



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2018.03.30

(21) Номер заявки
201300133

(22) Дата подачи заявки
2011.07.15

(51) Int. Cl. *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 2010129289; 2010130350; 2011122407

(32) 2010.07.15; 2010.07.21; 2011.06.02

(33) RU

(43) 2014.03.31

(86) PCT/IB2011/002404

(87) WO 2012/007847 2012.01.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭПШТЕЙН ОЛЕГ ИЛЬИЧ (RU)

(72) Изобретатель:
Эпштейн Олег Ильич, Сергеева
Светлана Александровна, Долговых
Людмила Федоровна, Хейфец
Ирина Анатольевна, Дугина Юлия
Леонидовна, Заболотнева Юлия
Александровна, Тарасов Сергей
Александрович (RU)

(74) Представитель:
Попов А.С. (RU)

(56) EP-A1-2036574

EP-A1-1550460

EP-A1-1547612

WO-A2-2008070305

WO-A1-2008122618

US-A1-2005100513

A. SHANG ET AL.: "Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy." THE LANCET, vol. 366, 27 August 2005 (2005-08-27), pages 726-732, XP025277623, the whole document

W. JONAS ET AL.: "A critical overview of homeopathy.", ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, vol. 138, 2003, pages 393-399, XP002355318, the whole document

A. VICKERS: "Clinical trials of homeopathy and placebo: Analysis of a scientific debate.", THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE, vol. 6, no. 1, 2000, pages 49-56, XP008055722, the whole document

(57) Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антитела к каннабиноидному рецептору человека, и может быть использовано при лечении ожирения и сопутствующих метаболических расстройств. Также в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая активированную-потенцированную форму антитела к каннабиноидному рецептору человека и активированную-потенцированную форму антитела к белку S-100, которая может быть использована при лечении зависимости от психоактивных веществ. Данное изобретение также включает способы лечения ожирения и сопутствующих метаболических расстройств и зависимости от психоактивных веществ.

Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая может быть использована для лечения ожирения и сопутствующих метаболических расстройств, а также зависимости от психоактивных веществ, в частности, никотина.

Предшествующий уровень техники

На сегодняшний день ожирение признано хроническим заболеванием, которое требует лечения, чтобы уменьшить риски для здоровья. Рост случаев ожирения является насущной проблемой, поскольку именно эта болезнь несет серьезные риски для здоровья людей, приводя к ишемической болезни сердца, инсультам, гипертонии, сахарному диабету 2-го типа, дислипидемии, апноэ во сне, остеоартриту, болезни желчного пузыря, депрессии, и некоторых форм рака (например, рака тела матки, молочной железы, простаты и толстой кишки). Негативные последствия ожирения для здоровья в США занимают второе место среди причин смертности, которые можно было бы предупредить. См., М. Макгиннис (McGinnis M), У.Х. Фоедж (Foerje WH), "Актуальные причины смертности в Соединенных Штатах Америки", медицинское издание "Джама" (JAMA), 270, 2207-2212 (1993 г.).

Считается, что 5-10% снижение массы тела может существенно улучшить состояние метаболических составляющих, таких как содержание глюкозы в крови, артериальное давление и концентрация липидов.

На сегодняшний день те рецептурные препараты, которые доступны для лечения ожирения, в целом, способны снизить вес путем индукции насыщения или уменьшения процента усвоения жиров. Насыщение достигается путем увеличения синаптических уровней норадреналина, серотонина или обоих компонентов сразу. Например, стимуляция серотониновых рецепторов подтипов 1B, 1D, и 2C, а также адренорецепторов 1 и 2, уменьшает потребление пищи путем регулирования сытости. См., Г.А. Брей (Bray GA), "Новая эра медикаментозного лечения. Фармакологическое лечение ожирения: Обзор симпозиума", Ожирение. Исследование 3 (Приложение 4), (1995 г.). Адренергические агенты (такие, например, как диэтилпропион, бензфитамин, фендиметразин, мазиндол и фентермин) действуют путем модуляции центральных норадреналиновых и дофаминовых рецепторов через побуждение к выпуску катехоламинов. Старые медицинские средства для уменьшения веса (такие, например, как амфетамины, метамфетамины и фенметразины), были основаны на действии адренорецепторов, которые принимали активное участие в процессе работы дофамина, больше не рекомендуются для применения из-за риска злоупотребления ими. А фенфлурамин и дексфенфлурамин, которые входят в группу серотонинэргических препаратов, используемых для регулирования аппетита, уже не доступны для использования.

