinetisk virkning**

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
ULD anti-S100 + anti-eNOS (M±SE)-gruppe				
SMRT	257,5±8,67	268,9±10,18	269,6±9,75	279,9±12,24
RMO, c.u.	50,1±3,92	49,5±4,50	47,3±4,86	47,0±3,54
RMO, % av måltreff	3,0±0,95	4,5±1,15	5,3±1,58	4,0±1,11
AS, sek	5,2±0,34	5,2±0,35	5,2±0,41	5,1±0,40
Grad av oppmerksomhet, sek	41,7±2,36	39,9±2,38	38,1±2,17	37,5±2,04
ASF	17,4±1,66	17,2±1,51	18,0±1,71	18,8±1,72
Stanges test	68,1±4,85	91,7±7,07*	71,8±6,02	85,5±9,36
Genchs test	47,1±4,03	50,1±3,94	46,7±3,28	48,1±4,52
ULD anti-S100 (M±SE)-gruppe				
SMRT	258,9±9,95	282,4±13,56	268,4±11,37	279,1±9,20
RMO, c.u.	58,1±6,40	57,5±6,34	55,1±5,06	53,8±5,02
RMO, % av måltreff	3,7±1,50	2,0±0,82	2,3±0,83	5,0±1,69
AS, sek	6,0±0,40	6,4±0,52	6,2±0,42	6,0±0,41
Grad av oppmerksomhet, sek	42,6±2,68	42,1±2,27	42,7±2,30	41,9±2,52
ASF	14,5±1,16	14,9±1,26	15,3±1,13	15,4±1,18
Stanges test	59,0±4,09	72,6±6,19	64,5±4,93	75,9±5,67
Genchs test	47,1±4,48	49,4±4,69	48,3±4,30	48,8±4,14
ULD anti-eNOS (M±SE)-gruppe				
SMRT	257,7±8,49	279,4±14,23	266,7±13,19	275,5±11,44
RMO, c.u.	48,3±3,67	51,9±4,39	52,5±4,79	49,6±4,22
RMO, % av måltreff	2,3±0,83	2,0±0,82	3,3±1,26	5,7±1,68
AS, sek	5,9±0,25	6,0±0,34	5,5±0,24	5,9±0,33

Parameter	Besøk 1 (endagsinntak)		Besøk 2 (serieinntak)	
	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test	Etter medikament-inntak	Etter CCEAC-test
Grad av oppmerksomhet, sek	41,9±2,10	43,8±2,39	41,3±2,00	42,5±2,22
ASF	13,7±1,34	14,8±1,31	15,6±1,24	14,1±1,40
Stanges test	62,5±5,49	69,5±5,09	56,7±3,34	73,1±7,98
Genchs test	43,1±3,51	45,7±3,15	43,4±3,77	45,8±4,03
Placebogruppe (M±SE)				
SMRT	267,6±7,64	290,1±11,33	281,1±9,78	263,3±6,85
RMO, c.u.	60,7±8,31	54,1±5,57	51,1±3,69	52,6±5,38
RMO, % av måltreff	3,7±1,03	3,7±1,24	3,3±0,93	4,3±1,61
AS, sek	6,1±0,71	5,7±0,36	5,5±0,32	5,9±0,71
Grad av oppmerksomhet, sek	41,9±2,09	42,4±2,81	41,3±2,18	39,6±2,26
ASF	14,5±1,64	14,5±1,79	15,3±1,55	15,9±1,58
Stanges test	63,7±4,71	67,9±6,90	64,8±5,94	83,0±12,24
Genchs test	44,7±2,52	47,1±3,30	43,7±2,71	47,8±3,78

Studien, ved anvendelse av en eksperimentell sjøsyke viste effektiviteten til ULD anti-S100 + anti-eNOS kombinasjonssammensetningen og monokomponentpreparat ULD-S100. De studerte medikamentene økte stabiliteten til individene for kinetisk effekt etter stimulering av de kliniske og fysiologiske virkningene av sjøsyke som bidro til flere lettere kliniske prosesser ved sjøsyke og tidligere restitusjon hos individene etter opphør av behandling. I tillegg ble det vist at anti-sjøsykevirkningen av kombinasjonssammensetningen (ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetning) økte effektiviteten av individuelle komponenter. Effektiviteten til ULD anti-S100 + anti-eNOS kombinasjonssammensetningen i kontrollen av de vestibular-autonome og sensoriske reaksjonene i kroppen på eksperimentell sjøsyke øker ved serieinntak. Det må angis at ULD anti-eNOS i form av monopreparat ikke har en beskyttende effekt mot sjøsyke, men kombinert med ULD anti-S100 øker signifikant anti-sjøsyke effekten av denne, som bekreftes ved endagsinntak og serieinntak av medikamentet. Den beste måten å justere de transiente prosessene som influerer på reaktiviteten til de parasympatiske og sympatiske delene av ANS så vel som adaptive evnene ved ANS i en tilsand av sjøsyke (for å øke toleransen for plutselige endringer i en kroppsposisjon) ble

observert med ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningen som er en viktig komponent ved anti-sjøsykeegenskapene til medikamentet. ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningen og monokomponentpreparat ULD anti-S100 ved anvendelse av disse som anti-sjøsykepreparat inkludert ved utførelse av operatorfunksjoner er sikre og påvirker ingen skadelige innvirkninger på de fysiske og psyko-fysiologiske parameterne.

ULD anti-S100 + anti-eNOS kombinasjonssammensetningen og ULD anti-S100 kan anbefales for profylakse og lindring av kinesi ved sjøsyke (deriblant sjø, luft og bilsyke) hos personer med lav og moderat grad av stabilitet. Kombinasjonssammensetningen har høy sikkerhet og ingen bivirkninger på profesjonell aktivitetskvalitet.

Eksempel 9.

For å studere egenskapene til den farmasøytiske kombinasjonssammensetningen ifølge foreliggende søknad for behandling av psykoorganisk syndrom ble tabletter med vekt på 300 mg benyttet. Tablettene ble impregnert med farmasøytisk sammensetning inneholdende vann-alkoholoppløsninger (6 mg/tab.) av aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kanin-hjerne-spesifikke protein-antistoffer S-100 (anti-S100) og mot endotelial NO-syntase (anti-eNOS) i ultra-lave doser (ULD) oppnådd ved superfortynning av initiell oppløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, av ekvivalent blanding av centesimale, homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 ("ULD anti-S100 + anti-eNOS").

Pasienter i kontrollgruppen mottok 300 mg tabletter impregnert med farmasøytisk sammensetning inneholdende vann-alkoholløsninger (6 mg/tablett) av aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kanin hjerne-spesifikke proteinantistoffer S-100 (anti-S100) i ultra-lave doser (ULD) oppnådd ved superfortynning av initiell oppløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger.

Studien omfattet pasienter diagnostisert med psykoorganisk syndrom med posttraumatisk opprinnelse. Psykoorganisk syndrom kjennetegnes ved følgende triade av tegn: svak hukommelse, intelligensloop, affektinkontinens (Walther Buels triade).

Studien var en open-label randomisert komparativ parallell gruppe med kliniske forsøk med hensyn til virkning og sikkerhet ved terapien av pasienter med psykoorganisk syndrom med posttraumatisk opprinnelse (den første gruppen av pasienter tok ULD anti-S100 preparatet, den andre gruppen pasienter tok ULD anti-S100+anti-eNOS preparatet).

Studien inkluderte 6 pasienter i alderen fra 35 til 90 år (gjennomsnittsalder $70,83 \pm 21,95$) diagnostisert med psykoorganisk syndrom.

Pasienter ble sjekket for om de oppfylte følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Inklusjonskriterier:

1. Pasienter diagnostisert med posttraumatisk encefalopati med psykoorganisk syndrom eller med encefalopati av kompleks etiologi (vaskulær, posttraumatisk) med psykoorganisk syndrom, bekreftet av medisinsk historie, nevrologiske undersøkelser og medisinske registre.
2. Pasient uten forandring i ledsagende terapi innen minst én måned før besøk 1.
3. Ingen behov for forandring i ledsagende terapi i løpet av hele observasjonsperioden.
4. Ingen behov for forskrivelse av immunmodulerende medikamenter i løpet av de neste 6 månedene.
5. Pasienter med et tilfredsstillende utdanningsnivå for adekvat å kommunisere med forskeren og studiekoordinatoren.
6. Pasienter vurdert av forskeren som pålitelig og klar til å utføre alle planlagte, kliniske besøk, tester og prosedyrer angitt i protokollen.
7. Pasienter som har en gyldig hjemmeadresse.

Eksklusjonskriterier:

1. Enhver hjerneoperasjon i medisinsk historie.
2. Akutt hjerteinfarkt.
3. Hemorragisk hjerneslag.
4. Pyskosediagnose, bipolar forstyrrelse eller schizoaffektiv forstyrrelse i medisinsk historie.
5. Stor depressiv lidelse i henhold til kriteriene for depresjonsmodul i internasjonalt nevropsykiatrisk mini-intervju (MINI).
6. Faktorer/forhold av medisinsk eller annen karakter som etter forskerens oppfatning kan påvirke testresultatene til pasientene i studien.
7. Svar "2A", "2B", "2C" eller "3" i avsnittet "I" i Beck Depression questionnaire (aktive suicidale tanker med en viss hensikt å handle, uten en bestemt plan eller aktive selvmordstanker med en bestemt plan og hensikt).
8. Autoimmun sykdom i medisinsk historie.
9. Akutt skade på lever eller alvorlig cirrhose (klasse C ved Child-Pugh).
10. Ikke-korrigert forstyrrelse i skjoldbruskkjertelfunksjon.
11. Dekompensert partiell hypertensjon i medisinsk historie.
12. Alvorlig eller dekompensert kardiovaskulær sykdom, leversykdom, nyresykdom, metabolsk, respiratorisk eller hematologisk sykdom, symptomatisk perifer vaskulær sykdom eller en annen medisinsk eller psykiatrisk tilstand som

etter forskerens oppfatning kan påvirke pasientens deltakelse i studien eller føre til forlenget sykdomsinnleggelse eller re-innleggelse under studien.

13. Sykdommer og tilstander som etter granskerens oppfatning kan hindre pasienten fra deltakelse i studien.

14. Inntak av medikament inneholdende ULD anti-eNOS eller medikament inneholdende ULD anti-S100 før inkludering i studien.

15. Inntak av antidepressiva av noen gruppe deriblant plante- og homøopatiske preparater.

16. Inntak av anksiolytika av noen gruppe deriblant plante- og homøopatiske preparater.

17. Inntak av immunomodulatorer deriblant plante og homøopatiske preparater.

18. Behandling med systemiske steroider i løpet av 1 måned før besøk 0.

19. Deltakelse i studien av medikamentet inneholdende ULD anti-eNOS eller medikamentet inneholdende ULD anti-S100 dersom pasientene tok minst én dose av preparatet.

