



(12) **SØKNAD**

(19) NO

(21) **20130265**

(13) **A1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 5/48 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20130265	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2011.07.15 PCT/IB2011/002177
(22)	Inng.dag	2013.02.18	(85)	Videreføringsdag	2013.02.18
(24)	Løpedag	2011.07.15	(30)	Prioritet	2010.07.21, RU, 2010130348 2011.07.01, RU, 2011127051
(41)	Alm.tilgj	2013.04.18			
(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	Et farmasøytisk kombinasjonspreparat og fremgangsmåter for behandling av diabetes og metabolske forstyrrelser		
(57)	Sammendrag			

Den foreliggende søknad tilveiebringer et farmasøytisk preparat for administrering til en pasient som lider av diabetes og andre metabolske forstyrrelser, forbindelsen omfatter a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

FARMASØYTISK KOMBINASJONSPREPARAT OG FREMGANGSMÅTER FOR BEHANDLING AV DIABETES OG METABOLSKE FORSTYRRELSER

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5 Den foreliggende oppfinnelsen er relatert til feltet medisin og kan anvendes for behandling og forebygging av sykdommer forbundet med diabetes og andre metabolske forstyrrelser.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

10 Diabetes mellitus er en kronisk tilstand kjennetegnet ved hyperglykemi (høye nivåer av sukker i blodet). Vedvarende forøkelse av glukosenivåer i blodet øker risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner, slik som nyreskade, synstap, hjertesykdom og fotsår.

Det er to typer av diabetes: type 1 diabetes og type 2 diabetes. Med type 1
15 diabetes utvikles hyperglykemi fordi bukspyttkjertelen ikke kan produsere insulin. Denne type diabetes oppstår vanligvis i barndommen eller hos unge voksne. Ved type 2 diabetes er bukspyttkjertelen i stand til å produsere insulin, men den kan ikke tilstrekkelig dekke kroppens behov. Problemet er at kroppen ikke responderer på insulinet på en hensiktsmessig måte, som i sin tur fører til mindre glukose som
20 absorberes av cellene og som resulterer i unormalt forhøyede blodglukose-nivåer. Etter overarbeidelse av bukspyttkjertelen i flere år, kan bukspyttkjertelen eventuelt svikte og bruke opp sin evne til å produsere insulin, og en person med type 2 diabetes kan ved dette tidspunktet behøve insulinbehandling.

Insulin, et naturlig hormon produsert av bukspyttkjertelen, transporterer
25 glukose fra blodstrømmen til innsiden av cellene. Hovedoppgaven til insulin er således å regulere glukosetransporten inn i cellene for derved å senke nivået av glukose i blodet.

Virkningene ved insulin kontrolleres ved aktiveringen av en heterotetramer-
reseptor som finnes i plasmamembranen. Insulinreseptoren er et glykoprotein satt
30 sammen av to ekstracellulære alfa-subenheter og to transmembrane beta-subenheter bundet sammen med disulfidbindinger. Ullrich et al., Nature, 313:756–61, 1985. Alfa-subenhetene inneholder det insulinbindende domenet og den intracellulære delen av beta-subenheten inneholder den insulin-regulerte tyrosinproteinkinasen (enzymet som katalyserer overføringen av en høy-energigruppe fra en donor (vanligvis ATP) til en
35 akseptor).

Når et insulinmolekyl frigjøres av beta-cellene i bukspyttkjertelen og ankommer til en celle, bindes det til insulinreseptoren på overflaten av de fleste cellene. I det insulin bindes, aktiveres den indre fosfortransferasefunksjonen til insulinreseptor beta-subenheten, som fører til tyrosinfosorylering av flere

intracellulære proteiner. Når insulinreseptoren er aktivert, fører fosforyleringshendelsen til en økning i glukoselagring og følgelig en reduksjon i nivåene av blodglukose.

Effektiv kontroll av glukosenivået er vanskelig å oppnå over lengre perioder, selv ved de mest nøyaktige metodene for insulinterapi hos de mest motiverte pasientene. Det er derfor et kontinuerlig behov for nye legemidler med ønsket terapeutisk effekt for behandling av sykdommer og metabolske forstyrrelser.

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

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

Den terapeutiske effekten av en ekstremt fortynnet (eller ultralav) form av antistoffer potensert ved hjelp av homøopatisk teknologi er oppdaget av oppfinneren av den foreliggende patentsøknaden, dr. Oleg I. Epshtein. U.S. patent-nummer 7 582 294 angir et medikament for behandling av godartet prostatisk hyperplasi eller prostatitt ved administrering av en homøopatisk aktivert form av antistoffer mot prostataspesifikt antigen (PSA). U.S. patentnummer 7 700 996 angir en homøopatisk potensert form av antistoffer mot endotelial NO-syntase. Den homøopatisk potenserte formen av antistoffer

mot endotelial NO-syntase er markedsført i den russiske føderasjonen og andre land under navnet Impaza®.

OPPSUMMERING

I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat for administrering til en pasient som lider av sykdommer av diabetes og andre metabolske forstyrrelser, hvor preparatet omfatter a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat for administrering til en pasient som lider av sykdommer av diabetes og andre metabolske forstyrrelser, hvor preparatet omfatter a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I en variant omfatter det farmasøytiske preparatet ifølge dette aspektet av oppfinnelsen a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase, hvor insulinreseptormolekylet omfatter minst en alfa-subenhet og minst én beta-subenhet.

I en variant omfatter det farmasøytiske preparatet ifølge dette aspektet av oppfinnelsen aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor i form av en blanding av C12, C30 og C200 homøopatiske fortynninger impregnert inn i en fast bærer. Den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase i form av blandingen C12, C30 og C200 homøopatiske fortynninger kan i det vesentlige impregneres inn i den faste bæreren.

I en annen variant inkluderer det farmasøytiske preparatet ifølge dette aspektet av oppfinnelsen den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase som er i form av en blanding av C12, C30 og C200 homøopatiske fortynninger impregnert inn i en fast bærer. Den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor er i form av blanding av C12, C30 og C200 homøopatiske fortynninger og kan deretter impregneres inn i den faste bæreren.

Fortrinnsvis er den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff, mer foretrukket, et polyklonalt antistoff. I en variant av dette aspektet av oppfinnelsen fremstilles den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et C-

terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor fremstilt ved suksessive centesimale fortyninger koblet med risting av hver fortyning.

Fortrinnsvis er den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff, mer foretrukket et polyklonalt antistoff. I en variant av dette aspektet av oppfinnelsen fremstilles den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase ved suksessive centesimale fortyninger koblet med risting av hver fortyning.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av type I diabetes, fremgangsmåten omfatter administrering til pasienten av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av type I-diabetes, fremgangsmåten omfatter administrering til pasienten av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av type II diabetes, fremgangsmåten omfatter administrering til pasienten av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av type II diabetes, fremgangsmåten omfatter administrering til pasienten av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å redusere blodglukosenivået hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering til pattedyret av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å redusere blodglukosenivået hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering til pattedyret av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle insulinresistens hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering til pattedyret av

en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle insulinsresistens hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering til pattedyret av en kombinasjon av a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

I en variant av dette aspektet av oppfinnelsen er det tilveiebrakt administrering av fra én til to enhetsdoseformer av den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og fra én til to enhetsdoseformer av den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase, hver av doseformene administreres fra én gang daglig til fire ganger daglig. Fortrinnsvis administreres den ene til de to enhetsdoseformene hver av de aktiverte-potenserte formene av antistoffer to ganger daglig.

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 på indikatorer for arealet 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 indikatorer for område under konsentrasjonstidskurve (AUC) ved glukosetoleransetest hos rotter med spontan ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Figur 5 – Illustrerer dynamikken til glukose og glykolerte hemoglobinnivåer hos pasienter med type 1 diabetes mellitus mot bakgrunnen med inntak av IR Ab + NOS Ab-preparat.

Figur 6 – Illustrerer dynamikken til glukose og glykolerte hemoglobinnivåer i pasienter med type 2 diabetes mellitus mot bakgrunnen med inntak av IR Ab + NOS Ab-preparat.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

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

Med begrepet «antistoff» som anvendt her, menes et immunoglobulin som spesifikt binder til, og er derved definert som komplementært til en spesifikk romlig og

polar organisering av et annet molekyl. Antistoffer som angitt i kravene kan inkludere et fullstendig immunoglobulin eller fragment derav, kan være naturlig, polyklonalt eller monoklonalt, og kan inkludere ulike klasser og isotyper, slik som IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b og IgG3, IgM, osv. Fragmenter derav kan inkludere Fab, Fv og F(ab')₂, Fab' og liknende. Entall «antistoff» inkluderer flertall «antistoffer».

Begrepet henholdsvis «aktivert-potensert form» eller «potensert form», med hensyn til antistoffer angitt her, er anvendt for å betegne et produkt med homøopatisk potensiering av enhver startløsning av antistoffer. «Homøopatisk potensiering» betegner anvendelsen av homøopatiske fremgangsmåter for å gi homøopatisk potens til en startløsning av et relevant stoff. Selv om det ikke er så begrenset kan «homøopatisk potensiering» involvere for eksempel gjentatte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig (mekanisk) risting. Med andre ord utsettes en startløsning av antistoff for etterfølgende gjentatte fortynning og gjentatte vertikale risting av hver oppnådde løsning i samsvar med homøopatisk teknologi. Den foretrukne konsentrasjonen av startløsningen 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 prosedyre for fremstilling av hver komponent, dvs. antistoffløsning, er anvendelsen av blandingen av tre vandige- eller vandigalkoholfortynninger av den primære matrikløsningen (modertinktur-) 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 vandig-alkoholfortynninger av den primære matrikløsningen av antistoffet fortynnet henholdsvis 100¹², 100³⁰ 100⁵⁰ 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 her ved referanse i sin helhet og for det angitte formålet. Mens begrepet «aktivert-potensert form» er anvendt i kravene, er begrepet «ultralave doser» anvendt i eksemplene. Begrepet «ultralave doser» ble et fagbegrep ifølge teknikkens stand dannet ved studie og anvendelse av homøopatisk fortynnet og potensert form av forbindelse. Begrepet «ultralav dose» eller «ultralave 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» 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 opprinnelig, isolert antistoff i en molekylær form for etterfølgende
 5 gjentatte fortynninger koblet med en ekstern påvirkning, slik som mekanisk ristning. Den eksterne behandlingen i løpet av konsentrasjonsreduksjon, kan også utføres for eksempel ved eksponering for ultrasoniske, elektromagnetiske eller andre fysiske faktorer. V. Schwabe "Homöopathic 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
 10 slike prosesser som er godt aksepterte fremgangsmåter for homøopatisk potensiering ifølge teknikkens stand innen homøopati. Denne prosedyren gir opphav til en enhetlig reduksjon i molekylær konsentrasjon av den opprinnelige molekylære formen av antistoffet. Denne prosedyren gjentas inntil den ønskede homøopatiske potensen oppnås. For det enkelte antistoffet kan den ønskede homøopatiske potensen bestemmes ved å utsette de
 15 mellomliggende fortynningene for biologisk testing i den ønskede farmakologiske modellen. Selv om det ikke er så begrenset, kan 'homøopatisk potensiering' for eksempel involvere gjentatte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig vertikal (mekanisk) risting. Med andre ord utsettes en startløsning av antistoff for etterfølgende gjentatt fortynning og flere vertikale ristinger av hver oppnådde løsning i samsvar med
 20 homøopatisk teknologi. Den ønskede konsentrasjonen av startløsningen 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 vandig-alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen (modertinktur) av antistoffer fortynnet
 25 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 vandigalkoholfortynninger av den primære matriksløsningen (modertinktur) 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
 30 kan oppnå den ønskede potesen er også tilveiebrakt for eksempel i U.S. patentnr. 7 229 648 og 4 311 897, som er innført her med referanse for det ønskede formålet. Fremgangsmåten egnet for den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene beskrevet her er beskrevet i mer detalj nedenfor.