Из-за выраженных побочных действий и развития привыкания, возникающих в результате применения этих психоактивных веществ, к сожалению, до сих пор не изобретено такого препарата, который был бы эффективным и безопасным и обладал бы централизованным действием. Таким образом, все еще существует необходимость в более эффективных и безопасных методах терапевтического лечения, что могло бы уменьшить или предотвратить ожирение и все связанные с ним нарушения обмена веществ.

В дополнение к лечению ожирения также существует и потребность в лечении такого заболевания как зависимость от определенных веществ.

Зависимость от табака является одной из наиболее важных предупредительных причин заболеваемости и смертности в нашем обществе, поскольку именно эта зависимость ответственна за тысячи смертей, которые фиксируются ежегодно. Половина всех курильщиков умирает от заболеваний, непосредственно связанных с употреблением табака, а большинство из них очень подвержены повышенной заболеваемости. Около 15 млн курильщиков пытаются бросить курить, но ежегодно только одному миллиону из них удается избавиться от этой пагубной привычки.

Сigaretный дым содержит большое количество очень сложных веществ, наиболее важным из которых является никотин, именно к которому у курильщиков и развивается привыкание. Нескольким фармакотерапиям удалось доказать свою эффективность в лечении табачной зависимости. К таким терапиям относятся никотин-заместительная терапия в виде жевательной резинки, пластыря, назальных спреев и ингаляторов. Как метод лечения никотиновой зависимости были разработаны безникотиновые фармакологические терапии. В состав возможных реагентов входили: никотин-блокадная терапия, препараты, влияющие на серотонинэргические нейротрансмиссии, антидепрессанты, транквилизаторы, клонидин и замена сенсорной способности дыхательных путей (Роуз (Rose), 1996 г.; Чинчирипини (Cinciripini) и соавт., 1998г. Онкология 12: с. 249-256). Никотин-блокадная терапия (также, относится к применению блокаторов никотин-рецепторов) использует соединения, занимающие место рецепторов никотина, ослабляющих то самое чувство наслаждения, которое человек получает от табака (Кларк (Clarke), 1991 г. Британский журнал "Зависимость" 86: с. 501-505). Несмотря на наличие таких методов лечения табачной зависимости, необходимость в более эффективных методах все еще остается актуальной.

Рецепторы каннабиноидов относятся к классу рецепторов клеточной мембраны надсемейства G-белок сопряженного рецептора. Рецепторы каннабиноидов активируются тремя основными группами лигандов, а именно: (а) эндоканнабиноидами (производятся в организме млекопитающих), (b) растительными каннабиноидами (такими, например, как THC, продуцируемых в растении каннабиса) и (в) синтетическими каннабиноидами (такими, например, как HU-210, которые были впервые синтезированы в

1988 г. с (1R, 5S)-Myrtenol). Эти каннабиноиды проявляют свое действие, связываясь с рецепторами каннабиноидов, находящимися в клеточной мембране. Эндоканнабиноиды являются участниками многих физиологических и патофизиологических процессов. На сегодняшний день большинство препаратов, применяемых для взаимодействия с эндоканнабиноидной системой, происходят от каннабиса. Каннабис является наиболее популярным в качестве сырья для изготовления таких продуктов как марихуана и гашиш, а его регулярное использование может, впоследствии, перерасти в зависимость.

Рассмотрим два характерных каннабиноидных рецептора: каннабиноидный рецептор 1 (CB1) - центральный рецептор, находящийся в головном мозге и периферических тканях млекопитающих и каннабиноидный рецептор 2 (CB2) - периферический рецептор, который содержится только в периферических тканях. Рецептор CB1, в основном, очень выражен, в нескольких областях мозга, включая лимбическую систему (мозжечковые миндалины, гиппокамп), гипоталамус, кору головного мозга, мозжечок и базальные ганглии. Для отображения разнообразия фармакологических эффектов, были использованы определенные соединения, которые выступали агонистами или антагонистами по отношению к одному или обоим рецепторам. См., например, Р.Г. Пертви (Pertwee RG), "Фармакология каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2", Фармакология. Терапия, (1997) 74: стр. 129-180 и В. Ди Марко (Di Marzo V), Д. Мэлк (D. Melck), Т. Бисогно (T. Bisogno) и Л. де Петроселлис (L. DePetrocellis), "Эндоканнабиноиды: эндогенные лиганды каннабиноидных рецепторов нейромодуляторного действия", Неврозные тенденции (Trends Neurosci) (1998 г.) 21: стр. 521-528.