20. Deltakelse i andre kliniske studier i løpet av 1 måned før inkludering i denne studien.

21. Graviditet, amming, umulig å anvende egnet prevensjonsmiddel under studieperioden og i løpet av 1 måned etter siste inntak av undersøkt medikament.

22. Tilstedeværelse av allergi/intoleranse for noen av komponentene i medikamentene inkludert laktoseintoleranse.

23. Pasienter som tar narkotiske midler og nevroleptika, alkoholavhengighet, psykiatiske sykdommer hos pasienter.

24. Pasienter som er del av staben ved senteret som direkte er relatert til den utførte studien og/eller er familiemedlemmer ved staben ved forskningssenteret som er direkte forbundet med den pågående studien. Med «familiemedlemmer» menes mann (hustru), foreldre, barn, brødre (søstre).

25. Deltakelse i en rettsak eller mulig mottaker av kompensasjon eller deltaker i den juridiske prosessen på vegne av en forsker.

Etter bestemmelsen av om en pasient tilfredsstillte inkluderings- og ekskluderingskriteriene ble pasientene randomisert i to undersøkelsesgrupper: en gruppe med pasienter som mottok ULD anti-S100 (3 pasienter, kvinner – 33,33 %, menn – 66,66 %, gjennomsnittsalder – $71,33 \pm 16,25$ år), en gruppe av pasienter som mottok ULD anti-S100 + anti-eNOS (3 pasienter, kvinner – 66,66 %, menn – 33,33 %, gjennomsnittsalder – $70,33 \pm 30,66$ år).

Under studien ble det utført fem besøk. Behandlingsfasen varte fra besøk 1 til besøk 4 i 84 ± 5 dager i gjennomsnitt. Besøk 4 (dag 84 ± 5) var det første sluttpunktet i

studien etterfulgt av en oppfølgingsobservasjon. Oppfølgingsfasen varte fra besøk 4 til besøk 5 (dag 168 ± 5 i gjennomsnitt).

I sikkerhetsanalysen av dataene ble alle pasientene som deltok i studien ($n = 6$) inkludert. Under studien ble god toleranse for medikamentet registrert. Ingen skadelige hendelser ble registrert. Alle pasienter i studiegruppene fullførte behandlingen ifølge protokollen; ingen tidlig avslutning.

Virkningen av ULD anti-S100 + anti-eNOS-preparatet på de hovedsakelige, kliniske tegnene på symptomer på psykoorganisk syndrom (NPI nevropsykiatrisk evalueringsguide, intensitetsdel), på intensiteten av vedvarende lidelse hos personen som ledsager pasienten (NPI nevropsykiatrisk evalueringsguide, lidelsesdel) så vel som pasientens kognitive funksjoner (The Mini Mental State Examination, MMSE) ble vurdert. En forbedring ble funnet i nøkkelsymptomene på psykoorganisk syndrom, slik som statistisk signifikant reduksjon i intensitetsdelen av NPI nevropsykiatrisk evalueringsguide (fra $91,0 \pm 15,13$ til $69,0 \pm 6,24$, $p < 0,05$), reduksjon i lidelsesdelscore i NPI nevropsykiatrisk evalueringsrunde (fra $44,33 \pm 17,78$ til $36,33 \pm 3,21$, $p < 0,05$) ved besøk 4 (tabell 15).

I gruppen av pasienter som mottok ULD anti-S100 alene ble ingen klinisk forbedring registrert.

Med hensyn til dette ble en forskjell mellom gruppene av pasienter i den totale summen av intensitetsdelen av NPI nevropsykiatrisk evalueringsguide på slutten av terapien statistisk signifikant ved $p < 0,05$.

Tabell 15.

	NPI (intensitet)	NPI (lidelse)	ADS-ADL	MMSE
ULD anti-S100+anti-eNOS før behandling	91,0+15,13	44,33+17,78	42,66+4,93	22,33+3,21
ULD anti-S100+anti-eNOS etter behandling	69,0+6,244*#	36,33+3,21*	52,0+5,57	22,66+2,08
ULD anti-S100 før behandling	114,0+25,53	45,66+14,47	33,0+13,89	22,33+4,16
ULD anti-S100 etter behandling	99,66+18,0	49,0+17,05	31,66+10,69	23,0+4,36

* - p fra grunnlinje $< 0,05$; # - p fra kontroll $< 0,05$

I den utførte kliniske studien ble det således vist en positiv virkning av kombinert farmasøytisk ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetning på kliniske

hovedtegn og symptomer på psykoorganisk syndrom og tendens til å virke på kognitive funksjoner med psykoorganisk syndrom. I tillegg ble god medikamenttoleranse bekreftet. Ingen medikamentrelaterte skadelige hendelser ble registrert.

5 **Eksempel 10.**

For å studere egenskapene til det farmasøytiske sammensetningspreparatet ifølge foreliggende søknad for behandling av Alzheimers sykdom ble tabletter med vekt på 300 mg anvendt. Tablettene ble impregnert med farmasøytisk sammensetning inneholdende vann-alkoholløsninger (6 mg/tablett) med aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kaninhjerne-spesifikke proteinantistoffer S-100 (anti-S100) og mot endotelial NO-syntase (anti-eNOS) i ultra-lave doser (ULD) oppnådd ved superfortynning av initiell oppløsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger med ekvivalent blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (forhold: 1:1) ("ULD anti-S100 + anti-eNOS").

Kontrollpasientgruppen mottok 300 mg tabletter impregnert med farmasøytisk sammensetning inneholdende vann-alkoholløsninger (3 mg/tablett) av aktiverte-potenserte former av polyklonale affinitetsrensede kanin-hjerne-spesifikke proteinantistoffer S-100 (anti-S100) i ultra-lave doser (ULD) oppnådd ved superfortynning av initiell løsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, av ekvivalent blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200.

Studien inkluderte pasienter diagnostisert med Alzheimers sykdom. Alzheimers sykdom er karakterisert ved demens (ervert demens, stabil nedsatt kognitiv aktivitet med et visst tap av tidligere ervert kunnskap og praktiske ferdigheter, problemer eller problemer med å innta ny kunnskap).

Studien var en open-label, randomisert komparativ studie av effektivitet og sikkerhet av behandlingen i to parallelle grupper (preparater av ULD anti-S100 og ULD anti-S100+anti-eNOS) ved behandling av pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom.

Studien inkluderte 6 pasienter i alderen 55-64 år (gjennomsnittsalder $59,0 \pm 3,58$) diagnostisert med mild til moderat Alzheimers sykdom.

Det ble sjekket hvorvidt pasientene oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriteriene:

Inklusjonskriteriene var som følger:

1. Pasienter med mild til moderat Alzheimers sykdom, bekreftet ved medisinsk historie, nevrologiske undersøkelser og medisinske registre.
2. Pasient uten forandring i ledsagende terapi i løpet av minimum én måned før besøk 1.

3. Ikke behov for forandring i ledsagende terapi i løpet av hele observasjonsperioden.
4. Ikke behov for forskrivelse av immunmodulerende medikamenter i løpet av de neste 6 månedene.
5. Pasienter med et tilfredsstillende utdanningsnivå til adekvat å kommunisere med forskeren og studiekoordinatoren.
6. Pasienter vurdert av forskeren som pålitelig og klar til å utføre alle planlagte, kliniske besøk, tester og prosedyrer angitt i protokollen.
7. Pasienter som har en gyldig hjemmeadresse.

10

Eksklusjonskriteriene er som følger:

1. Enhver hjerneoperasjon i medisinsk historie.
2. Akutt hjerteinfarkt.
3. Hemorragisk hjerneslag.
- 15 4. Psykodiagnose, bipolar forstyrrelse eller schizoaffektiv forstyrrelse i medisinsk historie.
5. Stor depressiv lidelse i henhold til kriteriene for depresjonsmodul i internasjonale, nevropsykiatriske mini-intervju (MINI).
6. Faktorer/forhold av medisinsk eller annen karakter som etter forskerens oppfatning kan påvirke testresultatene til pasientene i studien.
- 20 7. Svar "2A", "2B", "2C" eller "3" i avsnittet "I" i Beck Depression questionnaire (aktive suicidale tanker med en viss hensikt å handle, uten en bestemt plan eller aktive selvmordstanker med en bestemt plan og hensikt).
8. Autoimmun sykdom i medisinsk historie.
- 25 9. Akutt skade på lever eller alvorlig cirrhose (klasse C ved Child-Pugh).
10. Ikke-korrigert forstyrrelse i skjoldbruskkjertelfunksjon.
11. Dekompensert arteriell hypertensjon i medisinsk historie.
12. Alvorlig eller dekompenst kardiovaskulær sykdom, leversykdom, nyresykdom, metabolsk, respiratorisk eller hematologisk sykdom, symptomatisk perifer vaskulær sykdom eller en annen medisinsk eller psykiatrisk tilstand som etter forskerens oppfatning kan påvirke pasientens deltakelse i studien eller føre til forlenget sykdomsinnleggelse eller re-innleggelse under studien.
- 30 13. Sykdommer og tilstander som etter granskerens oppfatning kan hindre pasienten fra deltakelse i studien.
- 35 14. Inntak av medikament inneholdende ULD anti-eNOS eller medikament inneholdende ULD anti-S100 før inkludering i studien.
15. Inntak av antidepressiva av noen gruppe deriblant plante- og homøopatiske preparater.

16. Inntak av anksiolytika av noen gruppe deriblant plante- og homøopatiske preparater.
17. Inntak av immunomodulatorer deriblant plante og homøopatiske preparater.
18. Behandling med systemiske steroider i løpet av 1 måned før besøk 0.
- 5 19. Deltakelse i studien av medikamentet inneholdende ULD anti-eNOS eller medikamentet inneholdende ULD anti-S100 dersom pasientene tok minst én dose av preparatet.
20. Deltakelse i andre kliniske studier i løpet av 1 måned før inkludering i denne studien.
- 10 21. Graviditet, amming, umulig å anvende egnet prevensjonsmiddel under studieperioden og i løpet av 1 måned etter siste inntak av undersøkt medikament.
22. Tilstedeværelse av allergi/intoleranse for noen av komponentene i medikamentene inkludert laktoseintoleranse.
- 15 23. Pasienter som tar narkotiske midler og nevroleptika, alkoholavhengighet, psykiatiske sykdommer hos pasienter.
24. Pasienter er del av staben ved senteret som direkte er relatert til den utførte studien og/eller er familiemedlemmer av staben ved forskningssenteret som er direkte forbundet med den pågående studien. Med «familiemedlemmer» menes 20 mann (hustru), foreldre, barn, brødre (søstre).
25. Deltakelse i en rettsak eller mulig mottaker av kompensasjon eller deltaker i den juridiske prosessen på vegne av en forsker.