Det har vært en betydelig mengde uenighet med hensyn til homøopatisk
 35 behandling av mennesker. Mens den foreliggende oppfinnelsen er avhengig av aksepterte, homøopatiske prosesser for å oppnå «aktivert-potensert» form av antistoffer er den ikke bare avhengig av homøopati hos mennesker som bevis på aktivitet. Det har overraskende blitt oppdaget av oppfinneren av den foreliggende søknaden og tydelig vist i de aksepterte farmakologiske modellene, at løsningsmidlet som til slutt er

oppnådd etter etterfølgende gjentatte fortynninger fra en opprinnelig molekyllær form av et antistoff, definitivt har aktivitet uavhengig av tilstedeværelsen av spormengder av den molekyllære formen av antistoffet i målfortynningen. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet tilveiebrakt her er testet med hensyn til biologisk aktivitet i godt
 5 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. De kliniske studiene på mennesker, også tilveiebrakt her nedenfor er blant annet bevis på at den observerte aktiviteten i dyremodellen er godt overført til behandling av mennesker. Studien på mennesker
 10 tilveiebringer også bevis på tilgjengelighet av de «aktiverte-potenserte» formene beskrevet her for å behandle angitte humane sykdommer eller forstyrrelser vel akseptert som patologiske tilstander i den medisinske vitenskapen.

Den «aktiverte-potenserte»-formen av antistoffet i følge oppfinnelsen omfatter også bare løsninger eller faste preparater med biologisk aktivitet som ikke kan forklares
 15 ved tilstedeværelsen av den molekyllære formen av antistoffet som er igjen fra den opprinnelige utgangsløsningen. Med andre ord, mens det kan vurderes at den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet kan inneholde spormengder av den opprinnelige molekyllære formen av antistoffet, kan ikke en fagmann på området tilskrive den observerte biologiske aktiviteten i de aksepterte, farmakologiske
 20 modellene til den gjenværende molekyllære formen av antistoffet med noen grad av sansynlighet som følge av de ekstremt lave konsentrasjonene av den molekyllære formen av antistoffet som er igjen etter de etterfølgende fortynningene. Mens oppfinnelsen ikke er begrenset av noen spesifikk teori, kan den biologiske aktiviteten til den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene ifølge den foreliggende
 25 oppfinnelsen ikke tilskrives den opprinnelige molekyllære formen av antistoffet. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet foretrekkes i vandig eller fast form hvor konsentrasjonen av den opprinnelige molekyllære formen av antistoffet er under grensen for påvisning ved hjelp av de aksepterte, analytiske teknikkene, slik som kapillær elektroforese og høytytelsesvæske-kromatografi. Særlig foretrukket er den
 30 «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet i flytende eller fast form hvor konsentrasjonen av den molekyllære formen av antistoffet er under Avogadros tall. I farmakologien til molekyllære former av terapeutiske stoffer, er det vanlig praksis å lage en doseresponskurve hvor nivået av farmakologisk respons er plottet mot konsentrasjonen av det aktive medikamentet administrert til individet eller testet *in*
 35 *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 lavere enn terskeldosen for den molekyllære formen av antistoffet i den angitte, biologiske modellen.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer et farmasøytisk preparat for administrering til en pasient som lider av sykdommer fra diabetes og andre metabolske forstyrrelser, som omfatter a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase. Som angitt her ovenfor er hver av de individuelle komponentene i kombinasjonen generelt kjent for deres egne individuelle medisinske anvendelser. Imidlertid oppdaget oppfinnerne av foreliggende patentsøknad overraskende at administrering av kombinasjonen er anvendbar for behandling av en pasient med diabetes og insulinresistens og videre reduserer blodglukosenivåer. Mens søkeren ikke er bundet av denne teorien, antas det at “akselerator”-hypotesen om at type I diabetes mellitus (DM) og type II diabetes mellitus er samme sykdom kjennetegnet ved insulinresistens, der utvikling av type I DM og type II DM bestemmes av pasientens genotype. Denne hypotesen benekter ikke rollen til de autoimmune prosessene, imidlertid sår den tvil om dets primære rolle. “Akselerator”-hypotesen deler type I og type II diabetes mellitus i henhold til progresjonshastigheten: ved type I diabetes bestemmer rask utvikling av patologiske forandringer den tidlige begynnelsen på manifestasjonen av kliniske sykdomssymptomer. Hypotesen ble for første gang foreslått i 2001 og er nå bekreftet av resultatene i 6 uavhengige kliniske forsøk (se Wilkin, T.J. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type [I] as well as type II diabetes. // International Journal of Obesity. 2009. Vol. 33 – s. 716–726). En nøkkelrolle i patogenesen av begge typer diabetes er spilt av insulinresistens, hvor reduksjon fører til lindring av det kliniske forløpet av både type I diabetes og type II diabetes (se Cellular mechanisms of insulin resistance. World Congress on Insulin Resistance Syndrome, 2009, Diabetes Care. 2010: Vol. 33, N8, s. 103–108). Rollen til insulinreseptor beta-subenheten i insulinsignalveien er kjent. Etter insulinbinding med reseptoren og beta-subenhetsaktivering, kan reaksjonsveien gå inn i to forskjellige retninger: fosfatidylinositol 3-kinase (PI 3- K) eller MAP-kinase (MAP – K). Den første reaksjonsveien ser ut til å være nødvendig for realisering av hoveddelen av de metabolske og antiapoptotiske virkningene av insulin, og den alternative reaksjonsveien er forbundet med dets ikke-metabolske, proliferative og mitogene effekter. Ved insulinresistens har det blitt vist at kun metabolsk insulinresistens, knyttet til beta-subenhetsaktiveringen langs P13-K-reaksjonsveien spiller en viktig rolle ved bestemmelse av utviklingen av diabetes mellitus. (se Muntoni, S, Muntoni, S. *Insulin Resistance: Pathophysiology and Rationale for Treatment*, Ann. Nutr. Metab. 2011: Vol. 58, N1, s. 25–36). Det farmasøytiske preparatet ifølge oppfinnelsen sikrer en effekt på metabolsk insulinresistens.

Det farmasøytiske preparatet i samsvar med dette aspektet av oppfinnelsen kan være i flytende eller fast form. Hver av de aktiverte, potenserte formene av antistoffene inkludert i det farmasøytiske preparatet er fremstilt fra en opprinnelig molekylær form av antistoffet via en fremgangsmåte akseptert innen den homøopatiske teknikken.

5 Utgangsantistoffene kan være monoklonale eller polyklonale antistoffer fremstilt i samsvar med kjente prosesser, for eksempel som beskrevet i *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Méditsyna", 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 her.

10 Monoklonale antistoffer kan oppnås, for eksempel ved hjelp av hybridom-teknologi. Startrinn 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
15 fremgangsmåtene som ved 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, enten endotelial NO-syntase og C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller endotelial NO-syntase og human
20 insulinreseptor. Dyrenes immunsystem genererer tilsvarende antistoffer, som fås fra dyrene på kjent måte. Denne prosedyren muliggjør fremstilling av et monospesifikt antistoffrikt serum. Hvis ønskelig, kan serum med antistoffer renses, for eksempel ved anvendelse av affinitetskromatografi, fraksjonering ved saltutfelling eller
25 ionebyttekromatografi. Det resulterende rensede, antistoffanrikede serumet kan anvendes som et utgangsmateriale for fremstillingen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffene. Den foretrukne konsentrasjonen av den resulterende opprinnelige 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 er anvendelsen
30 av blandingen av tre vandige alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen av antistoffer 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 ønskede fortynningen oppnådd via den homøopatiske prosessen. For å oppnå en fast enhetsdoseringsform av kombinasjonen
35 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 aktiverte-potenserte formen som omfatter kombinasjonen ifølge oppfinnelsen et

polyklonalt dyreantistoff mot det tilsvarende antigenet, dvs. C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor eller human insulinreseptor og endotelial NO-syntase. For å oppnå den aktiverte-potenserte formen av polyklonale antistoffer mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor kan det ønskede antigenet injiseres som et immunogen inn i et laboratoriedyr, fortrinnsvis kaniner. Peptider av spesiell interesse kan inkludere minst omtrent 3 aminosyrer, vanligvis minst omtrent 10 på hver side av sekvensen, fortrinnsvis med minst 3 aminosyrer på den C-terminale siden. De følgende sekvensene av human insulinreseptor er spesifikt vurdert som egnede antigener:

Hele alfa-subenheten av human insulinreseptor:

