

**(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)**

**(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
10 июля 2003 (10.07.2003)

(10) Номер международной публикации:
WO 03/055517 A1

(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K 39/395, A61P 37/00

(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU02/00375

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Дата международной подачи:
6 августа 2002 (06.08.2002)

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2001135014 26 декабря 2001 (26.12.2001) RU

(71) Заявители (для всех указанных государств, кроме (US):)]. ГОЛЬДБЕРГ Евгений Данилович [RU/RU]; 634029 Томск, ул. Советская, д. 46, кв. 25 (RU) [GOLDBERG, Evgeny Danilovich, Tomsk (RU)]; ДЫГАЙ Александр Михайлович [RU/RU]; 634050 Томск, пр. Ленина, д. 44, кв. 7 (RU) [DYGAY, Alexandre Mikhailovich, Tomsk (RU)].

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям», публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня РСТ.

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: ЭПШТЕЙН Олег Ильич [RU/RU]; 103064 Москва, Б.Казённый пер., д. 4, кв. 41 (RU) [EPSHTEIN, Oleg Illich, Moscow (RU)]

(74) Агент: ПОПОВ Андрей Сергеевич; 125009 Москва, Средний Кисловский пер., д. 7/10, кв. 26 (RU) [POPOV, Andrei Sergeevich, Moscow (RU)].



A1

(54) Title: METHOD FOR CORRECTING IMMUNE RESPONSE AND MEDICINAL AGENT

(54) Название изобретения: СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

(57) Abstract: The inventive method for curing immune-pathological state consists in injecting into the body the activated forms of ultra low doses of monoclonal or polyclonal, immune or natural antibodies against the molecule of the major histocompatibility complex of the human leukocyte antigen (HLA) or against the complex of the HLA molecule and the peptide associated thereto. Said activated form is produced by repeated sequential dissolution and external action. The inventive medicinal agent contains the activated form of ultra low doses of monoclonal, polyclonal or natural antibodies against the molecule of the major histocompatibility complex of the human leukocyte antigen (HLA) complex or against the complex of the HLA molecule and the peptide associated thereto. Said activated form is produced by repeated sequential dissolution and external action, mainly with the use of homeopathic technology.

[Продолжение на след. странице]



(57) Реферат: Способ лечения иммунопатологического состояния заключается в том, что в организм вводят активированные формы сверхмалых доз моноклональных или поликлональных, иммунных или естественных антител к молекуле главного комплекса гистосовместимости (HLA) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида; при этом активированную форму получают путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия. При этом лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к молекуле главного комплекса гистосовместимости (HLA) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида; при этом активированную форму получают путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

**СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА
И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для получения лекарственных препаратов, не имеющих выраженных побочных эффектов, и лечения различных иммунопатологических состояний.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1331508 A, A 61 K 39/00, 1984; SU 1730144 A1, C 12 N 7/00, 1992).

Известны также лекарственные препараты для коррекции нарушенного иммунного ответа (например, см. Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 7-е изд., 2000, стр.1155).

Однако данные препараты оказываются неэффективными при ряде иммунопатологических состояний, при которых в развитии патологического процесса значимую роль играют молекулы главного комплекса гистосовместимости I или II класса или ассоциированные с ними пептиды, что ограничивает сферу терапевтического использования антител.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение направлено на повышение эффективности лечения иммунопатологических состояний, формирование которых обусловлено нарушением физиологических процессов, опосредуемых молекулами главного комплекса гистосовместимости (преимущественно I или II класса) или ассоциированными с ними пептидами, а также на создание новых иммунотропных лекарственных средств, не имеющих выраженных побочных эффектов.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что при лечении иммунопатологического состояния в организм вводят сверхмалые дозы антител в

активированной форме, полученной путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, к молекуле главного комплекса гистосовместимости – HLA (преимущественно I или II класса) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида.

Лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных, иммунных или естественных антител к молекуле главного комплекса гистосовместимости – HLA (преимущественно I или II класса) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида; при этом активированную форму получают путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител возможно использование выделенного из полипептидной структуры молекулы фрагмента размером не менее 3 аминокислотных остатков.