Etter bestemmelsen av om pasienten tilfredsstilte inklusjons- og eksklusjonskriteriene for pasientene ble de randomisert i to studiegrupper: en pasientgruppe 25 mottok ULD anti-S100 (3 pasienter, kvinner – 100 %, menn – 0 %, gjennomsnittsalder – $59,0 \pm 3,6$ år), en gruppe av pasientene mottok ULD anti-S100 + anti-eNOS (3 pasienter, kvinner – 66,66 % menn – 33,33 %, gjennomsnittsalder – $59,0 \pm 4,36$ år).

Under denne studien ble fem besøk utført. Behandlingsfasen varte fra besøk 1 til besøk 4 i 84 ± 5 dager i gjennomsnitt. Besøk 4 (dag 84 ± 5) var det første slutt- 30 punktet i studien etterfulgt av en oppfølgingsobservasjon. Oppfølgingsfasen varte fra besøk 4 til besøk 5 (dag 168 ± 5 i gjennomsnitt).

I sikkerhetsanalysen av dataene ble alle pasientene som deltok i studien ($n = 6$) inkludert. Under studien ble det registrert en god toleranse for medikamentet. Ingen skadelige hendelser ble registrert. Alle pasientene i de studerte gruppene fullførte 35 behandlingen ifølge protokollen; det var ingen som avsluttet tidlig.

Virkningen av ULD anti-S100 + anti-eNOS-preparat på de vanlige, kliniske tegnene og symptomer på Alzheimers sykdom (NPI nevropsykiatrisk evalueringsguide, intensitetsdel) på intensiteten av ledsagende lidelse hos personen som var sammen med

pasienten (NPI nevropsykiatrisk evalueringsskema, lidelseskart) så vel som pasientens kognitive funksjoner (The Mini Mental State Examination, MMSE) ble vurdert. En forbedring ble funnet med hensyn til nøkkelsymptomene på Alzheimers sykdom, slik som statistisk signifikant reduksjon i intensitetsdelen av NPI nevropsykiatrisk evalueringsskema (fra $24,33 \pm 4,73$ til $12,0 \pm 3,46$, $p < 0,05$) ved besøk 4 (tabell 16).

En tendens til reduksjon av lidelse hos personen som fremstår som pasient ble også funnet så vel som reduksjon i aktivitet hos pasientens daglige liv ved slutten av terapien (imidlertid, uten statistisk signifikant differanse, mulig som følge av det lille antallet pasienter inkludert i studien).

Dessuten ble en tendens til forbedrede kognitive funksjoner funnet, bekreftet ved økning i MMSE-scoring fra $23,66 \pm 3,21$ til $26,66 \pm 1,53$ punkter, imidlertid nådde ikke differansen statistisk signifikante verdier ved slutten av behandlingen, som også kan skyldes den lille prøvestørrelsen.

De samme sluttpunktene i gruppen av pasienter som mottok ULD anti-S100, viste ingen trend til forbedring, bortsett fra en statistisk usignifikant forbedring i MMSE-scoring fra $22,66 \pm 0,58$ til $23,33 \pm 0,58$ punkter.

Således var en forskjell mellom pasientgruppene i den totale MMSE-scoringen ved slutten av behandlingen statistisk signifikant ved $p < 0,05$.

Tabell 16.

	NPI (intensitet)	NPI (lidelse)	ADCS-ADL	MMSE
ULD anti-S100+anti-eNOS før behandling	$24,33 \pm 4,73$	$9,66 \pm 1,53$	$71,0 \pm 6,56$	$23,66 \pm 3,21$
ULD anti-S100+anti-eNOS etter behandling	$12,0 \pm 3,46$ *	$5,0 \pm 3,61$	$74,33 \pm 2,51$	$26,66 \pm 1,53$ #
ULD anti-S100 før behandling	$35,66 \pm 5,50$	$22,33 \pm 5,50$	$61,66 \pm 5,13$	$22,66 \pm 0,58$
ULD anti-S100 etter behandling	$38,33 \pm 8,5$	$23,0 \pm 5,0$	$61,33 \pm 5,86$	$23,33 \pm 0,58$

* - p fra grunnlinje $< 0,05$; # - p fra kontroll $< 0,05$

I den utførte, kliniske studien var det således en positiv effekt av kombinert farmasøytiske sammensetning ULD anti-S100 + anti-eNOS på hovedkliniske tegn og symptomer på Alzheimers sykdom og tendens til å virke på kognitive funksjoner med

Alzheimers sykdom. I tillegg ble god medikamenttoleranse bekreftet. Ingen medikamentrelaterte skadelige hendelser ble registrert.

Eksempel 11.

Gruppe 1 – den aktive medikamentgruppen fikk 300 mg tabletter impregnert med en vandig-alkoholløsning (6 mg/tab.) med aktivert-potensert form av polyklonale kaninantistoffer mot hjernespesifikk S-100 protein (anti-S-100) og mot endotelial NO-syntase (anti-eNOS) i ultra-lav dose (ULD anti-S-100 + ULD anti-eNOS), renset på antigen, oppnådd ved superforytning av initiell løsning (med konsentrasjon på 2,5 mg/ml) i 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, ekvivalent til blanding av centesimale homøopatiske fortyninger C12, C30, C200;

Gruppe 2 – sammenlikningsgruppen fikk 300 mg tabletter impregnert med en vandig-alkoholløsning (3 mg/tab.) av aktiverte-potenserte former av polyklonale kaninantistoffer mot hjerne-spesifikt S-100 protein renset på antigen i ultra-lav dose (ULD anti-S100) oppnådd ved superforytning av initiell løsning i 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} ganger, med ekvivalente blandinger av homøopatiske fortyninger C12, C30, C50.

Gruppe 3 – kontrollgruppen (placebo) fikk 30 mg tabletter med eksipienter (laktosemonohydrat – 267 mg, mikrokrySTALLinsk cellulose – 30 mg, magnesiumstearat – 3 mg).

Effektiviteten av det aktive medikamentet ULD anti-S100 + anti-eNOS i behandlingen av pasienter med syndrom på oppmerksomhetssvikt og hyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD) ble utført i en komparativ dobbeltblind placebo-kontrollert studie av 146 barn fra 6 til 12 års alder (gjennomsnittsalder $9,3 \pm 0,24$ år) som ble randomisert i tre grupper avhengig av forordnet behandling. I løpet av 12 uker mottok pasientene i gruppe nr. 1 ($n = 46$) ULD anti-S100 + anti-eNOS preparatet 2 tabletter to ganger daglig; sammenlikningsgruppen med 2 medlemmer ($n = 50$) mottok ULD anti-S100 2 tabletter to ganger daglig; kontrollgruppen med 3 medlemmer ($n = 50$) mottok 2 tabletter to ganger daglig. Alle pasientene inkludert i studien hadde klinisk markerte tegn på ADHD som ble bekreftet ved høye punkter på ADHD-symptomvurderingsskalaen (ADHDRS-IV-Home Version): $33,8 \pm 0,92$ i gruppe 1; $32,5 \pm 1,14$ i gruppe 2 og $33,6 \pm 0,91$ i gruppe 3. De fleste barna ble karakterisert å ha en moderat grad av alvorlighet av ADHD ifølge CGI-ADHD-alvorlighetsspørreskjemaet. Den totale scoren i denne skalaen var $4,0 \pm 0,02$ poeng i gruppe 1, $4,0 \pm 0,03$ punkter i gruppe 2 og $4,0 \pm 0,00$ punkter i gruppe 3. Initiell hadde således pasientene i de tre gruppene sammenliknbare alvorlighetsindikasjoner på ADHD. Ifølge resultatene av nevrologisk, klinisk-laboratorie- og instrumentell undersøkelse ved tidspunktet for igangsettelsen av studien ble det ikke vist noen abnormiteter hos noen pasient. I løpet av 12 uker med behandling var pasientene hos legen seks ganger. I løpet av denne tiden registrerte lege-forskeren intensitetsdynamikken for kliniske presentasjoner av ADHD (total score på en skalert

ADHDRS-IV-Home Version) og sykdomsalvorlighet (i CGI-ADHD-alvorlighet), veiledet tilskrivning og administrering av behandling og evaluerte sikkerheten ved behandlingen.

Analysen av effektiviteten etter 12 ukers behandling av de tre gruppene viste en reduksjon på mer enn 25 % fra den initielle totale scoren på en ADHDRS-IV-Home Version skala på 75 % (n = 36) hos barn behandlet med ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetningen; hos 66 % (n = 33) av pasientene behandlet med ULD anti-S100 og ved 56 % (n = 28) hos barn som mottok placebo. Forskjeller i effektivitet mellom gruppene viste en mer detaljert vurdering, tatt i betraktning den tre-nivås graderingen av forbedring av tilstand (reduksjon i total score på en ADHDRS-IV skala for <25 %, 25-49,9 % eller ≥ 50 % fra grunnlinjen), er vist i tabell 17. Signifikant forbedring med en reduksjon i total score på 50 % eller mer fra grunnlinjen ble notert hos 52 % av barna i gruppe 9 som fikk ULD anti-S100 + anti-eNOS og hos 34 % av barna i gruppe 2 som fikk ULD anti-S100 (vs. 8 % for pasienter i gruppe 3 med placebo).

Signifikant reduksjon ($p < 0,001$) i kliniske implikasjoner på ADHD ved sammenlikning med den initielle tilstanden skjedde allerede etter 2 ukers terapi i alle tre gruppene med observasjon. Positiv dynamikk var mer signifikant hos pasienter i gruppe 9 og 2 ettersom de signifikante forskjellene ble identifisert i disse mellom totalscore ADHDRS-IV-Home Version, ikke kun i forhold til screeningsbesøket, men ved sammenlikning med indeksene i gruppe 3 med placebo. I de etterfølgende ukene med behandling begynte effekten av behandlingen med ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetningen og monokomponentpreparatet ULD-S100 å vokse, mest signifikant i den aktive medikamentgruppen ($p < 0,05$). Den resulterende reduksjonen i totalscore på en skalert ADHDRS-IV-Home Version hos barn i gruppe 9 med ULD anti-S100 + anti-eNOS var 16,5 punkter, hos pasienter i gruppe 2 med ULD anti-S100 – 12,4 punkter (sammenliknet med 6,3 punkter i gruppe 3 med placebo). Som et resultat av 12-ukers behandling ble intensiteten av kliniske implikasjoner av ADHD hos barn behandlet med ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetningen redusert med nesten en halvpart (-48,8 %) og hos pasienter behandlet med ULD anti-S100 mer enn en tredjedel (-38,2 %) sammenliknet med grunnlinjen.