SEQ ID NR.: 1

His Leu Tyr

15													28		30
	Pro	Gly	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Met	Asp	Ile	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr
	31				35					40					45
	Arg	Leu	His	Glu	Leu	Glu	Asn	Cys	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	His	Leu
	46				50					55					60
20	Gln	Ile	Leu	Leu	Met	Phe	Lys	Thr	Arg	Pro	Glu	Asp	Phe	Arg	Asp
	61				65					70					75
	Leu	Ser	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Ile	Thr	Asp	Tyr	Leu	Leu	Leu
	76				80					85					90
	Phe	Arg	Val	Tyr	Gly	Leu	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asn
25	91				95					100					105
	Leu	Thr	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu	Phe	Phe	Asn	Tyr	Ala	Leu
	106				110					115					120
	Val	Ile	Phe	Glu	Met	Val	His	Leu	Lys	Glu	Leu	Gly	Leu	Tyr	Asn
	121				125					130					135
30	Leu	Met	Asn	Ile	Thr	Arg	Gly	Ser	Val	Arg	Ile	Glu	Lys	Asn	Asn
	136				140					145					150
	Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Ala	Thr	Ile	Asp	Trp	Ser	Arg	Ile	Leu	Asp
	151				155					160					165
	Ser	Val	Glu	Asp	Asn	Tyr	Ile	Val	Leu	Asn	Lys	Asp	Asp	Asn	Glu
35	166				170					175					180
	Glu	Cys	Gly	Asp	Ile	Cys	Pro	Gly	Thr	Ala	Lys	Gly	Lys	Thr	Asn

	181				185					190					195
	Cys	Pro	Ala	Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Gln	Phe	Val	Glu	Arg	Cys	Trp
	196				200					205					210
	Thr	His	Ser	His	Cys	Gln	Lys	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Cys	Lys	Ser
5	211				215					220					225
	His	Gly	Cys	Thr	Ala	Glu	Gly	Leu	Cys	Cys	His	Ser	Glu	Cys	Leu
	226				230					235					240
	Gly	Asn	Cys	Ser	Gln	Pro	Asp	Asp	Pro	Thr	Lys	Cys	Val	Ala	Cys
	241				245					250					255
10	Arg	Asn	Phe	Tyr	Leu	Asp	Gly	Arg	Cys	Val	Glu	Thr	Cys	Pro	Pro
	256				260					265					270
	Pro	Tyr	Tyr	His	Phe	Gln	Asp	Trp	Arg	Cys	Val	Asn	Phe	Ser	Phe
	271				275					280					285
	Cys	Gln	Asp	Leu	His	His	Lys	Cys	Lys	Asn	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly
15	286				290					295					300
	Cys	His	Gln	Tyr	Val	Ile	His	Asn	Asn	Lys	Cys	Ile	Pro	Glu	Cys
	301				305					310					315
	Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Met	Asn	Ser	Ser	Asn	Leu	Leu	Cys	Thr	Pro
	316				320					325					330
20	Cys	Leu	Gly	Pro	Cys	Pro	Lys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Glu	Gly	Glu
	331				335					340					345
	Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Thr	Ser	Ala	Gln	Glu	Leu	Arg	Gly	Cys
	346				350					355					360
	Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile	Ile	Asn	Ile	Arg	Gly	Gly	Asn
25	361				365					370					375
	Asn	Leu	Ala	Ala	Glu	Leu	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Leu	Ile	Glu	Glu
	376				380					385					390
	Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Ile	Arg	Arg	Ser	Tyr	Ala	Leu	Val	Ser
	391				395					400					405
30	Leu	Ser	Phe	Phe	Arg	Lys	Leu	Arg	Leu	Ile	Arg	Gly	Glu	Thr	Leu
	406				410					415					420
	Glu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ala	Leu	Asp	Asn	Gln	Asn	Leu
	421				425					430					435
	Arg	Gln	Leu	Trp	Asp	Trp	Ser	Lys	His	Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Gln
35	436				440					445					450
	Gly	Lys	Leu	Phe	Phe	His	Tyr	Asn	Pro	Lys	Leu	Cys	Leu	Ser	Glu

	451		455		460		465
	Ile	His	Lys	Met	Glu	Glu	Val
					Ser	Gly	Thr
					Lys	Gly	Arg
					Gln	Glu	
	466		470		475		480
	Arg	Asn	Asp	Ile	Ala	Leu	Lys
					Thr	Asn	Gly
					Asp	Gln	Ala
					Ser	Cys	
5	481		485		490		495
	Glu	Asn	Glu	Leu	Leu	Lys	Phe
					Ser	Tyr	Ile
					Arg	Thr	Ser
					Phe	Asp	
	496		500		505		510
	Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Trp	Glu
					Pro	Tyr	Trp
					Pro	Pro	Asp
					Phe	Arg	
	511		515		510		525
10	Asp	Leu	Leu	Gly	Phe	Met	Leu
					Phe	Tyr	Lys
					Glu	Ala	Pro
					Tyr	Gln	
	526		530		535		540
	Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Asp	Gly
					Gln	Asp	Ala
					Cys	Gly	Ser
					Asn	Ser	
	541		545		550		555
	Trp	Thr	Val	Val	Asp	Ile	Asp
					Pro	Pro	Leu
					Arg	Ser	Asn
					Asp	Pro	
15	556		560		565		570
	Lys	Ser	Gln	Asn	His	Pro	Gly
					Trp	Leu	Met
					Arg	Gly	Leu
					Lys	Pro	
	571		575		580		585
	Trp	Thr	Gln	Tyr	Ala	Ile	Phe
					Val	Lys	Thr
					Leu	Val	Thr
					Phe	Ser	
	586		590		595		600
20	Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly
					Ala	Lys	Ser
					Asp	Ile	Ile
					Tyr	Val	
	601		605		610		615
	Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro
					Ser	Val	Pro
					Leu	Asp	Pro
					Ile	Ser	
	616		620		625		630
	Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Gln	Ile
					Ile	Leu	Lys
					Trp	Lys	Pro
					Pro		
25	631		635		640		645
	Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile
					Thr	His	Tyr
					Leu	Val	Phe
					Trp	Glu	
	646		650		655		660
	Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu
					Leu	Phe	Glu
					Leu	Asp	Tyr
					Cys	Leu	
	661		665		670		675
30	Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser
					Arg	Thr	Trp
					Ser	Pro	Pro
					Phe	Glu	
	676		680		685		690
	Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His
					Asn	Gln	Ser
					Glu	Tyr	Glu
					Asp	Ser	
	691		695		700		705
	Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys
					Pro	Lys	Thr
					Asp	Ser	Gln
					Ile	Leu	
35	706		710		715		720
	Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser
					Phe	Arg	Lys
					Thr	Phe	Glu
					Asp	Tyr	

5

Fragmenter av alfa-subenheten av human inulinreseptor:

SEQ ID NR.: 2

10

15

20

SEQ ID NR.: 4

25

SEQ ID NR.: 5

30

556

560

SEQ ID NR.: 6

5

Asp Ile Ile Tyr Val

611

615

Gln Thr Asp Ala Thr

616

620

10

SEQ ID NR.: 7

Tyr Glu Asp Ser

702

705

Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile

706

710

715

719

15

Hele beta-subenheten av human insulinreseptor:

SEQ ID NR.: 8

Ser Leu Gly

20

763

765

Asp Val Gly Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe

766

770

775

780

Pro Asn Thr Ser Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His

781

785

790

795

25

Arg Pro Phe Glu Lys Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser

796

800

805

810

Gly Leu Arg His Phe Thr Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys

811

815

820

825

Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val

30

826

830

835

840

Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly

	841				845					850					855
	Pro	Val	Thr	His	Glu	Ile	Phe	Glu	Asn	Asn	Val	Val	His	Leu	Met
	856				860					865					870
	Trp	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Tyr	Glu
5	871				875					880					885
	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	His	Leu	Cys	Val
	886				890					895					900
	Ser	Arg	Lys	His	Phe	Ala	Leu	Glu	Arg	Gly	Cys	Arg	Leu	Arg	Gly
	901				905					910					915
10	Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Val	Arg	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu
	916				920					925					930
	Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Val	Thr
	931				935					940					945
	Asp	Tyr	Leu	Asp	Val	Pro	Ser	Asn	Ile	Ala	Lys	Ile	Ile	Ile	Gly
15	946				950					955					960
	Pro	Leu	Ile	Phe	Val	Phe	Leu	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Gly	Ser	Ile
	961				965					970					975
	Tyr	Leu	Phe	Leu	Arg	Lys	Arg	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro
	976				980					985					990
20	Leu	Tyr	Ala	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ser	Asp	Val
	991				995					1000					1005
	Phe	Pro	Cys	Ser	Val	Tyr	Val	Pro	Asp	Glu	Trp	Glu	Val	Ser	Arg
	1006				1010					1015					1020
	Glu	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Gln	Gly	Ser	Phe	Gly
25	1021				1025					1030					1035
	Met	Val	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ala	Arg	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu	Ala
	1036				1140					1145					1050
	Glu	Thr	Arg	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Val	Asn	Glu	Ser	Ala	Ser	Leu
	1051				1155					1160					1065
30	Arg	Glu	Arg	Ile	Glu	Phe	Leu	Asn	Glu	Ala	Ser	Val	Met	Lys	Gly
	1066				1170					1175					1080
	Phe	Thr	Cys	His	His	Val	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Val	Val	Ser	Lys
	1081				1185					1190					1095
	Gly	Gln	Pro	Thr	Leu	Val	Val	Met	Glu	Leu	Met	Ala	His	Gly	Asp
35	1096				1100					1105					1110
	Leu	Lys	Ser	Tyr	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Glu	Asn	Asn