Предпочтительно применение смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый фармакологический препарат, который характеризуется наличием иммунотропной активности, отсутствием побочных эффектов, экологической чистотой и низкой себестоимостью.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат приготовляют следующим образом.

Для лечения конкретного заболевания, патологического синдрома или иммунопатологического состояния экспериментально-клиническими методами выявляют, какая молекула главного комплекса гистосовместимости (преимущественно I или II класса) или ассоциированный с ней пептид участвуют в формировании иммунопатологического состояния.

Определяют первичную полипептидную структуру этой молекулы (белка или пептида) и выделяют или получают генноинженерными методами указанный белок или пептид. На основании данных о первичной структуре белка или пептида возможно получение методом твердофазного пептидного синтеза полипептидного фрагмента молекулы. Полученную рекомбинантную молекулу или ее фрагмент используют в качестве иммуногена для иммунизации лабораторных животных для получения иммунных антител или в гибридомной технологии для получения моноклональных антител. Полученные антитела очищают методом аффинной хроматографии.

Методика получения иммунных и моноклональных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела последовательно многократно разводят и подвергают внешнему воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя

потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

Примеры.

Пример 1.

Больной Р., 48 лет, в течение 27 лет страдает хроническим гломерулонефритом, осложнившимся нефросклерозом, хронической почечной недостаточностью (ХПН) и нефрогенной артериальной гипертензией. В связи с прогрессированием ХПН (до 3 степени, уровень креатинина 1000 мкМ) после HLA-типирования больному была проведена трансплантация донорской почки одновременно с нефрэктомией первично сморщеных почек. В связи с появлением на 5-й день после операции симптомов острого отторжения трансплантата и непереносимостью циклоспорина А больному назначено: активированная форма моноклональных антител к молекулам HLA-A, B и DR, соответствующим HLA-фенотипу донорской почки (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200) – по 10 капель водного раствора per os каждый час. Через сутки после начала лечения уменьшились общие симптомы криза отторжения (головная боль, анорексия, гипертермия, лейкоцитоз), через 3 суток после начала лечения повысился клиренс креатинина, снизилась протеинурия. Лабораторными методами подтверждено достоверное снижение *in vitro* реакции бласттрансформации лейкоцитов, полученных от реципиента, в смешанной культуре с лейкоцитами донора. Продолжено введение препарата 3-5 раз в сутки. Через 14, 30 и 60 дней после трансплантации – функция трансплантата удовлетворительная, признаков отторжения нет.

Пример 2.

Больная У., 36 лет, страдающая дилатационной кардиомиопатией, проконсультирована через 4 недели после операции по трансплантации сердца в связи с появлением признаков отторжения трансплантата на фоне проводимой антибактериальной и цитостатической (иммуносупрессивной) терапии. Назначено: активированная (потенцированная) форма сверхмалой дозы моноклональных антител к композиции пептидных фрагментов молекул главного комплекса гистосовместимости

HLA-A, B, C, G и DR, входящих в состав соответствующих молекул HLA-фенотипа донорского сердца (в смеси гомеопатических разведений C30+C1000) – по 1 таблетке 3 раза в сутки. Через 7 суток после начала лечения признаки отторжения трансплантата (и сопутствующей сердечной недостаточности) достоверно редуцировались, состояние реципиента удовлетворительное. Рекомендовано продолжить лечение.

Пример 3.

Больной В., 19 лет, в течение 5 лет страдает инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). В связи со снижением эффективности инсулиновой терапии и стойкой гипергликемией, развившимися после вирусного заболевания, больному назначено: композиция моноклональных антител к молекулам HLA, соответствующим основным гаплотипам, ассоциированным с ювенильным ИЗСД: B8, B15, B18, Dw3, Dw4, DR4. Антитела назначены в виде активированных (потенцированных) сверхмалых доз (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200) – по 1 таблетке 3 раза в сутки. Через 3 суток после начала лечения у больного снизилась выраженность гипергликемии после приема пищи, через 7 суток – нормализовался уровень глюкозы крови натощак. Через 2 недели дозы вводимого инсулина уменьшены в 2 раза.