Inntaket av ULD anti-S100 + anti-eNOS-sammensetningen eller ULD anti-S100 hadde innflytelse på begge symptomkløsterne på ADHD som ble bekreftet ved dynamikken i vurderingene av to skalaseksjoner med ADHDRS-IV-Home Version. Videre var behandlingen med ULD anti-S100 + anti-eNOS preparatet signifikant høyere enn effektiviteten ved terapi med ULD anti-S100 monopreparatet med hensyn til grad av innvirkning på intensiteten av implikasjoner og observasjonsmangel og hyperaktivitet/impulsivitet.

Den positive, terapeutiske effekten av det aktive medikamentet ULD anti-S100 + anti-eNOS og sammenlikningsmedikamentet ULD-S100 var vist ved evaluering av

pasienters behandlingsresultat på en skala av ADHD alvorlighetsvurdering (CGI-ADHR-alvorlighet) (tabell 17). Hos nesten en fjerdedel av pasientene i ULD anti-S100 + anti-eNOS-gruppen var alvorligheten av sykdom redusert fra moderat til mild og selv til minimal som bekreftet av en reduksjon i gjennomsnittsverdi på en skala CGI-

ADHR-alvorlighet på 15 % etter 3 måneders behandling (fra $4,0 \pm 0,02$ til $3,4 \pm 0,06$; $p < 0,001$). Virkningen av terapi med monopreparat ULD anti-S100 var signifikant lavere og indikerte -10 % på en skala CGI-ADHR-alvorlighet i løpet av 3 måneder (vs. 5 % hos placebogruppen). Sikkerhetsanalyser inkluderte data fra alle pasientene som deltok i studien. Under hele perioden med overvåkning var det både godt sammenliknet med placebo, toleransen for aktivt medikament ULD anti-S100 + anti-eNOS og sammenlikningspreparat ULD-S100. Ugunstige hendelser ble rapport hos en pasient i gruppen med ULD anti-S100 (hodepine avtok under den fjerde uken i studien) og hos en pasient i placebogruppen (søvngjengeri under andre måned av observasjon). Disse ugunstige hendelsene var ikke forbundet med behandlingen. I tillegg, under behandlingen, ble tilfeller av akutt respiratorisk sykdom observert, som heller ikke er forbundet med behandlingen. Alle pasientene i de studerte gruppene utførte behandlingen etter planen som angitt i studieprotokollen; det var ingen tidlige avslutninger. Fraværet av patologiske forandringer ifølge legeundersøkelse av pasienter med hensyn til tilfellet av gjentatte analyser av laboratorieparametere bekreftet sikkerheten ved den studerte behandlingen.

Ifølge resultatene med fysisk undersøkelse (hjerterytme, SBP, DBP, kroppstemperatur) hos pasientene ble ingen patologiske forandringer under behandlingen registrert. Forskjeller i analysegrader ifølge besøk og i sammenlikningsgruppene nådde ikke statistisk signifikans og overskred ikke grensene for fysiologisk-tillatelige avvik. Høy forekomst av tilslutning til terapien viste i tillegg noe om effektiviteten og også noe om sikkerheten ved de undersøkte preparater. Ved slutten av den tredje måneden med behandling var adherensen $99,8 \pm 1,15$ % og $98,8 \pm 2,25$ % i gruppe 9 med henholdsvis ULD anti-S100 + anti-eNOS og i gruppe 2 med ULD anti-S100 (versus $74,6 \pm 2,54$ % i gruppe 2 med placebo).

Således viste studien effektivitet og sikkerhet til ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningene og til monokomponentpreparat ULD-S100 ved behandling av barn med ADHD. Den mest uttalte terapeutiske effekten i løpet av 12-ukers forløpet ble observert med kompleksmedikamentet (ULD anti-S100 + anti-eNOS) som ble bekreftet ved positiv dynamikk av kliniske symptomer hos majoriteten (75 %) av barna. ULD anti-S100 + anti-eNOS sammensetningen hadde korrigerende innflytelse på både kløstere av symptomer på ADHD og som et resultat ble signifikant reduksjon i oppmerksomhetsforstyrrelser og hyperaktivitet hos pasienter med ADHD notert.

Tabell 17.

**Dynamikken ved total score ved hjelp av ADHDRS-IV-Home
Version skalaen ved slutten av 12 uker med terapi**

5

Grupper av pasienter	Andel av pasienter med reduksjon i total scoring ved hjelp av skala ADHDRS-IV-Home Version		
	Mindre enn 25,0 % fra grunnlinje	ved 25,0 – 49,9 % fra grunnlinjen	ved 50,0 % og mer fra grunnlinjen
ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=48	12 (25 %)	11 (23 %)	25 (52 %) ^{##}
ULD anti - S100, n=50	17 (34 %)	16 (32 %)	17 (34 %) ^{##}
Placebo, n=50	22 (44 %)	24 (48 %)	4 (8 %)

Differansen er signifikant ved sammenlikning med placebogruppen:

^{##} p<0,01.

Tabell 18.

10

**Bevisdynamikk ved kliniske implikasjoner på ADHD ved hjelp av skala
ADHDRS-IV-Home Version**

Behand- lingstrinn	ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=48		ULD anti-S100, n=50		Placebo, n=50	
	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje
Totalscore						
Screening	33,8 ±0,96		32,5 ± 1,14		33,6 ± 0,91	
2 uker	24,1 ±0,97 *** #	-28,7 %	25,1 ± 1,03 *** #	-22,8 %	28,8 ± 1,26 ***	-14,3 %
4 uker	22,6 ±0,98 *** ##	-33,1 %	22,7 ± 1,23 *** ##	-30,2 %	29,9 ± 1,06 ***	-11,0 %
6 uker	19,4 ±0,95 *** ##	-42,6 %	20,8 ± 1,06 *** ##	-36,0 %	29,0 ± 1,25 ***	-13,7 %

Behand- lingstrinn	ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=48		ULD anti-S100, n=50		Placebo, n=50	
	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje
8 uker	18,9 ±0,94 *** ###	-44,1 %	20,9 ± 1,30 *** ###	-35,7 %	27,6 ± 1,35 ***	-17,9 %
12 uker	17,3 ±0,96 *** ### &	-48,8 %	20,1 ± 1,21 *** ###	-38,2 %	27,3 ± 1,48 ***	-18,8 %
Oppmerksomhetsforstyrrelser						
Screening	18,4 ±0,55		17,4 ± 0,57		18,4 ± 0,43	
2 uker	12,8 ±0,57 *** #	-30,4 %	13,7 ± 0,68 *** #	-21,3 %	16,1 ± 0,66 ***	-12,5 %
4 uker	11,6 ±0,56 *** ###	-37,0 %	12,9 ± 0,79 *** ###	-25,9 %	16,4 ± 0,57 ***	-10,9 %
6 uker	10,7 ±0,54 *** ###	-41,8 %	11,9 ± 0,64 *** ###	-31,6 %	16,0 ± 0,70 ***	-13,0 %
8 uker	10,3 ±0,53 *** ###	-44,0 %	11,5 ± 0,70 *** ###	-33,9 %	15,1 ± 0,76 ***	-17,9 %
12 uker	9,7 ±0,55 *** # &	-47,3 %	11,4 ± 0,68 *** #	-34,5 %	14,9 ± 0,78 ***	-19,0 %
Hyperaktivitet/impuls						
Screening	15,4 ±0,61		15,1 ± 0,77		15,2 ± 0,62	
2 uker	11,3 ±0,63 ***	-26,6 %	11,4 ± 0,61 ***	-24,5 %	12,7 ± 0,74 ***	-16,4 %
4 uker	11,0 ±0,62 *** ###	-28,6 %	9,8 ± 0,64 *** ###	-35,1 %	13,5 ± 0,67 **	-11,2 %

Behand- lingstrinn	ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=48		ULD anti-S100, n=50		Placebo, n=50	
	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje	Verdi (M±SE)	Δ fra grunn- linje
6 uker	8,7 ±0,59 *** ##	-43,5 %	8,9 ± 0,64 *** ###	-41,1 %	12,9 ± 0,73 **	-15,1 %
8 uker	8,6 ±0,60 *** ##	-44,2 %	9,5 ± 0,76 *** ##	-37,1 %	12,5 ± 0,81 ***	-17,8 %
12 uker	7,6 ±0,57 *** ### &	-50,6 %	8,7 ± 0,70 *** ###	-42,4 %	12,5 ± 0,82 ***	-17,8 %

Note. Forskjellen er signifikant sammenliknet med grunnlinjeparameteret:

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

Forskjellen er signifikant sammenliknet med placebogruppen:

p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001.

5 Forskjellen er signifikant i sammenlikning med gruppen med
ULD anti-S100: & p<0,05.

Tabell 19.

10

Dynamikken ved alvorlighetsnivået av ADHD ved skala CGI-ADHD-alvorlighet

Parameter		
	ADHD-alvorlighet	
	M±SE	Δ fra grunnlinje
ULD anti-S100 + anti-eNOS, n=48		
Screening	4,0±0,02	
4 uker	3,6±0,02**	-10 %
12 uker	3,4±0,06***	-15 %
ULD anti-S100, n=50		
Screening	4,0±0,03	
4 uker	3,8±0,06**	-5 %
12 uker	3,6±0,08***	-10 %
Placebo, n=50		

Parameter		
	ADHD-alvorlighet	
	M±SE	Δ fra grunnlinje
Screening	4,0±0,01	
4 uker	3,9±0,05	-2,5 %
12 uker	3,8±0,06***	-2,5 %

Differansen er signifikant sammenliknet med bunnlinjeparameteret: ** p<0.01, *** p<0,001.

Eksempel 12.

Dobbeltblind, placebo-kontrollert klinisk studie av en kombinasjon av aktiverte-potenserte former av antistoffer mot C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptoren, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 med aktivert-potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200, hos humane pasienter med kronisk hjertesvikt for å evaluere nøkkelparametere ved CHF-sykdomstilstanden.

80 pasienter (CHF med II-IV funksjonell klasse (FC), utstøtningsfraksjon i venstre ventrikel (LVEF) mindre enn 40 %) ble inndelt i 4 like behandlings- og kontrollgrupper for en 6 måneders studie. Bakgrunnsterapien var ikke avsluttet (bisoprolol β-blokker, ACE-inhibitor enalapril, aspirin (med mindre kontraindisert); administrering av diuretika, nitrater, digoksin ble også tillatt). Gruppe 1 mottok den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptoren (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 2 mottok den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 3 mottok den kombinasjonsfarmasøytiske sammensetningen omfattende både aktivert-potensert form av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) og aktivert-potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 4 mottok placebo (3 tabletter/dag, n=20). Gruppene kunne sammenliknes med de initielle studieparameterne: med hensyn til alder og kjønn og alvorlighetsgrad (klasse av CHF og LVEF) og varighet av sykdommen.