	1111	1115	1120	1125
	Pro Gly Arg	Pro Pro Pro Thr Leu	Gln Glu Met Ile Gln Met	Ala
	1126	1130	1135	1140
	Ala Glu Ile	Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu	Asn Ala Lys Lys	Phe
5	1141	1145	1150	1155
	Val His Arg	Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys	Met Val Ala His	Asp
	1156	1160	1165	1170
	Phe Thr Val	Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met	Thr Arg Asp Ile	Tyr
10	1171	1175	1180	1185
	Glu Thr Asp	Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Lys	Gly Leu Leu Pro	Val
	1186	1190	1195	1200
	Arg Trp Met	Ala Pro Glu Ser Leu Lys Asp	Gly Val Phe Thr	Thr
	1201	1205	1210	1215
	Ser Ser Asp	Met Trp Ser Phe Gly Val Val	Leu Trp Glu Ile	Thr
15	1216	1220	1225	1230
	Ser Leu Ala	Glu Gln Pro Tyr Gln Gly Leu	Ser Asn Glu Gln	Val
	1231	1235	1240	1245
	Leu Lys Phe	Val Met Asp Gly Gly Tyr Leu	Asp Gln Pro Asp	Asn
20	1246	1250	1255	1260
	Cys Pro Glu	Arg Val Thr Asp Leu Met Arg	Met Cys Trp Gln	Phe
	1261	1265	1270	1275
	Asn Pro Lys	Met Arg Pro Thr Phe Leu Glu	Ile Val Asn Leu	Leu
	1276	1280	1285	1290
	Lys Asp Asp	Leu His Pro Ser Phe Pro Glu	Val Ser Phe Phe	His
25	1291	1295	1300	1305
	Ser Glu Glu	Asn Lys Ala Pro Glu Ser Glu	Glu Leu Glu Met	Glu
	1306	1310	1315	1320
	Phe Glu Asp	Met Glu Asn Val Pro Leu Asp	Arg Ser Ser His	Cys
30	1321	1325	1330	1335
	Gln Arg Glu	Glu Ala Gly Gly Arg Asp Gly	Gly Ser Ser Leu	Gly
	1336	1340	1345	1350
	Phe Lys Arg	Ser Tyr Glu Glu His Ile Pro	Tyr Thr His Met	Asn
	1351	1355	1360	1365
	Gly Gly Lys	Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr	Leu Pro Arg Ser	Asn
35	1366	1370	1375	1380
	Pro Ser			

13811382

Fragmenter av C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor:

SEQ ID NR.: 9

5 Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro
1368 1370 1375 1377

SEQ ID NR.: 10

Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn
10 1372 1375 1380
Pro Ser
13811382

SEQ ID NR.: 11

15 Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr
13691370 1375

SEQ ID NR.: 12

Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn
20 1366 1370 1375 1380
Pro Ser
13811382

SEQ ID NR.: 13

25 Asn
1365
Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn
1366 1370 1375 1380
Pro Ser
30 13811382

Anvendelsen av human insulinreseptor som antigen er også omfattet. Den egnede sekvensen av slikt antigen er som følger:

SEQ ID NR.: 14

	Met	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Arg	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu
5	1				5				10					15	
	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Gly	His	Leu	Tyr
	16				20				25					30	
	Pro	Gly	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Met	Asp	Ile	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr
	31				35				40					45	
10	Arg	Leu	His	Glu	Leu	Glu	Asn	Cys	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	His	Leu
	46				50				55					60	
	Gln	Ile	Leu	Leu	Met	Phe	Lys	Thr	Arg	Pro	Glu	Asp	Phe	Arg	Asp
	61				65				70					75	
	Leu	Ser	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Ile	Thr	Asp	Tyr	Leu	Leu	Leu
15	76				80				85					90	
	Phe	Arg	Val	Tyr	Gly	Leu	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asn
	91				95				100					105	
	Leu	Thr	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu	Phe	Phe	Asn	Tyr	Ala	Leu
	106				110				115					120	
20	Val	Ile	Phe	Glu	Met	Val	His	Leu	Lys	Glu	Leu	Gly	Leu	Tyr	Asn
	121				125				130					135	
	Leu	Met	Asn	Ile	Thr	Arg	Gly	Ser	Val	Arg	Ile	Glu	Lys	Asn	Asn
	136				140				145					150	
	Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Ala	Thr	Ile	Asp	Trp	Ser	Arg	Ile	Leu	Asp
25	151				155				160					165	
	Ser	Val	Glu	Asp	Asn	Tyr	Ile	Val	Leu	Asn	Lys	Asp	Asp	Asn	Glu
	166				170				175					180	
	Glu	Cys	Gly	Asp	Ile	Cys	Pro	Gly	Thr	Ala	Lys	Gly	Lys	Thr	Asn
	181				185				190					195	
30	Cys	Pro	Ala	Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Gln	Phe	Val	Glu	Arg	Cys	Trp
	196				200				205					210	
	Thr	His	Ser	His	Cys	Gln	Lys	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Cys	Lys	Ser
	211				215				220					225	
	His	Gly	Cys	Thr	Ala	Glu	Gly	Leu	Cys	Cys	His	Ser	Glu	Cys	Leu

	226				230					235					240
	Gly	Asn	Cys	Ser	Gln	Pro	Asp	Asp	Pro	Thr	Lys	Cys	Val	Ala	Cys
	241				245					250					255
	Arg	Asn	Phe	Tyr	Leu	Asp	Gly	Arg	Cys	Val	Glu	Thr	Cys	Pro	Pro
5	256				260					265					270
	Pro	Tyr	Tyr	His	Phe	Gln	Asp	Trp	Arg	Cys	Val	Asn	Phe	Ser	Phe
	271				275					280					285
	Cys	Gln	Asp	Leu	His	His	Lys	Cys	Lys	Asn	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly
	286				290					295					300
10	Cys	His	Gln	Tyr	Val	Ile	His	Asn	Asn	Lys	Cys	Ile	Pro	Glu	Cys
	301				305					310					315
	Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Met	Asn	Ser	Ser	Asn	Leu	Leu	Cys	Thr	Pro
	316				320					325					330
	Cys	Leu	Gly	Pro	Cys	Pro	Lys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Glu	Gly	Glu
15	331				335					340					345
	Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Thr	Ser	Ala	Gln	Glu	Leu	Arg	Gly	Cys
	346				350					355					360
	Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile	Ile	Asn	Ile	Arg	Gly	Gly	Asn
	361				365					370					375
20	Asn	Leu	Ala	Ala	Glu	Leu	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Leu	Ile	Glu	Glu
	376				380					385					390
	Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Ile	Arg	Arg	Ser	Tyr	Ala	Leu	Val	Ser
	391				395					400					405
	Leu	Ser	Phe	Phe	Arg	Lys	Leu	Arg	Leu	Ile	Arg	Gly	Glu	Thr	Leu
25	406				410					415					420
	Glu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ala	Leu	Asp	Asn	Gln	Asn	Leu
	421				425					430					435
	Arg	Gln	Leu	Trp	Asp	Trp	Ser	Lys	His	Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Gln
	436				440					445					450
30	Gly	Lys	Leu	Phe	Phe	His	Tyr	Asn	Pro	Lys	Leu	Cys	Leu	Ser	Glu
	451				455					460					465
	Ile	His	Lys	Met	Glu	Glu	Val	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Arg	Gln	Glu
	466				470					475					480
	Arg	Asn	Asp	Ile	Ala	Leu	Lys	Thr	Asn	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Cys
35	481				485					490					495
	Glu	Asn	Glu	Leu	Leu	Lys	Phe	Ser	Tyr	Ile	Arg	Thr	Ser	Phe	Asp

	496				500					505						510
	Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Trp	Glu	Pro	Tyr	Trp	Pro	Pro	Asp	Phe		Arg
	511				515					510						525
	Asp	Leu	Leu	Gly	Phe	Met	Leu	Phe	Tyr	Lys	Glu	Ala	Pro	Tyr		Gln
5	526				530					535						540
	Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Asp	Gly	Gln	Asp	Ala	Cys	Gly	Ser	Asn		Ser
	541				545					550						555
	Trp	Thr	Val	Val	Asp	Ile	Asp	Pro	Pro	Leu	Arg	Ser	Asn	Asp		Pro
	556				560					565						570
10	Lys	Ser	Gln	Asn	His	Pro	Gly	Trp	Leu	Met	Arg	Gly	Leu	Lys		Pro
	571				575					580						585
	Trp	Thr	Gln	Tyr	Ala	Ile	Phe	Val	Lys	Thr	Leu	Val	Thr	Phe		Ser
	586				590					595						600
	Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly	Ala	Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Tyr		Val
15	601				605					610						615
	Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro	Ser	Val	Pro	Leu	Asp	Pro	Ile		Ser
	616				620					625						630
	Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gln	Ile	Ile	Leu	Lys	Trp	Lys	Pro		Pro
	631				635					640						645
20	Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile	Thr	His	Tyr	Leu	Val	Phe	Trp		Glu
	646				650					655						660
	Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu	Leu	Phe	Glu	Leu	Asp	Tyr	Cys		Leu
	661				665					670						675
	Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser	Arg	Thr	Trp	Ser	Pro	Pro	Phe		Glu
25	676				680					685						690
	Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His	Asn	Gln	Ser	Glu	Tyr	Glu	Asp		Ser
	691				695					700						705
	Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile		Leu
	706				710					715						720
30	Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Phe	Arg	Lys	Thr	Phe	Glu	Asp		Tyr
	721				725					730						735
	Leu	His	Asn	Val	Val	Phe	Val	Pro	Arg	Lys	Thr	Ser	Ser	Gly		Thr
	736				740					745						750
	Gly	Ala	Glu	Asp	Pro	Arg	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Arg	Ser	Leu		Gly
35	751				755					760						765
	Asp	Val	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Ala	Val	Pro	Thr	Val	Ala	Ala		Phe

	766		770		775		780
	Pro	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser
	Val	Pro	Thr	Ser	Pro	Glu	Glu
	His						
	781		785		790		795
	Arg	Pro	Phe	Glu	Lys	Val	Val
	Asn	Lys	Glu	Ser	Leu	Val	Ile
	Ser						
5	796		800		805		810
	Gly	Leu	Arg	His	Phe	Thr	Gly
	Tyr	Arg	Ile	Glu	Leu	Gln	Ala
	Cys						
	811		815		820		825
	Asn	Gln	Asp	Thr	Pro	Glu	Glu
	Arg	Cys	Ser	Val	Ala	Ala	Tyr
	Val						
	826		830		835		840
10	Ser	Ala	Arg	Thr	Met	Pro	Glu
	Ala	Lys	Ala	Asp	Asp	Ile	Val
	Gly						
	841		845		850		855
	Pro	Val	Thr	His	Glu	Ile	Phe
	Glu	Asn	Asn	Val	Val	His	Leu
	Met						
	856		860		865		870
	Trp	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Pro
	Asn	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Tyr
	Glu						
15	871		875		880		885
	Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Gly
	Asp	Glu	Glu	Leu	His	Leu	Cys
	Val						
	886		890		895		900
	Ser	Arg	Lys	His	Phe	Ala	Leu
	Glu	Arg	Gly	Cys	Arg	Leu	Arg
	Gly						
	901		905		910		915
20	Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser
	Val	Arg	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser
	Leu						
	916		920		925		930
	Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	Trp	Thr
	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Val
	Thr						
	931		935		940		945
	Asp	Tyr	Leu	Asp	Val	Pro	Ser
	Asn	Ile	Ala	Lys	Ile	Ile	Ile
	Gly						
25	946		950		955		960
	Pro	Leu	Ile	Phe	Val	Phe	Leu
	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Gly	Ser
	Ile						
	961		965		970		975
	Tyr	Leu	Phe	Leu	Arg	Lys	Arg
	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Leu	Gly
	Pro						
	976		980		985		990
30	Leu	Tyr	Ala	Ser	Ser	Asn	Pro
	Glu	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ser	Asp
	Val						
	991		995		1000		1005
	Phe	Pro	Cys	Ser	Val	Tyr	Val
	Pro	Asp	Glu	Trp	Glu	Val	Ser
	Arg						
	1006		1010		1015		1020
	Glu	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg
	Glu	Leu	Gly	Gln	Gly	Ser	Phe
	Gly						
35	1021		1025		1030		1035
	Met	Val	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ala
	Arg	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu
	Ala						