Пример 4.

Больная Л., 42 лет, в течение 5 лет страдает ревматоидным артритом (РА). Является носителем HLA B27. Поступила в связи с обострением, уточненный клинический диагноз: ревматоидный артрит, высокой активности, полиартрит с лихорадочным синдромом. В связи с непереносимостью глюкокортикоидных препаратов назначено: поликлональные антитела к синтетическому пептидному фрагменту молекулы HLA B27, ассоциированной с ревматоидным артритом. Антитела назначены в виде активированных (потенцированных) сверхмалых доз (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C200) – по 1 таблетке для рассасывания во рту каждые 2 часа. Через 3 суток после начала лечения зарегистрировано снижение активности воспалительного процесса (снижение

температуры тела до субфебрильной, уменьшение проявлений артрита). Через 10 суток после начала лечения обострение заболевания купировано, рекомендовано продолжить поддерживающее лечение (по 1 таблетке 3 раза в сутки). При повторном осмотре через 3 недели – клиническая ремиссия РА.

Пример 5.

При онкологических заболеваниях опухолевая прогрессия в значительной степени обусловлена сниженной экспрессией на клетках опухоли молекул 1 класса главного комплекса гистосовместимости (МНС 1), что сопровождается снижением эффективности клеточных механизмов противоопухолевой цитотоксичности. При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к молекулам МНС 1 класса на течение опухолевого процесса мышам линии C57Bl/6 вводили внутримышечно $4\text{-}6 \times 10^6$ клеток меланомы B-16 в 0,1 мл физиологического раствора в бедро задней лапы. Мыши опытной группы получали сверхмалые дозы активированных антител к композиции пептидных фрагментов мышиных молекул МНС 1 класса (смесь гомеопатических разведений D12+C30+LM2) – по 0,2 мл водного раствора per os 2 раза в сутки. Показано, что в опытной группе средняя продолжительность жизни мышей составила 60-80 дней (в контроле – 30-40 дней); у мышей, получавших активированные антитела, масса опухоли и число метастазов в легких были достоверно меньше, чем в контроле.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ коррекции иммунного ответа, при котором в организм вводят активированные формы сверхмалых доз моноклональных или поликлональных, иммунных или естественных антител к молекуле главного комплекса гистосовместимости (HLA) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида; при этом активированную форму получают путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.
2. Лекарственное средство, содержащее активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных, иммунных или естественных антител к молекуле главного комплекса гистосовместимости (HLA) или к комплексу молекулы HLA и ассоциированного с ней пептида; при этом активированную форму получают путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
3. Лекарственное средство по п.2, характеризующееся тем, что используют смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 02/00375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395, A61P 37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 39/395, A61P 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 98109384 A (O.V. CHERNOVA) 10.03.2000, the claims	1-3
Y	US 5260422 A (ANERGEN, INC.) November 9, 1993, the claims, description pages 6, 7	1-3
A	US 5733572 A (IMARX PHARMACEUTICAL CORP.) Mar. 31, 1998, the claims, the abstract, description page 38, 1 st paragraph	1-3
A	ROIT A. Osnovy immunologii, M., "Mir", 1999, pages 305-307	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 November 2002 (09.11.2002)

Date of mailing of the international search report

21 November 2002 (21.11.2002)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 02/00375

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 39/395, A61P 37/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 39/395, A61P 37/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 98109384 A (О. В. ЧЕРНОВА) 10.03.2000, формула	1-3
Y	US 5260422 A (ANERGEN, INC.) November 9, 1993, формула, описание c.6,7	1-3
A	US 5733572 A (IMARX PHARMACEUTICAL CORP.) Mar. 31, 1998, формула, реферат, описание стр. 38, 1 абзац	1-3
A	РОЙТ А. Основы иммунологии, М., "Мир", 1999, с.305-307	1-3

последующие документы указаны в продолжении графы С. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 09 ноября 2002 (09.11.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 21 ноября 2002 (21.11.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной
собственности
РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб.,
30,1 Факс: 243-3337, телеграф: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Т. Якунина

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)