Før og etter behandling ble pasientene evaluert med hensyn til virkningen av administrerte medikamenter på vaskulær fjerning og endotel dysfunksjon som er viktig for CHF-prosessen og progresjonen. Virkningene av medikamentene på prosessene av vaskulær fjerning ble evaluert ved hjelp av pulsølgehestighet (PWV) ("Colson" system) i karotid-femoral (CF) (elastisk type) og karotid-radial (CR) (muskelt type) segmenter i arterier.

Tabell 20 viser dynamikken i gradene av pulsølgehestighet i karotidfemoral (CF) (elastisk type) og karotid-radial (CR) (muskelttype) arteriesegmenter.

Tabell 20.

Grupper/ Parame- tere	ULD-er ¹ av Abs ² mot C-terminalt fragment av AT1- reseptoren av angiotensin II			ULD av Abs mot endotelial NO-syntase			Kombinasjon av ULD-er av Abs mot C-endefragment av AT1-reseptor av angiotensin II og ULD av Abs mot endotelial NO-syntase			Placebo		
	^	&	Δ %	^	&	Δ %	^	&	Δ %	^	&	Δ %
CF, m/c	9,7± 0,5	8± 0,6	-14,8*	10,1 ±0,5	9,8± 0,4	-2,97	10,8± 0,3	8,6± 0,6	-20,3*	8,2± 0,4	8,2± 0,5	0,1
CR, m/c	8,6± 0,2	8,9± 0,3	2,9	8,8 ±0,1	8,3± 0,3	-5,7	8,9± 0,5	7,6± 0,7	- 15,6*# \$	9,1± 0,3	9,7± 0,3	6,4*

(^) angir initiell verdi

(&) angir 6 måneder etter administrasjonsstart

(*) angir differanse fra initiell verdi som er verifiserbar med p-verdi < 0,05.

(#) angir differanse fra gruppen som mottok ULD-er med Abs mot C-terminalt fragment AT1-reseptorangiotensin II med verifiserbar forskjell i p-verdi på < 0,05.

(\$) angir differanse fra gruppen som mottok ULD-er av Abs mot endotelial NO-syntase med verifiserbar differanse i p-verdi på < 0,05.

(1) ULD angir ultra-lave doser.

(2) Abs angir antistoffer.

Etter 6 måneder med behandling viste kun 3 grupper en påviselig effekt av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen på stivheten av muskulære arterietyper. Gruppe 1 som mottok ULD av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin IIAT1-reseptor og gruppe 3 som mottok den farmasøytiske kombinasjonssammensetningen ifølge oppfinnelsen viste en påvist økning i stivheten av elastisk arterietype.

Eksempel 13.

Dobbeltblind, placebo-kontrollert klinisk studie av en kombinasjon av aktiverte-potenserte former av antistoffer mot det C-terminale fragmentet av angiotensin II AT1-reseptoren i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30,

C200 med aktiverte-potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase, i en blanding av homøopatiske fortynninger på C12, C30, C200 hos humane pasienter med kronisk hjertesvikt for å evaluere hovedmåling av livskvalitet.

80 pasienter (CHF av II-IV funksjonell klasse (FC), utstøtningsfraksjon i venstre ventrikkle (LVEF) mindre enn 40 %) ble inndelt i 4 like behandlings- og kontrollgrupper for en 6 måneders studie. Bakgrunnsterapien var ikke avbrutt (bisoprolol β -blokker, ACE-inhibitor enalapril, aspirin (med mindre kontraindikert); administrering av diuretika, nitrater, digoxin var også anerkjent). Gruppe 1 mottok den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 2 mottok den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 3 mottok den farmasøytiske kombinasjonssammensetningen omfattende både aktivert-potensert form av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) og aktivert-potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (3 tabletter/dag, n=20). Gruppe 4 mottok placebo (3 tabletter/dag, n=20). Gruppene var sammenliknbare med hensyn til initielle studieparametere: i alder og kjønn og alvorlighet (klasse av CHD og LVEF) og varighet av sykdommen. Før og etter behandling ble pasientene evaluert med hensyn til livskvalitet (Minnesota og Kansas-spørreskjemaer), morfologiske parametere for hjertet og toleranse for fysisk aktivitet.

Tabell 3 viser resultatene av studien i form av dynamikk i hovedparameterne ved behandlingseffektivitet.

Etter 6 måneders behandling viste pasientene i gruppe 1, behandlet med ULD av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor en signifikant forbedring i livskvalitet, forbedring i den systoliske, venstre ventrikulære funksjonen og en økt toleranse for fysisk aktivitet. Gruppe 2 viste en påvist reduksjon i angst- og depresjonsnivåer og i livskvalitet, som ble evaluert ved anvendelse av Kansas-spørreskjemaet. Studien bekreftet at maksimum terapeutisk effekt ble oppnådd med den farmasøytiske kombinasjonssammensetningen ifølge oppfinnelsen i kombinasjon med standard CFF-terapi, som ble administrert til pasienter fra gruppe 3 som viste påviste positive dynamikker i alle parameterne under studien.

Kombinasjonen av aktiverte (potenserte) former av antistoffer mot et C-terminalt fragment av angiotensin II AT1-reseptor og mot endotel nitrogenoksidsyntase (NO-syntase) i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen (kombinasjonsmedikament) tilveiebringer en uventet synergistisk terapeutisk effekt som impliserer en forbedret innvirkning på vaskulær remodelering og endotel dysfunksjon som er kritisk for CHF-prosessen og progresjonen, og også på

forbedringen av pasientenes livskvalitet, på morfologiske parametere av hjertet og toleranse for fysisk aktivitet, som ble bekreftet ved kliniske forsøk.

Resultatene er vist i tabell 21.

5

Tabell 21.

Grupper/ parametere	ULD ¹ av Abs ² mot C- terminalt fragment av AT1-reseptor av angiotensin II			ULD av Abs mot endotel NO-syntase			Kombinasjon av ULD av Abs mot C- terminalt fragment av AT1-reseptor av angiotensin II og ULD av Abs mot endotelial NO- syntase			Placebo		
	^	&	Δ %	^	&	Δ %	^	&	Δ %	^	&	Δ %
Minnesota ³	47,5± 2,8	39,1 ±3,8 **	- 17,6	48,1± 3,7	40,8± 3,8	-15,2	43,9± 2,8	32,0± 4,9 ***\$	- 27,1	48,3 ± 3,7	42,4± 2,9 **	- 12,2
Kansas ⁴	82,1± 2,3	70,1 ±5,5 ***	- 14,6	81,5± 2,5	72,0± 8,2*	- 11,7	87,7± 2,3	65,7± 7,3 ***\$	- 25,1	83,8 ±3,5	60,3± 6,8	- 7,2
HADS ⁵	15,3± 1,0	12,5 ±0,9 **	- 18,5	16,2± 1,7	11,34 ±2,1 ***	-30,3	16,2± 1,3	8,4±0,9 *** # \$\$	- 48,1	17,3 ± 1,1	15,9± 1,1	- 8,1

FC CHF ⁶	2,7± 0,1	2,2± 0,1* **	- 17,3	2,9± 0,1	2,7± 0,2	- 7,3	3,0± 0,2	1,9±0,1 *** # \$	- 36,6	2,7± 0,1	2,5±0,1	- 6,2
FF LV ⁷	27,1± 0,9	33,6 ±1,5 **	24,0	28,2± 1,5	25,3± 1,7	10,3	25,3± 1,1	34,6± 1,9 *** # \$	36,7	26,4 ±1,1	28,0± 1,4	6,3
6-minutters gåtest	378,7± 12,4	419, 6± 13,7 ***	10,8	383,1 ±15,3	416,8 ±17,2	8,8	378,7 ±12,4	450,1± 17,7** # \$	18,9	390, 5± 11,9	409,1± 11,5	4,8

*, **, *** - p-verdier på henholdsvis < 0,05, 0,01 og 0,001,

#- differanse fra gruppe som mottok ULD-er av Abs mot C-terminalt fragment AT1 av angiotensinreseptor II som kunne verifiseres med p-verdi < 0,05

5 \$, \$\$ - differanse fra gruppen som mottok ULD med Abs mot endotelial NO-syntase som kunne verifiseres med p-verdier på henholdsvis 0,05 og 0,01.

(1)-ULD betyr ultra-lave doser

(2) Abs betyr antistoffer

(3) "Minnesota" angir Minnesota-spørreskjema

(4) "Kansas" angir Kansas-spørreskjema

10 (5) HADS angir HADS total score

(6) FC CHF angir pasienter med kronisk hjertesvikt, funksjonell klasse

(7) FF LV angir fraksjon av funksjon i venstre ventrikel.

Eksempel 14.

15 For å studere egenskapene ved den foreslåtte, farmasøytiske sammensetningen i behandlingen av pasienter med en godartet prostatisk hyperplasi ble 300 mg piller anvendt, mettet med den farmasøytiske sammensetningen omfattende vann-alkohol-løsninger (6 mg/pille) av aktivert-potensert kaninpolyklonale affinitetsrensede antistoffer mot prostataspesifikt antigen (anti-PSA) og endotelial NO-syntase (anti-eNOS) i ultra-lave doser (ULD), fremstilt ved ultrafortynning av den initiale

20

matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, ekvivalent med blandingen av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (ULD anti-PSA + anti-eNOS) og 300 mg piller, mettet med den farmasøytiske sammensetningen omfattende vann-alkoholløsninger

5 (3 mg/piller) av aktiverte-potenserte kanin-polyklonale affinitetsrensede antistoffer mot prostataspesifikt antigen i ultra-lave doser (ULD), oppnådd ved ultrafortynning av den initielle matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, ekvivalent med blandingen av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (ULD anti-PSA).

Godartet prostatisk hyperplasi (BPH) er en av de mest hyppige forekommende sykdommene hos menn (Bruskewitz R.C., 2003; Rosen R., 2003): på den ene siden tyder epidemiologiske studier, utført i Russland, på en gradvis økning i frekvensen av BPH fra 11,3 % hos 40-49-åringer til 81,4 % hos 80-åringer (Gorilovskiy, L.M., 1999); på den annen side bekrefter demografiske studier utført av WHO en signifikant økning i populasjonen over 60 års alder, som overgår enhver annen vekst i aldersgruppen.