	1036		1140		1145		1050
	Glu Thr Arg Val Ala Val Lys Thr Val Asn Glu Ser Ala Ser Leu						
	1051		1155		1160		1065
	Arg Glu Arg Ile Glu Phe Leu Asn Glu Ala Ser Val Met Lys Gly						
5	1066		1170		1175		1080
	Phe Thr Cys His His Val Val Arg Leu Leu Gly Val Val Ser Lys						
	1081		1185		1190		1095
	Gly Gln Pro Thr Leu Val Val Met Glu Leu Met Ala His Gly Asp						
10	1096		1100		1105		1110
	Leu Lys Ser Tyr Leu Arg Ser Leu Arg Pro Glu Ala Glu Asn Asn						
	1111		1115		1120		1125
	Pro Gly Arg Pro Pro Pro Thr Leu Gln Glu Met Ile Gln Met Ala						
	1126		1130		1135		1140
	Ala Glu Ile Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu Asn Ala Lys Lys Phe						
15	1141		1145		1150		1155
	Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Val Ala His Asp						
	1156		1160		1165		1170
	Phe Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Thr Arg Asp Ile Tyr						
20	1171		1175		1180		1185
	Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Lys Gly Leu Leu Pro Val						
	1186		1190		1195		1200
	Arg Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Lys Asp Gly Val Phe Thr Thr						
	1201		1205		1210		1215
	Ser Ser Asp Met Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Thr						
25	1216		1220		1225		1230
	Ser Leu Ala Glu Gln Pro Tyr Gln Gly Leu Ser Asn Glu Gln Val						
	1231		1235		1240		1245
	Leu Lys Phe Val Met Asp Gly Gly Tyr Leu Asp Gln Pro Asp Asn						
30	1246		1250		1255		1260
	Cys Pro Glu Arg Val Thr Asp Leu Met Arg Met Cys Trp Gln Phe						
	1261		1265		1270		1275
	Asn Pro Lys Met Arg Pro Thr Phe Leu Glu Ile Val Asn Leu Leu						
	1276		1280		1285		1290
	Lys Asp Asp Leu His Pro Ser Phe Pro Glu Val Ser Phe Phe His						
35	1291		1295		1300		1305

Ser Glu Glu Asn Lys Ala Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu Met Glu
 1306 1310 1315 1320
 Phe Glu Asp Met Glu Asn Val Pro Leu Asp Arg Ser Ser His Cys
 1321 1325 1330 1335
 5 Gln Arg Glu Glu Ala Gly Gly Arg Asp Gly Gly Ser Ser Leu Gly
 1336 1340 1345 1350
 Phe Lys Arg Ser Tyr Glu Glu His Ile Pro Tyr Thr His Met Asn
 1351 1355 1360 1365
 Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn
 10 1366 1370 1375 1380
 Pro Ser
 13811382

Den eksempelvis prosedyren for fremstilling av de opprinnelige polyklonale
 antistoffene mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor
 15 kan beskrives som følger. I 7-9 dager før blodprøvetakingen 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
 20 avslutning av den første immuniseringssyklusen har kaninene en rehabiliteringsperiode
 på 30 dager, hvoretter 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. Koagler dannet på
 25 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 omdreininger. Supernatanten
 er målantiserumet. Det oppnådde antiserumet er vanligvis gult. 20 % NaN₃
 30 (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 mot C-terminalt fragment
 av beta-subenheten fra human insulinreseptor, fra antiserumet er den følgende fast-
 fase-absorpsjonssekvensen egnet:

35 10 ml antiserum fra kaniner fortynnes to ganger med 0,15 M NaCl hvoretter
 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 ved å binde de oppnådde antistoffene til et C-terminalt fragment av beta-subenheten til human insulinreseptor lokalisert på den uløselige matriksen i kromatografimediet, med etterfølgende eluering med konsentrerte vandige saltløsninger.

Den resulterende bufferløsningen anvendes som utgangsløsningen for den homøopatiske fortynningsprosessen anvendt for å fremstille den aktiverte-potenserte formen av antistoffene. Den foretrukne konsentrasjonen av utgangsmatriksløsningen av de antigenrensede polyklonale kaninantistoffene mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor er 0,5 til 5,0 mg/ml, fortrinnsvis 2,0 til 3,0 mg/ml.

De polyklonale antistoffene mot endotelial NO-syntase oppnås ved hjelp av en liknende metode ved anvendelse av adjuvansen. For å oppnå polyklonale antistoffer mot endotelial NO-syntase er det mulig å anvende hele molekylet fra bovin endotelial NO-syntase med den nedenfor beskrevne sekvensen som immunogen (antigen):

SEQ ID NR.: 15

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
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
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
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
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
	196				200					205					210
5	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
	Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
	241				245					250					255
10	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
	271				275					280					285
	Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
15	286				290					295					300
	Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
	301				305					310					315
	Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
	316				320					325					330
20	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
	346				350					355					360
	Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
25	361				365					370					375
	Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
	376				380					385					390
	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
	391				395					400					405
30	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
	421				425					430					435
	Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
35	436				440					445					450
	Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
	451				455					460					465
	Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
	466				470					475					480
40	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
45	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
50	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	
	586				590					595						600
	Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	
5	601				605					610						615
	Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	
	616				620					625						630
	Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	
	631				635					640						645
10	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	
	661				665					670						675
	Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	
15	676				680					685						690
	Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe	
	691				695					700						705
	Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala	
	706				710					715						720
20	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	
	736				740					745						750
	Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val	
25	751				755					760						765
	Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	
	766				770					775						780
	Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	
	781				785					790						795
30	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	
	811				815					820						825
	Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	GLys	er	Pro	Gly	
35	826				830					835						840
	Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	
	841				845					850						855
	Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	
	856				860					865						870
40	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
	Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	
45	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
50	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						
	976		980		985		990
	Val Pro Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro						
5	991		995		1000		1005
	Asp Pro Tyr Val Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile						
	1006		1010		1015		1020
	Ala Pro Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu						
	1021		1025		1030		1035
10	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						
	1051		1055		1060		1065
	Ala Gln Glu Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser						
15	1066		1070		1075		1080
	Arg Glu Pro Asp Ser Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg						
	1081		1085		1090		1095
	Thr Glu Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg						
	1096		1100		1105		1110
20	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						
	1126		1130		1135		1140
	Leu Asp Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln						
25	1141		1145		1150		1155
	Arg Tyr His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu						
	1156		1160		1165		1170
	Val Thr Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg						
	1171		1175		1180		1185
30	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				

35 Polyklonale antistoffer mot NO-syntase kan oppnås ved anvendelse av hele molekylet av human NO-syntase med følgende sekvens:

SEQ ID NR.:16

	Met Gly Asn Leu Lys Ser Val Ala Gln Glu Pro Gly Pro Pro Cys
	1 5 10 15
40	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
	46				50					55					60
	Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
	61				65					70					75
5	Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
	76				80					85					90
	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
10	106				110					115					120
	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
	121				125					130					135
	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
	136				140					145					150
15	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
	151				155					160					165
	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
20	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
25	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
	256				260					265					270
	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
	271				275					280					285
5	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
	286				290					295					300
	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
10	316				320					325					330
	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
	331				335					340					345
	Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
	346				350					355					360
15	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
	361				365					370					375
	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
20	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
25	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile	Val	Pro
	436				440					445					450
	Pro	Ile	Ser	GLys	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
	466				470					475					480
	Lys	Gly	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys	Lys	Thr
	481				485					490					495
5	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Met
	496				500					505					510
	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
10	526				530					535					540
	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	Asp	Glu
	541				545					550					555
	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val
	556				560					565					570
15	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	Glu	Ser
	571				575					580					585
	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
20	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
25	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
	676				680					685					690
	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
	691				695					700					705
5	Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
	706				710					715					720
	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
10	736				740					745					750
	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser
	751				755					760					765
	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu
	766				770					775					780
15	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro
	781				785					790					795
	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
20	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
25	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
	886				890					895					900
	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu
	901				905					910					915
5	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr
	916				920					925					930
	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
10	946				950					955					960
	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val
	961				965					970					975
	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro
	976				980					985					990
15	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro
	991				995					1000					1005
	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
20	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
25	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
	1096				1100					1105					1110
	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Asn	Val	Leu	Gln
	1111				1115					1120					1125
5	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu	Leu	Asp
	1126				1130					1135					1140
	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
10	1156				1160					1165					1170
	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg	Gln	Leu
	1171				1175					1180					1185
	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Ser	Asp	Thr
	1186				1190					1195					1200
15	Asn	Ser	Pro												
	1201		1203												

De følgende sekvensene av endotelial NO-syntasefragmentet er spesifikt vurdert som egnede antigener:

20

SEQ ID NR.: 17

Pro Trp Ala Phe

1192 1195

25

SEQ ID NR.: 18

Gly Ala Val Pro

1189

1192

SEQ ID NR.: 19

```

5      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

```

10 SEQ ID NR.: 20

Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
11941195 1200

Asp Thr Pro Gly Pro
1201 1205

15

SEO ID NR.: 21

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

20 SEO ID NR.: 22

```

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

```

Den aktiverte-potenserte formen av hver komponent av kombinasjonen kan fremstilles fra en utgangsløsning ved hjelp av homøopatisk potensiering, fortrinnsvis ved anvendelse av fremgangsmåten med proporsjonal konsentrasjons-reduksjon ved hjelp av seriell fortynning av 1 del av hver forutgående oppløsning (som begynner med utgangsløsningen) i 9 deler (for desimalfortynning), eller i 99 deler (for centesimal fortynning), eller i 999 deler (for millesimal fortynning) av et nøytralt løsningsmiddel, koblet med ekstern påvirkning. Fortrinnsvis involverer den eksterne påvirkningen gjentatt vertikal risting (dynamisering) av hver fortynning. Fortrinnsvis anvendes separate beholdere for hver etterfølgende fortynning opp til det ønskede potensieringsnivået, eller fortynningsfaktoren. Denne fremgangsmåten er godt akseptert innen teknikkens stand innen homøopati. Se for eksempel V. Schwabe "*Homöopathic medicines*", M., 1967, s. 14–29, innført her med referanse til det angitte formålet.