15 Hovedsymptomene på godartet prostatisk hyperplasi er symptomer i de nedre urinveier, som kan forårsake betydelig ubehag og reduksjon i livskvalitet (Bruskewitz R.C., 2003; Lepor H., 2004; O'Leary M.P., 2005). I alvorlige tilfeller kan sykdommen være ledsaget av komplikasjoner, slik som akutt urinretensjon, urinveisinfeksjon, erytruria, nyresvikt (Stepanov, V.N., 1999; Jacobsen S.J., 1997; Lepor H., 2004). BPH er også forbundet med utvikling av erektil dysfunksjon hos pasienter (Bruskewitz R.C., 2003; Daly MP, 2005).

En open-label komparativ parallell gruppestudie av effekt og sikkerhet til de farmasøytiske sammensetningene inneholdende ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS og ULD anti-PSA ved lindring av urinforstyrrelser forårsaket av godartet prostatisk hyperplasi (BPH), inkluderte 40 pasienter utvalgt i overensstemmelse med 25 inklusjons/eksklusjonskriterier. Pasientene ble randomisert i 2 grupper, én gruppe mottok 1 pille 3 ganger per dag i løpet av 12 uker ($n=21$) av et ULD anti-PSA + anti-eNOS og en annen gruppe 1 pille 3 ganger per dag i løpet av 12 uker ($n=19$) av ULD-anti-PSA. Gruppene var sammenliknbare i alder, alvorlighet av BPH-symptomer, vannlatingsparametere og prostatavolum.

30 Studien inkluderte pasienter over 45 år med en historie med NPH med tilsvarende symptomer i nedre urinveier i løpet av ikke mindre enn 6 måneder, IPSS $\geq$ 13, prostatavolum ifølge transrektal ultrasonografi $\geq$ 30 cm³, med maksimal urinstrømhastighet på $\geq$ 4 ml/s og $\leq$ 15 ml/sc og minimum restvolum lik 125 ml, med PSA-nivå 35 $\leq$ 4 ng/ml. Et nødvendig inklusjonskriterium var fravær av inntak av etterfølgende medikamenter i de medisinske registrene: finasterid, dutasterid eller andre eksperimentelle medikamenter, 6 måneder før inkludering i studien, α 1-adrenoreseptor-blokkerere og urtemedisiner 4 uker før inkluderingen i studien, enhver inhibitor av

fosfodiesterase type 5 og andre erektildysfunksjonsbehandlinger 4 uker før inkluderingen i studien.

Studien inkluderte ikke pasienter som hadde gjennomgått invasive behandlingsfremgangsmåter for BPH, deriblant transuretral prostatisk reseksjon, termoterapi, transuretral nålablasjon, stentangioplastikk og andre; med ondartet onkologisk sykdom, akutt vannlatingsforsinkelse, blæresteiner, uretrastriktur, Marions sykdom, urogenitale systeminfeksjoner i fasen med aktiv inflammasjon og andre.

Klinisk effektivitet av farmasøytiske sammensetninger ble vurdert ved forbedringen av kliniske symptomer i nedre urinveier, evaluert ved anvendelse av IPSS-spørreskjemaet (International Prostate Symptom Score), vannlatingsparametere (maksimum og gjennomsnittlig urinstrømhastighet, uriniseringsvolum, volum av resturin) og prostatavolum basert på data fra transuretral ultralyd (TU), og også erektile funksjon ble evaluert basert på dataene oppnådd fra IEF-spørreskjemaet (International Index of Erectile Function). Resultatene av studien er vist i tabellene 22 og 23.

Tabell 22.

	ULD anti-PSA				ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS			
	n/N (%) ¹	I gj.snitt	12 uker, gj.snitt	Δ, cp	n/N (%) ¹	I gj.snitt	12 uker, gj.snitt	Δ, cp
IPSS, score	19/19 (100,0)	17,8	11,9	-5,9	20/21 (95,2)	16,0	10,5	-5,6
QoL/, score (livskvalitet)	19/19 (100,0)	3,4	2,4	-1,0	20/21 (95,2)	3,4	2,3	-1,1
IIEF, score	2/19 (10,5)	17,8	18,6	0,8	4/21 (19,0)	17,5	18,9	1,4
Qmaks, ml/s (maksimum urinhastighet)	16/19 (84,2)	10,8	13,1	2,2	15/21 (71,4)	11,7	13,7	2,0
Qave, ml/s (gj.snittlig urinhastighet)	15/19 (78,9)	5,8	7,1	1,3	18/21 (85,7)	5,8	7,1	1,3
V, ml (uriniseringsvolum)	10/19 (52,6)	218,6	206,8	-11,8	15/21 (71,4)	203,7	252,0	48,3

	ULD anti-PSA				ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS			
	n/N (%) ¹	I gj.snitt	12 uker, gj.snitt	Δ, cp	n/N (%) ¹	I gj.snitt	12 uker, gj.snitt	Δ, cp
RV, ml (resturin-volum)	15-19 (78,9)	23,6	19,4	-4,3	14/21 (66,6)	19,1	14,1	-5,0
PV, cm ³ (prostata-volum)	18/19 (94,7)	55,9	48,9	-7,0	15/21 (71,4)	57,0	52,4	-4,6

¹ – telleren angir antallet pasienter (n) som viser forbedring, nevneren er det totale antallet pasienter i studien (N).

Tabell 23.

5

Dynamikk ved underskalaene ved obstruktive og irritative symptomer, og spørsmål 7 i IPSS-spørreskjema

	ULD anti-PSA		ULD anti-PSA +anti-eNOS	
	M±SD besøk 1	M±SD besøk 2	M±SD besøk 1	M±SD besøk 2
Obstruktiv	10,0±3,02#	6,5±2,81***	8,2±2,96	6,0±3,39**
Irrit.	7,5±2,21&	5,3±1,90***	7,8±2,16&	4,5±2,34***
7. spørsmål	2,1±0,78	1,9±0,75	2,3±0,90	1,4±0,98***
Obstr., % ²		-33,4±26,85		-25,2±34,50
Irrit., % ²		-28,2±1730		-40,3±30,35
7. spørs-mål, % ²		-2,0±49,61##		-37,7±39,23

* - p<0,05 vs. grunnlinje; ** - p<0,01 vs. grunnlinje; *** - p<0,001 vs. grunnlinje

10 ## - p<0,01 vs. ULD anti-PSA

² – viser reduksjon sammenliknet med grunnlinjen i %, gj.snittlig gruppeverdi

15 De oppgitte dataene bekrefter at både ULD anti-PSA og ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS ble benyttet for å effektivt behandle symptomer i den nedre luftveiskanalen, øke gjennomsnittlig og maksimum urinstrømningshastighet, øke livskvaliteten hos pasientene (tabell 22). Varigheten var ikke lang (12 lang), derfor ble ikke noen reduksjon i prostata-volum observert i noen studiegruppe. ULD anti-PSA hadde ingen effekt på urineringsvolumet, som kun økte hos 52,6 % av pasientene, i gjennomsnitt viste gruppen en viss statistisk insignifikant reduksjon i urinvolumet med 11,8 ml

(5,4 %) sammenliknet med grunnlinjeveddiene. Samtidig viste pasientene som var behandlet med ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS en økning i urineringsvolumet på 71,4 % og i gjennomsnitt var økningen i volum 48,3 ml (23,7 %) sammenliknet med grunnlinjen.

5 En analyse av dynamikken ved obstruktive og irritative symptomer ifølge IPSS-underskalaene så vel som nukturiabevis (spørsmål 7 i IPSS) viste at begge farmasøytiske sammensetninger bidro til å redusere obstruktive og irritative symptomer, og også redusere nukturiasymptomer. Samtidig var en ULD anti-PSA +anti-eNOS mer effektiv sammenliknet med ULD anti-PSA med hensyn til reduksjon i
10 irritative symptomer i de nedre urinveiene (28,2 % vs. 40,3 %, $p<0,05$) og trang til urinering om natten (2,0 % vs. 37,7 %).

Det må angis at ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS også er mer effektiv sammenliknet med ULD anti-PSA i forbedring av erektil funksjon hos pasienter. I ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS-gruppen økte den totale IIEF-en (International Index
15 of Erectile Dysfunction) scoren med 19 % hos pasienter (med ULD anti-PSA-gruppen 10,5 %), en gjennomsnittlig økning i IIEF-score hos ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS-gruppen var 8 % vs. 4,5 % i en ULD anti-PSA-gruppe.

De farmasøytiske sammensetningene viste utmerket sikkerhetsprofil, ingen skadelige effekter relatert til de administrerte medikamentene ble observert under
20 forløpet av studien.

Derfor viste ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS bedre effektivitet sammenliknet med den til ULD anti-PSA ved behandling av urinveisproblemer forårsaket av godartet prostatisk hyperplasi. I tillegg ble det vist en større positiv effekt av ULD anti-PSA + ULD anti-eNOS på erektil funksjon hos pasienter sammenliknet med ULD anti-PSA.

Endrede patentkrav

- 5 1. Farmasøytisk sammensetning, som omfatter:
 - a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl, og
 - b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot NO-syntase.
- 10 2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, som videre omfatter en farmasøytisk akseptabel fast bærer.
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase er i form av en blanding av C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren.
- 15 4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, der den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et endogent biologisk molekyl er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff.
- 20 5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, der antistoffet mot et endogent biologisk molekyl er et polyklonalt antistoff.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, der den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et endogent, biologisk molekyl er fremstilt ved suksessive
- 25 centesimale fortynninger forbundet med risting av hver fortynning.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, der antistoffet mot endotelial NO-syntase er monoklonalt, polyklonalt eller et naturlig antistoff.
- 30 8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, der antistoffet mot endotelial NO-syntase er et polyklonalt antistoff.
9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, der den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase fremstilles ved suksessive
- 35 centesimale fortynninger forbundet med risting av hver fortynning.
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge ett av kravene 1 til 3 til bruk for å øke effekten av en aktivert-potensert form av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4 til bruk for å øke effekten av en aktivert-potensert form av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet hos en pasient som har behov for behandling med den aktiverte-potenserte formen av antistoffet.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, der den aktiverte-potenserte formen av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet er antistoffet mot S-100-protein.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, der den aktiverte-potenserte formen av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet er antistoffet mot prostataspesifikt antigen.

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, der den aktiverte-potenserte formen av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet er antistoffet mot insulinreseptor.

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 4, der den aktiverte-potenserte formen av antistoffet mot det endogene, biologiske molekylet er antistoffet mot angiotensinreseptor II.

SEQUENCE LISTING

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<120> A method of increasing the effect of an activated-potentiated form of
an antibody

<130> 841-041-PCT

<140> PCT/IB2011/002350

<141> 2011-07-15

<150> RU2010130358

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127055

<151> 2011-07-01

<150> RU2010130355

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127059

<151> 2011-07-01

<150> RU2010130356

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127052

<151> 2011-07-01

<150> RU2010130353

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127058

<151> 2011-07-01

<150> RU2010130348

<151> 2010-07-21

<150> RU2011127051

<151> 2011-06-01

<150> RU2010129294

<151> 2010-07-15

<150> RU2010129295

<151> 2010-07-15

<150> RU2011127053

<151> 2011-07-01

<150> RU2010129290

<151> 2010-07-15

<150> RU2010129291

<151> 2010-07-15

<150> RU2010129292

<151> 2010-07-15

<150> RU2011110106

<151> 2011-03-17

<150> RU2010129298

<151> 2010-07-15

<160> 8

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 1205

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..1205

<223> /mol_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 1

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Gly Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly

1 5 10 15

Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala

20 25 30

Ser Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Pro Ala Thr Pro His

35 40 45

Ala Pro Asp His Ser Pro Ala Pro Asn Ser Pro Thr Leu Thr Arg Pro

50 55 60

Pro Glu Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Leu Gly Ser

65 70 75 80

Ile Thr Tyr Asp Thr Leu Cys Ala Gln Ser Gln Gln Asp Gly Pro Cys
 85 90 95
 Thr Pro Arg Cys Cys Leu Gly Ser Leu Val Leu Pro Arg Lys Leu Gln
 100 105 110
 Thr Arg Pro Ser Pro Gly Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Leu Ser Gln
 115 120 125
 Ala Arg Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly
 130 135 140
 Ser Gln Ala His Glu Glu Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala
 145 150 155 160
 Ser Thr Gly Thr Tyr His Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala
 165 170 175
 Lys Gln Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp
 180 185 190
 Gly Lys Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Ser Ser Ala Gln Glu
 195 200 205
 Met Phe Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly
 210 215 220
 Asn Leu Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Ala Pro Gly Arg
 225 230 235 240
 Gly Asp Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr
 245 250 255
 Arg Gln Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile
 260 265 270
 Thr Glu Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe
 275 280 285
 Asp Val Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Ala Pro Glu Leu
 290 295 300
 Phe Val Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro
 305 310 315 320
 Thr Leu Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro
 325 330 335
 Ala Val Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Ser Ala
 340 345 350
 Ala Pro Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn
 355 360 365
 Leu Cys Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys
 370 375 380

Met Asp Leu Asp Thr Arg Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala

385 390 395 400

Ala Val Glu Ile Asn Leu Ala Val Leu His Ser Phe Gln Leu Ala Lys

405 410 415

Val Thr Ile Val Asp His His Ala Ala Thr Val Ser Phe Met Lys His

420 425 430

Leu Asp Asn Glu Gln Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala

435 440 445

Trp Ile Val Pro Pro Ile Ser Gly Ser Leu Thr Pro Val Phe His Gln

450 455 460

Glu Met Val Asn Tyr Ile Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp

465 470 475 480

Pro Trp Lys Gly Ser Ala Thr Lys Gly Ala Gly Ile Thr Arg Lys Lys

485 490 495

Thr Phe Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met

500 505 510

Gly Thr Leu Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Ala Ser

515 520 525

Glu Thr Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg Leu Phe

530 535 540

Arg Lys Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu Tyr Asp Val

545 550 555 560

Val Ser Leu Glu His Glu Ala Leu Val Leu Val Val Thr Ser Thr Phe

565 570 575

Gly Asn Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser Phe Ala Ala Ala Leu

580 585 590

Met Glu Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser Pro Arg Pro Glu Gln His

595 600 605

Lys Ser Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser Val Ser Cys Ser Asp Pro Leu

610 615 620

Val Ser Ser Trp Arg Arg Lys Arg Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser

625 630 635 640

Ala Gly Ala Leu Gly Thr Leu Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu Gly Ser

645 650 655

Arg Ala Tyr Pro His Phe Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg

660 665 670

Leu Glu Glu Leu Gly Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp

675 680 685

Glu Leu Cys Gly Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Lys Ala Ala
 690 695 700
 Phe Gln Ala Ser Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Glu Ala Lys Ala
 705 710 715 720
 Ala Ala Gln Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg
 725 730 735
 Tyr Arg Leu Ser Thr Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro Gly Leu
 740 745 750
 Ile His Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Val Leu Ser Val
 755 760 765
 Glu Asn Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr Ile Leu Val Arg
 770 775 780
 Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr Gln Pro Gly Asp His
 785 790 795 800
 Ile Gly Ile Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Leu Val Glu Ala Leu Leu
 805 810 815
 Ser Arg Val Glu Asp Pro Pro Pro Pro Thr Glu Ser Val Ala Val Glu
 820 825 830
 Gln Leu Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gly Pro Pro Pro Ser Trp Val Arg
 835 840 845
 Asp Pro Arg Leu Pro Pro Cys Thr Leu Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe
 850 855 860
 Leu Asp Ile Thr Ser Pro Pro Ser Pro Arg Leu Leu Arg Leu Leu Ser
 865 870 875 880
 Thr Leu Ala Glu Glu Pro Ser Glu Gln Gln Glu Leu Glu Thr Leu Ser
 885 890 895
 Gln Asp Pro Arg Arg Tyr Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr
 900 905 910
 Leu Leu Glu Val Leu Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro
 915 920 925
 Leu Leu Leu Thr Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val
 930 935 940
 Ser Ser Ala Pro Asn Ala His Pro Gly Glu Val His Leu Thr Val Ala
 945 950 955 960
 Val Leu Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr Gly
 965 970 975
 Val Cys Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Thr Gly Asp Pro Val Pro
 980 985 990

Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro Asp Pro Tyr

995 1000 1005

Val Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro Phe Arg

1010 1015 1020

Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly Leu Gln

1025 1030 1035 1040

Pro Ala Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys Arg Cys Ser Gln Leu Asp

1045 1050 1055

His Leu Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asp Ala Gln Glu Arg Gly Val Phe

1060 1065 1070

Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser Arg Glu Pro Asp Ser Pro Lys Thr

1075 1080 1085

Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg

1090 1095 1100

Val Leu Cys Leu Glu Arg Gly His Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr

1105 1110 1115 1120

Met Ala Thr Ser Val Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu

1125 1130 1135

Gly Asp Met Glu Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg

1140 1145 1150

Asp Gln Gln Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr

1155 1160 1165

Gln Glu Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu

1170 1175 1180

Arg His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro

1185 1190 1195 1200

Asp Thr Pro Gly Pro

1205

<210> 2

<211> 1203

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..1203

<223> /mol_type="protein"

/organism="Homo sapiens"

<400> 2

```

Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys Gly
1      5      10      15
Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Gly Leu Cys Gly Lys Gln Gly Pro Ala
20      25      30
Thr Pro Ala Pro Glu Pro Ser Arg Ala Pro Ala Ser Leu Leu Pro Pro
35      40      45
Ala Pro Glu His Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Thr Gln Pro Pro Glu
50      55      60
Gly Pro Lys Phe Pro Arg Val Lys Asn Trp Glu Val Gly Ser Ile Thr
65      70      75      80
Tyr Asp Thr Leu Ser Ala Gln Ala Gln Gln Asp Gly Pro Cys Thr Pro
85      90      95
Arg Arg Cys Leu Gly Ser Leu Val Phe Pro Arg Lys Leu Gln Gly Arg
100     105     110
Pro Ser Pro Gly Pro Pro Ala Pro Glu Gln Leu Leu Ser Gln Ala Arg
115     120     125
Asp Phe Ile Asn Gln Tyr Tyr Ser Ser Ile Lys Arg Ser Gly Ser Gln
130     135     140
Ala His Glu Gln Arg Leu Gln Glu Val Glu Ala Glu Val Ala Ala Thr
145     150     155     160
Gly Thr Tyr Gln Leu Arg Glu Ser Glu Leu Val Phe Gly Ala Lys Gln
165     170     175
Ala Trp Arg Asn Ala Pro Arg Cys Val Gly Arg Ile Gln Trp Gly Lys
180     185     190
Leu Gln Val Phe Asp Ala Arg Asp Cys Arg Ser Ala Gln Glu Met Phe
195     200     205
Thr Tyr Ile Cys Asn His Ile Lys Tyr Ala Thr Asn Arg Gly Asn Leu
210     215     220
Arg Ser Ala Ile Thr Val Phe Pro Gln Arg Cys Pro Gly Arg Gly Asp
225     230     235     240
Phe Arg Ile Trp Asn Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ala Gly Tyr Arg Gln
245     250     255

```


Gln Asp Gly Ser Val Arg Gly Asp Pro Ala Asn Val Glu Ile Thr Glu
 260 265 270
 Leu Cys Ile Gln His Gly Trp Thr Pro Gly Asn Gly Arg Phe Asp Val
 275 280 285
 Leu Pro Leu Leu Leu Gln Ala Pro Asp Glu Pro Pro Glu Leu Phe Leu
 290 295 300
 Leu Pro Pro Glu Leu Val Leu Glu Val Pro Leu Glu His Pro Thr Leu
 305 310 315 320
 Glu Trp Phe Ala Ala Leu Gly Leu Arg Trp Tyr Ala Leu Pro Ala Val
 325 330 335
 Ser Asn Met Leu Leu Glu Ile Gly Gly Leu Glu Phe Pro Ala Ala Pro
 340 345 350
 Phe Ser Gly Trp Tyr Met Ser Thr Glu Ile Gly Thr Arg Asn Leu Cys
 355 360 365
 Asp Pro His Arg Tyr Asn Ile Leu Glu Asp Val Ala Val Cys Met Asp
 370 375 380
 Leu Asp Thr Arg Thr Thr Ser Ser Leu Trp Lys Asp Lys Ala Ala Val
 385 390 395 400
 Glu Ile Asn Val Ala Val Leu His Ser Tyr Gln Leu Ala Lys Val Thr
 405 410 415
 Ile Val Asp His His Ala Ala Thr Ala Ser Phe Met Lys His Leu Glu
 420 425 430
 Asn Glu Gln Lys Ala Arg Gly Gly Cys Pro Ala Asp Trp Ala Trp Ile
 435 440 445
 Val Pro Pro Ile Ser Gly Ser Leu Thr Pro Val Phe His Gln Glu Met
 450 455 460
 Val Asn Tyr Phe Leu Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Gln Pro Asp Pro Trp
 465 470 475 480
 Lys Gly Ser Ala Ala Lys Gly Thr Gly Ile Thr Arg Lys Lys Thr Phe
 485 490 495
 Lys Glu Val Ala Asn Ala Val Lys Ile Ser Ala Ser Leu Met Gly Thr
 500 505 510
 Val Met Ala Lys Arg Val Lys Ala Thr Ile Leu Tyr Gly Ser Glu Thr
 515 520 525
 Gly Arg Ala Gln Ser Tyr Ala Gln Gln Leu Gly Arg Leu Phe Arg Lys
 530 535 540
 Ala Phe Asp Pro Arg Val Leu Cys Met Asp Glu Tyr Asp Val Val Ser
 545 550 555 560