For, for eksempel å fremstille en 12-centesimal fortynning (angitt C12) fortynnes en del av utgangsmatriksløsningen av antistoffer mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor med konsentrasjonen på 3,0 mg/ml i 99 deler av nøytralt, vandig eller vandig-alkoholløsningsmiddel (fortrinnsvis 15 % etylacetat) og ristes deretter vertikalt mange ganger (10 eller mer) for å danne den første centesimale fortynningen (angitt som C1). Den andre centesimale fortynningen (C2) fremstilles fra den første centesimale fortynningen C1. Denne prosedyren gjentas 11 ganger for å fremstille den 12. centesimale fortynningen C12. Således representerer den 12. centesimale fortynningen C12 en løsning oppnådd av 12 seriefortynninger av en del av den innledningsvise matriksløsningen av antistoffer mot C-terminalt fragment av beta-subenheten til human insulinreseptor 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 fortynningene C30 og C200. De intermediære fortynningene kan testes i en ønsket biologisk modell for å sjekke aktivitet. De foretrukne aktiverte-potenserte formene for begge antistoffene omfattende kombinasjonen ifølge oppfinnelsen er en blanding av C12, C30 og C200-fortynninger. Ved anvendelse av blandingen av forskjellige homøopatiske fortynninger (primært centesimal) av den aktive sammensetningen i form av biologisk aktiv væskekomponent fremstilles hver komponent av preparatet (f.eks. C12, C30, 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 97 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 osv.), virkningsgraden er bestemt eksperimentelt ved testing av fortynningen i en egnet biologisk modell, for eksempel i modeller beskrevet i eksemplene her.

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

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan fortrinnsvis være i form av en væske eller i fast enhetsdoseform. Den foretrukne væskeformen av det farmasøytiske preparatet er en blanding, fortrinnsvis i et 1:1 forhold av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase. Den foretrukne væskebæreren er vann eller vann-etylalkoholblanding.

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. Begge impregneringsmåtene er aksepterbare.

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 mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase. 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, natriumsyklamat, natriumsakkarin, vannfri sitronsyre, osv.), inkludert smøremidler, disintegranter, bindemidler og fargestoffer. De foretrukne bærerne er laktose og isomalt. Den farmasøytiske doseringsformen kan videre inkludere standard farmasøytiske eksipienter, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose og magnesiumstearat.

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 C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase 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 mettet med vandig-alkoholoppløsning (3,0–6,0 mg/pille) av kombinasjonen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot endotelial NO-syntase. Hver komponent
 5 av kombinasjonen anvendt for å impregnere bæreren er i form av en blanding av centesimale, homøopatiske fortynninger C12, C30 og C50 eller en blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200.

Mens oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesifikk teori, antas det at den aktiverte-potenserte formen av antistoffene beskrevet her 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 kombinasjonen ifølge oppfinnelsen er vist i stor grad i de vedlagte eksemplene.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan anvendes for administrering til pasienter som har enhver type diabetes.

15 Den farmasøytiske sammensetningen kan anvendes for behandling av diabetes mellitus i form av en monoterapi av hyperglykemi og ved kompleksbehandling i form av et tillegg til insulinutbyttingsbehandling; og/eller med orale hyperglykemiske midler, slik som biguanider (metformin); sulfonylureaer (glybenklamid, glipizid, gliklazid, glikvidon, glimepirid); tiazolidindioner (rosiglitazon), α -glukosidase-inhibitorer (akarbose) osv.; så vel som tillegg til ledsagende behandling av diabetes mellitus for å forebygge diabeteskomplikasjoner.

Som vist i de vedlagte eksemplene forbedrer administreringen av kombinasjonen ifølge oppfinnelsen til slike pasienter blodglukosenivåene.

25 EKSEMPLER

Eksempel 1.

De to forsøksstudiene undersøkte effektene av antistoffer mot C-terminalt fragment mot insulinreseptor beta-subenheten affinitetsrenset på antigen, i ultralave doser, oppnådd ved superfortynning av den innledningsvise matriksoppløsningen
 30 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (ULD anti-IR), antistoffer mot endotelial NO-syntase affinitetsrenset på antigen, i ultralav dose, oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksoppløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} (ULD anti-ULD anti-eNOS), så vel som kombinasjonen av ultralave doser av antistoffer mot det C-terminale fragmentet mot insulinreseptor beta-subenheten og ultralav dose av antistoffer mot
 35 endotelial NO-syntase (ULD anti-IR + ULD anti-eNOS).

Ifølge kriteriene til World Health Organization (WHO) er diabetes mellitus (type I og II) kjennetegnet ved en økning i blodglukosenivået (hyperglykemi) og ved hjelp av glukoseforstyrrelse. Det siste kan forårsakes av unormal insulinsekresjon og/eller ved redusert insulinsensitivitet i perifert vev. Glukosetoleransetesten, basert på

dynamisk evaluering av blodvevets evne til å nyttegjøre glukose, er en sensitiv metode for evaluering av forstyrrelse av kroppsvevsglukosetoleranse.

Studie 1.

I studien ble 150 Wistar-hannrotter anvendt (som i starten av studien veide 250-300 g, alder 3,5-4 måneder). 10 rotter var uberørte. Resten ble injisert intravenøst med streptozotocin med en dose på 50 mg/kg (forsøksmodell for diabetes mellitus). 72 timer etter injeksjon av streptozotocin ble rotter med blodplasmaglukosenivå ikke mindre 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 daglig intragastrisk), insulin® (8 enheter/kg/dag, subkutan), 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, én gang daglig intragastrisk), ULD-anti-IR + ULD-eNOS (5 ml/kg/dag, én gang daglig intragastrisk) og også Rosiglitazone® og insulin® sammen eller ULD anti-IR + ULD anti-eNOS og insulin®, ifølge regimer tilsvarende hvert preparat (som beskrevet ovenfor). Intakte rotter mottok destillert vann i samme volum. På dag 7, 14 og 21 etter injeksjon av preparatene i rotter, ble fastende blodplasmaglukosenivå målt med enzymatisk metode (glukoseoksidasetoden) med anvendelse av "glukose FGD"-sett (Russland).

Oral glukosetoleransetest (OGTT) ble utført på dag 14 av studien (dag 14 med administrering av preparatet) ifølge vanlig metode (Du Vigneaud og Karr, 1925). Rottene ble sultet på vann i 18 timer. 60 min før testen fikk de testforbindelsene. Intakte rotter mottok destillert vann i samme volum. Glukose ble administrert per os 50 % vekt/vekt vannglukoseoppløsning (1 g/kg rottevekt). Serumglukose i blodprøve fra halevenen ble målt ved anvendelse av "glukose FGD" sett (OOO "Pharmaceutical and clinical diagnostics, Russland, www.fkd.ru) ved 0, 30, 60, 90 og 120 min. Gjennomsnittsarealet under kurven (AUC)-konsentrasjonen av blodglukose over tid ble beregnet.

Injeksjon av streptozotocin førte til en betydelig økning i blodplasmaglukose hos rotter sammenliknet med intakte dyr (18 mmol/l versus 3,5 mmol/l, $p < 0,05$). I ULD-anti-IR gruppen, på dag 7, 14 og 21 etter injeksjon av preparatet, var glukosenivået lavere enn i kontrollgruppen med 22–28 % i gjennomsnitt; imidlertid nådde ikke forskjellene et statistisk signifikant nivå. Kombinasjonen av ULD-anti-IR og –anti-eNOS var mer effektiv, graden av glukosenivå på dagene 14 og 21 i forsøket var henholdsvis 47 % og 42 % ($p < 0,05$ versus kontroll). Referansepreparatet, Rosiglitazone, reduserte også glukosenivået ved 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 en halv ($\frac{1}{2}$) effektiv dose (utvalgt i den preliminaire studien) reduserte mest effektivt glukosenivået i alle observasjonsperioder (ned til nivået av intakt kontroll). (figur 1). Det må tas med i beregningen at korttidsvirkningsinsulin ble anvendt i studien og blodplasmaglukose ble målt 1 time etter injeksjon, som

også influerte på effekten av en $\frac{1}{2}$ insulindose på blodglukosenivå. Mot denne bakgrunnen var det ikke mulig å fullt ut bestemme hva virkningen av den kombinerte anvendelsen av insulin og rosiglitazone 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 preparatene) økte komplekspreparatet ULD anti-IR + ULD anti-eNOS og insulin mest effektivt glukosetoleransen når det ble administrert alene. Rosiglitazone reduserte også området under konsentrasjonen over tidskurven (økt glukosetoleranse), imidlertid var effekten ikke statistisk signifikant versus kontrollgruppen (figur 2).

Studie 2.

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. Blodplasmaglukosenivå ble målt ved hjelp av en glukoseanalysator (Beckman, Fullerton, California, USA) før begynnelse 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 effektivt ($p < 0,001$ 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 signifikant reduksjon med 44 % AUC versus kontroll). På samme tidspunkt var reduksjonen i denne parameteren (AUC) forårsaket av injeksjon av kompleks ULD anti-IR + ULD anti-eNOS 62 % og dette var statistisk signifikant versus kontroll ($p < 0,05$).

Eksempel 2.

En klinisk studie av kombinasjonen av ultralave doser av antistoffer mot beta-subenhet C-terminale fragmentet av insulinreseptoren (ULD anti-IR) og ultralave doser av antistoffer mot endotelial NO-syntase (ULD anti-eNOS), hver i form av vann-alkoholblanding av homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200 impregnert i isomalt utført hos mennesker.

En open-label ikke-komparativ studie av effektiviteten og sikkerheten ved ULD anti-IR + ULD anti-eNOS hos pasienter med type 1 diabetes mellitus (DM) inkluderte pasienter med en diagnose på DM-type 1 med mild til moderat alvorlighetsgrad uten tegn på alvorlig makro- og mikrovaskulær patologi. Etter oppnåelse av pasientens frivillige informerte samtykke for deltakelse i det kliniske forsøket ble en innledningsvis spørreundersøkelse utført for formålet å etablere hvorvidt pasienten møtte inklusjons/eksklusjonskriteriene. En 2-ukers "utvaskingsperiode" ble gjort før start av studien, under hvilken en undersøkelse av pasientene ble utført (klager, fastende glykemi, glykert hemoglobin, daglig glykemisk profil og også lipoproteino-gram og effektiviteten og sikkerheten ved foreliggende behandling ble vurdert). I en 12-ukers studie ble nøkkelpunktene målt i "utvaskings"-ukene, deretter i uke 6 og 12 av behandlingen. Hos 4 pasienter, under "utvaskings"-perioden og i slutten av studien ble kontinuerlig overvåkning av glykemisk nivå utført ved hjelp av CGMS-systemet. Det kontinuerlige glukoseovervåkingssystemet (CGMS) gjør det mulig å kontrollere glukosenivået i løpet av tre dager. Testresultatene viste hvordan glukosenivået forandrer seg i løpet av 3 dager, avhengig av insulinbehandling og livsstil. Disse dataene hjelper til å skille mellom perioder med høyt eller lavt glukosenivå avhengig av diett, inntak av medisin eller fysisk belastning. Systemet i grafisk form viser minimumglukosenivå på 2,2 mmol/l, maksimumsverdier opp til 22,2 mmol/l og også gjennomsnittlig daglig blodglukosenivå.

Pasienter med DM-type 1, mild til moderat alvorlighet, ved dekompenasjonsstadiet mottok vanlig insulinbehandling før inklusjon og under studien:

1. Langtidsvirkende insuliner (Protaphane®, Lantus®) i gjennomsnittlige doser fra 12 til 26 U/dag.
2. Korttidsvirkende insuliner (Apidra®, Novorapid®, Aktropid®) i gjennomsnittlige doser:

- morgen 8-10 U/dag
- lunsj 8-12 U/dag
- kveld 8-13 U/dag.

Etter bekreftelse av pasientens evne til å delta ble pasienten inkludert i studien og, som et tillegg til vanlig terapi ved DM-type 1 ble det mottatt ULD-anti-IR + ULD anti-eNOS-preparat; administreringsregimet var avhengig av graden av alvorlighet og kompensasjon for DM-type 1. Pasienter som deltok i studien mottok terapi med ULD anti-IR + ULD anti-eNOS-preparat i forskjellige doser:

1. Fire pasienter – 1 tablett 4 ganger daglig klokken 8:00 AM, 12:00 PM, 6:00 PM, 10:00 PM.

2. To pasienter – 1 tablett 2 ganger daglig klokken 8:00 AM, 6:00 PM.

Ved uke 3 og 8 var den daglige glykemiske profilen også kontrollert (åtte-punkts måling) og pasientene ble kontaktet via telefon (telefon “besøk”). Kliniske undersøkelser ble gjort hver uke. Totalt ble pasientene observert i 14 uker.

Seks pasienter ble inkludert i studien, hvorav fem fullførte ifølge studieprotokollen. Evaluering av glykemi ble utført ved hjelp av åtte-punkts daglig glukoseprofil ved grunnlinjen og etter 3, 6 og 12 uker med behandling. Nivået av glykert hemoglobin ble bestemt ved grunnlinjen og etter 12 uker med behandling.

Alle DM-type 1-pasientene inkludert i studien bemerket at daglig glykemi så ut til å falle etter 6 uker med behandling med studiemedikamentene. Ifølge åtte-punkts daglig glukoseprofil var en gjennomsnittlig reduksjon i glykemi 20 % beregnet hos pasienter med DM-type 1. Etter 12 uker med behandling var glykert hemoglobin i gjennomsnitt 10-15 % lavere sammenliknet med grunnlinje verdien.

Ifølge resultatene med kontinuerlig glukoseovervåkning med CGMS-systemet hos alle pasienter, førte 3-måneders behandling med ULD anti-IR + ULD anti-eNOS til en reduksjon i gjennomsnittlig daglig glykemi og reduserte oscillasjoner av minimum og maksimum glykemi på 15–20 % av grunnlinjen.

Hos pasient nr. 103 med DM-type 1 med et dekompenstrasjonstrinn, ble en signifikant reduksjon i daglig glykemi på 48 % uventet observert (1 uke – 8,0 mmol/l, 12 uker – 4,8 mmol/l), som krevde en korreksjon av insulinbehandling (reduksjon i daglig dose av korttidsvirkende insulin ned til 8 U/d). Dynamikken ved gjennomsnittlige blodglukosenivåer og glykert hemoglobin er vist i fig. 5.

Under studien ble ingen skadelige hendelser, deriblant seriøse, registrert, som viser sikkerheten ved preparatet.

Eksempel 3.

En klinisk studie av kombinasjonen av ultralave doser av antistoffer mot beta-subenhet C-terminalt fragment av insulinreseptoren (ULD anti-IR) og ultralave doser av antistoffer mot endotelial NO-syntase (ULD anti-eNOS), hver i form av vann-alkoholblanding av homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200 impregnert inn i isomalt utført hos mennesker.

En open-label ikke-komparativ studie av effektiviteten og sikkerheten til ULD anti-IR + ULD anti-eNOS hos pasienter med type 2 diabetes mellitus (DM) inkluderte pasienter med en diagnose på DM type 2 med mild til moderat alvorlighet uten tegn på alvorlig makro- og mikrovaskulær patologi, som mottok gjennomsnittlige terapeutiske doser av Metformin. Etter oppnåelse av pasientenes frivillige informerte samtykke for

deltakelse i det kliniske forsøket, ble en innledningsvis spørreundersøkelse utført med det formål å stadfeste hvorvidt pasienten møtte inklusjons/eksklusjonskriteriene. Etter bekreftelse på muligheten av å delta i studien, mottok pasienten 1 tablett Subbetta 4 ganger daglig i tillegg til type 2 DM standardbehandling. En 2-ukers

“utvaskingsperiode” ble utført før start av studien, hvorunder undersøkelse av pasientene ble utført (klager, fastende glykemi, glykert hemoglobin, daglig glykemisk profil og lipoproteinogram, insulinresistensindeksindikatorer (HOMA-IR) samt effektivitet og sikkerhet ved foreliggende behandling ble vurdert). I en 12-ukers studie ble nøkkelenepunktene målt i “utvaskings”-ukene, deretter ved uke 6 og 12 i

behandlingen. Hos 4 pasienter, under “utvaskings”-perioden og i slutten av studien ble kontinuerlig måling av glykemisk nivå utført ved hjelp av CGMS-systemet. Ved uke 3 og 8 ble åtte-punkts glykemisk profil i tillegg kontrollert og telefon “besøk” ble utført. Klinisk tilstand ble sjekket hver uke. Til sammen ble pasienten observert over 14 uker. Elleve pasienter med type 2 DM type 2 ved dekompenasjonstilstand ble inkludert i studien. En pasient droppet frivillig ut av studien. De gjenværende pasientene fortsatte behandlingen. Hos DM type 2-pasienter, ifølge åtte-punkts daglig profildata, ble en gjennomsnittlig reduksjon i glykemi på 20 % registrert i uke 6. I uke 12 ble en gjennomsnittlig reduksjon i glykert hemoglobin på 15–19 % av grunnlinje verdien registrert.

Hos alle pasientene i løpet av 12 uker forble blodtestparametere (erytrocytter, hemoglobin, leukocyter, trombocyter, leukocyttformel, ESR) lipoproteinogram, EKG, analyse av hepatisk funksjon (ALT, AST, bilirubin og dets fraksjoner) innen normale grenser. Insulinresistens, bestemt ved HOMA-IR-test, reduserte i gjennomsnitt 17-19 % av grunnlinje verdien.

I løpet av 12 uker med undersøkelse ble ingen skadelige hendelser, deriblant seriøse skadelige registrert, som viser sikkerheten ved preparatet. Ingen unormaliteter i leverfunksjonaktivitet ble heller avslørt.

Dynamikken ved det gjennomsnittlige blodglukosenivået og glykert hemoglobin er vist i fig. 6.

Eksempel 4.

En pasient X. (mann, 74 år gammel) diagnostisert med diabetes type II som hadde mottatt Maninil (glibenklamid, Berlin – Chemie) i en dose på 5 mg to ganger daglig. Et dypt nekrotisk åpent fotsår på hælbeinet oppstod 3 år tidligere til tross for at behandlingen ble gjort. Pasienten var hospitalisert to ganger med kirurgisk behandling, imidlertid førte ikke behandlingen til signifikant forbedring. En farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen, en tablett på 250 mg, omfattende aktivert-potensert form (ultralave doser) av antistoffer mot C-terminal insulinreseptor-beta-subenhet (Ab RI) og endotelial NO-syntase (Ab NOS) impregnert på isomalt som en

blanding av vann-etanolhomøopatiske fortynninger C12, C30, C200 (Ab RI + Ab NOS) ble lagt til Maninilbehandlingen. Som et resultat av én-måneders behandling ble Maniil® dosen redusert til 5 mg daglig (en tablett før leggetid). Glukoseblodnivået ble redusert til normale verdier (fra 8-10 mmol/l til 5-6 mmol/l). Den gitte behandlingen

5 snudde utviklingen av fotsåret. Fotsåret ble fritt for nekrotiske masser og hud ble dannet. Ved undersøkelse var såret borte, det var et rundt hvitt område (3,5 cm i diameter) av flassende hud på hælbeinet.

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk preparat omfattende a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot
5 endotelial NO-syntase.

2. Farmasøytisk preparat omfattende a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase.

3. Farmasøytisk preparat omfattende a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase, hvor insulinreseptormolekylet består av en alfa-subenhet og en beta-subenhet.

4. Farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel fast bærer, og a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av beta-subenheten av human insulinreseptor i form av en blanding av C12, C30 og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren, og b) aktivert-potensert
20 form av et antistoff mot endotelial NO-syntase i form av blanding av C12, C30 og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren.

5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, hvor antistoffet mot human insulinreseptor er monoklonalt, polyklonalt eller et naturlig antistoff.