Leu Glu His Glu Thr Leu Val Leu Val Val Thr Ser Thr Phe Gly Asn
 565 570 575
 Gly Asp Pro Pro Glu Asn Gly Glu Ser Phe Ala Ala Ala Leu Met Glu
 580 585 590
 Met Ser Gly Pro Tyr Asn Ser Ser Pro Arg Pro Glu Gln His Lys Ser
 595 600 605
 Tyr Lys Ile Arg Phe Asn Ser Ile Ser Cys Ser Asp Pro Leu Val Ser
 610 615 620
 Ser Trp Arg Arg Lys Arg Lys Glu Ser Ser Asn Thr Asp Ser Ala Gly
 625 630 635 640
 Ala Leu Gly Thr Leu Arg Phe Cys Val Phe Gly Leu Gly Ser Arg Ala
 645 650 655
 Tyr Pro His Phe Cys Ala Phe Ala Arg Ala Val Asp Thr Arg Leu Glu
 660 665 670
 Glu Leu Gly Gly Glu Arg Leu Leu Gln Leu Gly Gln Gly Asp Glu Leu
 675 680 685
 Cys Gly Gln Glu Glu Ala Phe Arg Gly Trp Ala Gln Ala Ala Phe Gln
 690 695 700
 Ala Ala Cys Glu Thr Phe Cys Val Gly Glu Asp Ala Lys Ala Ala Ala
 705 710 715 720
 Arg Asp Ile Phe Ser Pro Lys Arg Ser Trp Lys Arg Gln Arg Tyr Arg
 725 730 735
 Leu Ser Ala Gln Ala Glu Gly Leu Gln Leu Leu Pro Gly Leu Ile His
 740 745 750
 Val His Arg Arg Lys Met Phe Gln Ala Thr Ile Arg Ser Val Glu Asn
 755 760 765
 Leu Gln Ser Ser Lys Ser Thr Arg Ala Thr Ile Leu Val Arg Leu Asp
 770 775 780
 Thr Gly Gly Gln Glu Gly Leu Gln Tyr Gln Pro Gly Asp His Ile Gly
 785 790 795 800
 Val Cys Pro Pro Asn Arg Pro Gly Leu Val Glu Ala Leu Leu Ser Arg
 805 810 815
 Val Glu Asp Pro Pro Ala Pro Thr Glu Pro Val Ala Val Glu Gln Leu
 820 825 830
 Glu Lys Gly Ser Pro Gly Gly Pro Pro Pro Gly Trp Val Arg Asp Pro
 835 840 845
 Arg Leu Pro Pro Cys Thr Leu Arg Gln Ala Leu Thr Phe Phe Leu Asp
 850 855 860

Ile Thr Ser Pro Pro Ser Pro Gln Leu Leu Arg Leu Leu Ser Thr Leu
 865 870 875 880
 Ala Glu Glu Pro Arg Glu Gln Gln Glu Leu Glu Ala Leu Ser Gln Asp
 885 890 895
 Pro Arg Arg Tyr Glu Glu Trp Lys Trp Phe Arg Cys Pro Thr Leu Leu
 900 905 910
 Glu Val Leu Glu Gln Phe Pro Ser Val Ala Leu Pro Ala Pro Leu Leu
 915 920 925
 Leu Thr Gln Leu Pro Leu Leu Gln Pro Arg Tyr Tyr Ser Val Ser Ser
 930 935 940
 Ala Pro Ser Thr His Pro Gly Glu Ile His Leu Thr Val Ala Val Leu
 945 950 955 960
 Ala Tyr Arg Thr Gln Asp Gly Leu Gly Pro Leu His Tyr Gly Val Cys
 965 970 975
 Ser Thr Trp Leu Ser Gln Leu Lys Pro Gly Asp Pro Val Pro Cys Phe
 980 985 990
 Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro Asp Pro Ser Leu Pro
 995 1000 1005
 Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro Phe Arg Gly Phe
 1010 1015 1020
 Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly Leu Gln Pro Thr
 1025 1030 1035 1040
 Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys Arg Cys Ser Gln Leu Asp His Leu
 1045 1050 1055
 Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asn Ala Gln Gln Arg Gly Val Phe Gly Arg
 1060 1065 1070
 Val Leu Thr Ala Phe Ser Arg Glu Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val
 1075 1080 1085
 Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu
 1090 1095 1100
 Cys Leu Glu Arg Gly His Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala
 1105 1110 1115 1120
 Thr Asn Val Leu Gln Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp
 1125 1130 1135
 Met Glu Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln
 1140 1145 1150
 Gln Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu
 1155 1160 1165

Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln
 1170 1175 1180
 Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr
 1185 1190 1195 1200
 Asn Ser Pro

<210> 3

<211> 4

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..4

<223> /mol_type="protein"
 /organism="Bos taurus"

<400> 3

Pro Trp Ala Phe

1

<210> 4

<211> 4

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..4

<223> /mol_type="protein"
 /organism="Bos taurus"

<400> 4

Gly Ala Val Pro

1

<210> 5

<211> 21

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..21

<223> /mol_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 5

Arg His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro

1

5

10

15

Asp Thr Pro Gly Pro

20

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..12

<223> /mol_type="protein"

/organism="Bos taurus"

<400> 6

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp Thr Pro Gly Pro

1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..11

<223> /mol_type="protein"
/organism="Bos taurus"

<400> 7

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp

1 5 10

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..20

<223> /mol_type="protein"
/organism="Bos taurus"

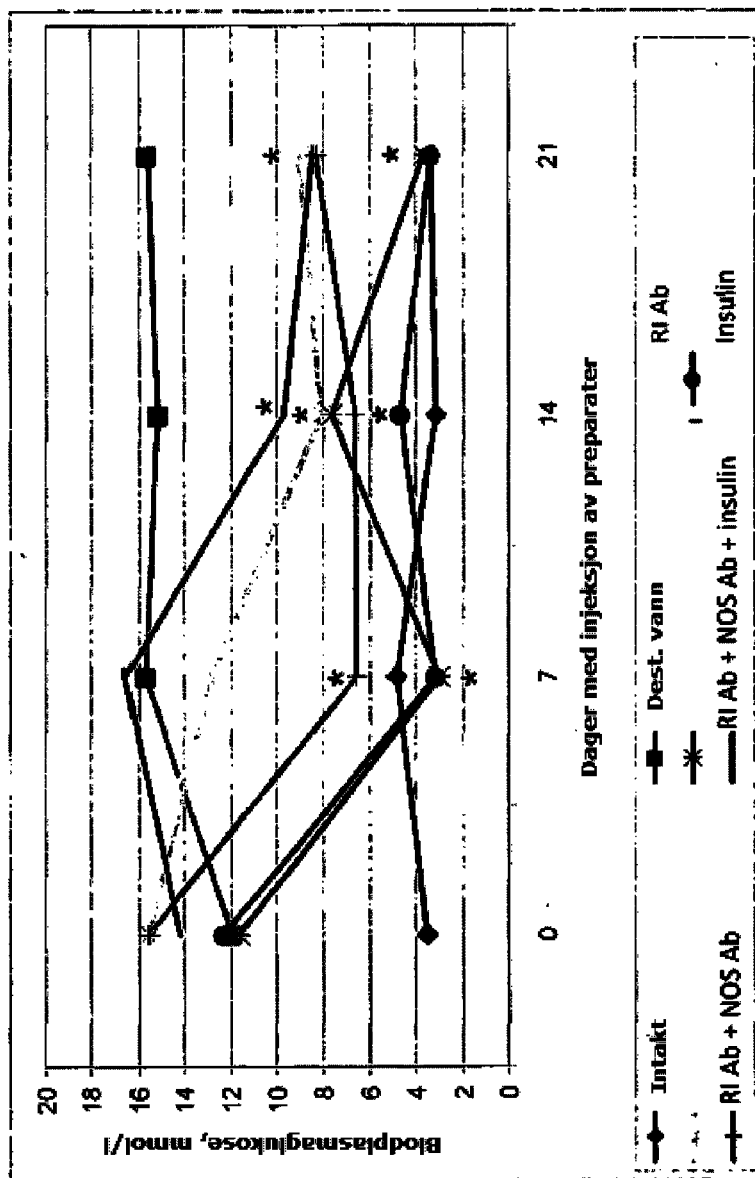
<400> 8

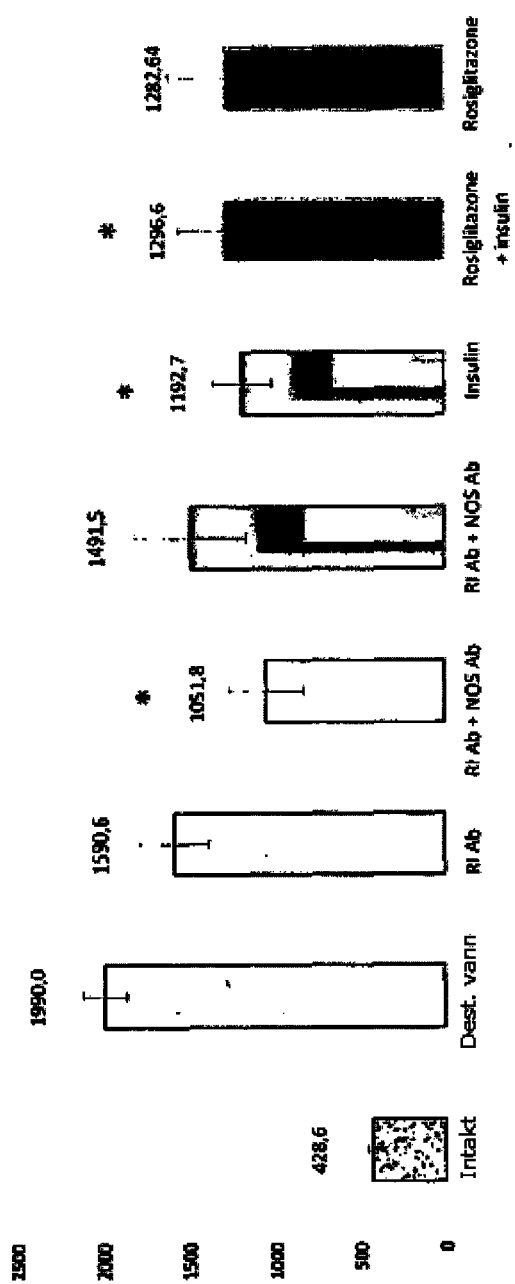
His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro Asp

1 5 10 15

Thr Pro Gly Pro

20





* forskjeller er statistisk signifikante i forhold til kontroll (destillert vann), $p < 0,05$