6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor antistoffet mot human insulinreseptor er et polyklonalt antistoff.

7. Farmasøytisk preparat ifølge krav 6, der den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor fremstilles ved suksessive centesimale
30 fortynninger forbundet med risting av hver fortynning.

8. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, hvor antistoffet mot endotelial NO-syntase er monoklonalt, polyklonalt eller et naturlig antistoff.

9. Farmasøytisk preparat ifølge krav 8, hvor antistoffet mot endotelial NO-syntase er et polyklonalt antistoff.

10. Farmasøytisk preparat ifølge krav 9, der den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot endotelial NO-syntase fremstilles ved suksessive centesimale fortynninger koblet med risting av hver fortynning.

5 11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor den humane insulinreseptoren består av en sekvens utvalgt fra gruppen bestående av SEQ ID NR.: 1, SEQ ID NR.: 2, SEQ ID NR.: 3, SEQ ID NR.: 4, SEQ ID NR.: 5, SEQ ID NR.: 6, SEQ ID NR.: 7, SEQ ID NR.: 8, SEQ ID NR.: 9, SEQ ID NR.: 10, SEQ ID NR.: 11, SEQ ID NR.: 12, SEQ ID NR.: 13 og SEQ ID NR.: 14.

10 12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor den endotele NO-syntasen består av sekvensen tilveiebrakt i SEQ. ID NR.: 15, SEQ ID NR.: 16, SEQ ID NR.: 17, SEQ ID NR.: 18, SEQ ID NR.: 19, SEQ ID NR.: 20, SEQ ID NR.: 21 og SEQ ID NR.: 22.

15 13. Fremgangsmåte for behandling av type I diabetes hos en human pasient, der fremgangsmåten omfatter administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge krav 1, 2, 3 eller 4 til pasienten.

20 14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor det farmasøytiske preparatet administreres til en pasient i en fast doseform per administrering.

15. Fremgangsmåten ifølge krav 13, hvor doseformen er en tablett.

25 16. Fremgangsmåten ifølge krav 15, hvor tablettene oppnås ved direkte kompresjon.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor tablettene administreres fra én gang daglig til fire ganger daglig.

30 18. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor tablettene administreres to ganger daglig.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor tablettene administreres fire ganger daglig.

35 20. Fremgangsmåte for behandling av type II diabetes hos en human pasient der fremgangsmåten omfatter administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge krav 1, 2, 3 eller 4 til pasienten.

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor det farmasøytiske preparatet administreres til pasienten i en fast doseform per administrering.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 21, hvor doseformen er en tablett.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor tablett oppnås ved hjelp av direkte
5 kompresjon.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor tablett administreres fra én gang daglig
til fire ganger daglig.

10 25. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor tablett administreres fire ganger daglig.

26. Fremgangsmåte for reduksjon av blodglukosenivå hos et pattedyr, der
fremgangsmåten omfatter administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge krav 1,
2, 3 eller 4 til pattedyret.

15

27. Fremgangsmåte ifølge krav 26, hvor pattedyret er et menneske.

28. Fremgangsmåte ifølge krav 27, hvor det farmasøytiske preparatet administreres
til pasienten i form av én eller to enhetsdoseformer.

20

29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, hvor doseformen(e) administreres fra én gang
daglig til fire ganger daglig.

25

30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor doseformen(e) administreres tre ganger
daglig.

31. Fremgangsmåte for behandling av insulinresistens, der fremgangsmåten
omfatter administrering av det farmasøytiske preparatet ifølge krav 1, 2, 3 eller 4 til
pattedyret.

30

32. Fremgangsmåte ifølge krav 31, hvor pattedyret er et menneske.

33. Fremgangsmåte ifølge krav 32, hvor det farmasøytiske preparatet administreres
til en pasient i form av én eller to enhetsdoseformer.

35

34. Fremgangsmåte ifølge krav 33, hvor doseformen(e) administreres fra én gang
daglig til fire ganger daglig.

35. Fremgangsmåte ifølge krav 34, hvor doseformen(e) administreres tre ganger
daglig.

36. Fremgangsmåte ifølge krav 13, der fremgangsmåten videre omfatter administrering av insulin eller andre ytterligere farmasøytiske midler egnet for behandling av type I diabetes.

5

37. Fremgangsmåte ifølge krav 20, der fremgangsmåten videre omfatter administrering av ytterligere farmasøytiske midler egnet for behandling av type II diabetes.

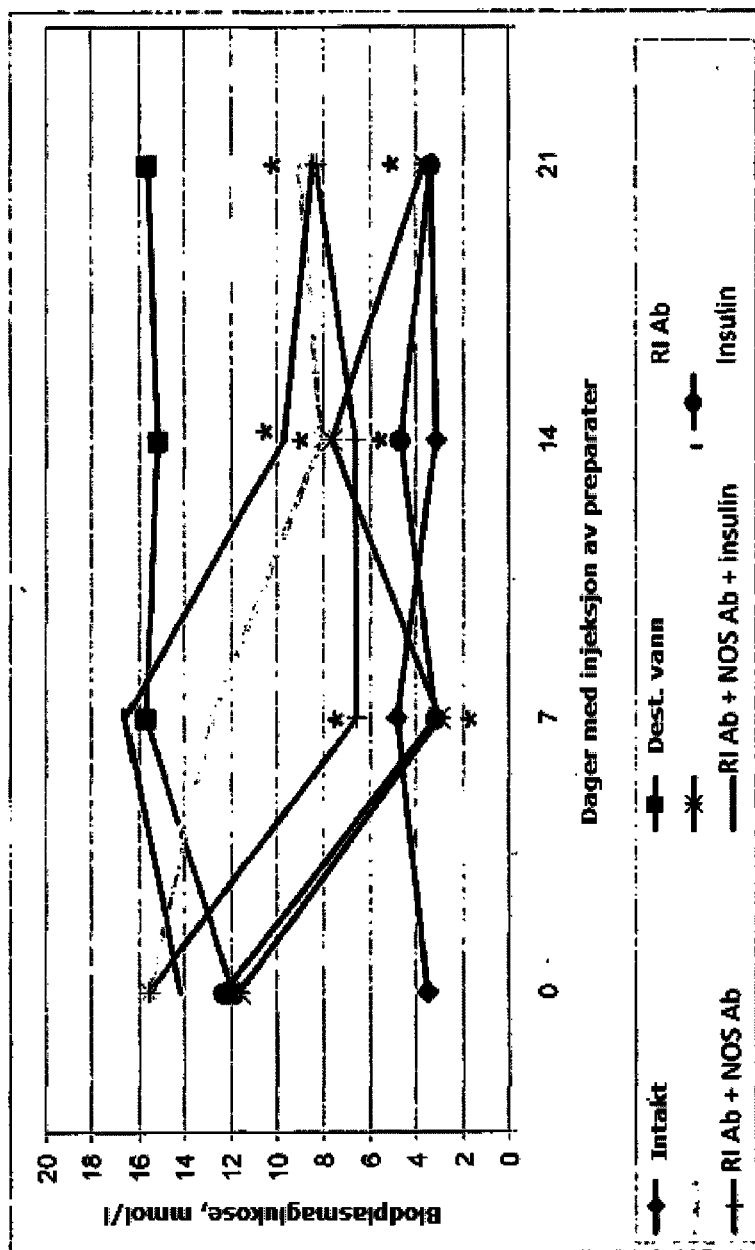
10

38. Farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling av en pasient som lider av diabetes eller andre metabolske forstyrrelser, der preparatet er oppnådd ved å tilveiebringe a) en aktivert-potensert form av et antistoff mot human insulinreseptor, og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot endotelial NO-syntase, hver fremstilt ved etterfølgende gjentatt fortykning og multiplert risting av hver oppnådde oppløsning i samsvar med homøopatisk teknologi, og deretter enten kombinerings av de potenserte oppløsningene ved blanding av disse, eller alternativt, impregnering av en bærer med den kombinerte oppløsningen eller med oppløsningene separat.

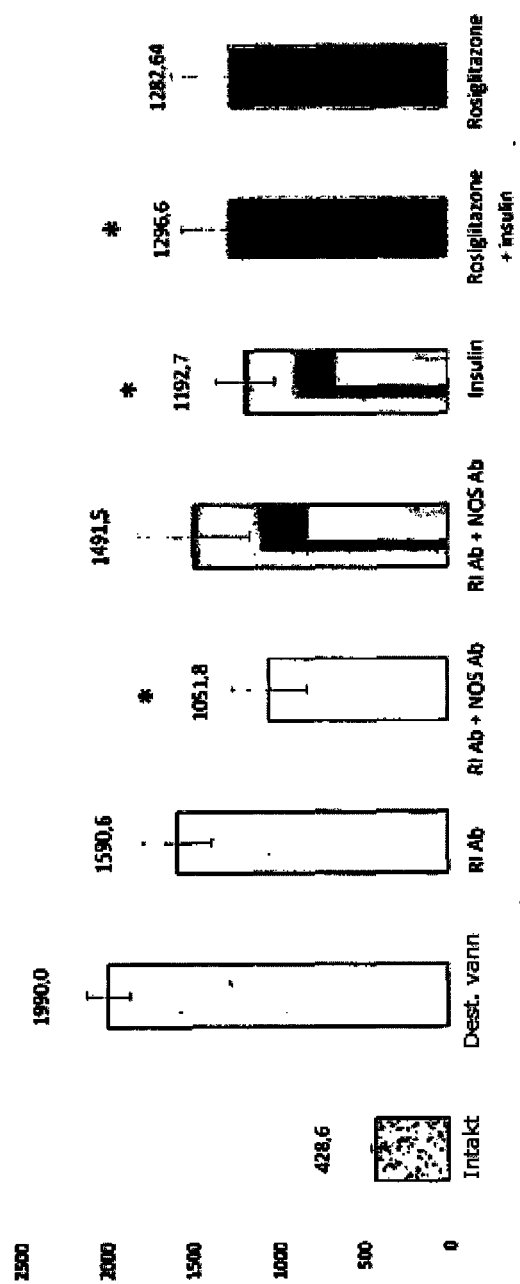
15

39. Farmasøytisk preparat ifølge krav 38, hvor den aktive-potenserte formen av et antistoff mot human insulinreseptor er en aktivert-potensert form av et antistoff mot et C-terminalt fragment av human insulinreseptor.

20



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



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