Терапевтическое действие многократно разведенной (или сверхмалой) формы антител, потенцированной гомеопатической технологией (активированная-потенцированная форма) было открыто изобретателем данной патентной заявки, доктором О. И. Эпштейном. Патент США № 7582294 на лекарственное средство для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы или простатита путем введения активированной гомеопатической формы антител к простатоспецифическому антигену (ПСА).

Белок S-100 - это кислотный цитоплазматический белок, находящийся в нервной системе. Было предположено, что белок S-100 играет определенную роль в возбуждении чувства тревоги. См., Аккерманн (Ackermann) и соавт., "Повышенная исследовательская активность и сниженная реакция на возбуждение чувства тревоги у мышей-самцов как следствие дефицита белка S100A1", Биохимия. Биофизика. Протоколы за 2006 г., 63 (11): 1307-19; Диль (Diehl) и соавт., "Длительное воздействие отлучения от матери и расстройства, вызванного моделью посттравматического стресса, на поведение и уровень белка S100B у разных по полу крыс". Исследования мозга, 2007 г., 144: 107-16. Данные материалы указываются в этой заявке в качестве ссылки.

Введение сверхнизких доз антител к белкам S-100 имело успокаивающее, противоастеническое, противоагрессивное, стрессозащитное, противогипоксическое, противоишемическое, нейропротекторное и ноотропное действие. См., В. Кастанье (Castagne V) и соавт., "Успокаивающее действие сверхнизких доз антител к белкам S100 у взрослых крыс", журнал Фармация. Фармакология 2008 г., 60 (3): 309-16; А.И. Эпштейн, "Антитела к кальций-связывающему белку S100B, блокирующие возникновение длительной повышенной чувствительности у наземных улиток", Фармакология. Биохимия. Изучение поведения, 2009 г., 94 (1): 37-42; Т.А. Воронина и соавт., Глава 8. Действие антител к S-100 белкам при тревожно-депрессивных расстройствах в экспериментальных и клинических условиях. "Животные модели в биологической психиатрии", под ред. А.В. Калефф (Kalueff A.V.), Нью-Йорк, компания "Нью Саэнс Паблишере, Инк." (New Science Publishers, Inc.), 2006 г. с. 137-152. Данные материалы указываются в этой заявке в качестве ссылки.

Проблема ожирения и зависимости от тех или иных веществ остается актуальной, а значит и поиск новых медицинских препаратов с желаемой лечебным действием против вышеупомянутых болезней, должен продолжаться.

Раскрытие изобретения

Согласно одному аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антитела к человеческому рецептору каннабиноидов. У человека преобладающим каннабиноидным рецептором является рецептор 1 (CB1). Предполагается, что по данному аспекту изобретения, активированная-потенцированная форма антитела полностью влияет на каннабиноидный рецептор человека 1. Конкретные последовательности, которые представлены в подробном описании изобретения, непосредственно отображают действие такого предположения. Предполагается, что активированная-потенцированная форма антитела действует на полипептидный фрагмент человеческого каннабиноидного рецептора 1. Активированная-потенцированная форма антитела, преимущественно, представлена в виде смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200. В особо предпочтительном варианте, активированная-потенцированная форма антитела представлена в виде смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200 нанесенных на твердый носитель. Активированная-потенцированная форма антитела к человеческому рецептору каннабиноидов, преимущественно, является моноклональным, поликлональным или естественным антителом. Активированная-потенцированная форма антитела к человеческому рецептору каннабиноидов является преимущественно поликлональным антителом. Антитело к каннабиноидному рецептору человека можно получить путем осуществления многократные последовательные сотенные разведения в сочетании с встряхиванием каждого разведения.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Указанный метод предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения. Препарат может быть введен пациенту в дозированной лекарственной форме для однократного или двукратного введения от одного до четырех раз в день. В данном случае рассматривается введение препарата дважды в день.

Согласно другому аспекту изобретение относится к методу лечения никотиновой зависимости. Указанный метод предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения. Препарат может быть введен пациенту в дозированной лекарственной форме для однократного или двукратного введения от одного до четырех раз в день. В данном случае рассматривается введение препарата дважды в день.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу изменения антропометрических параметров млекопитающего, который, как ожидается, получит выгоду от таких изменений. Указанный метод предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения. По одному из аспектов настоящего изобретения антропометрическим параметром является окружность талии. По другому аспекту, антропометрическим параметром является соотношение окружности талии и роста. И еще по одному из аспектов настоящего изобретения, антропометрическим параметром является соотношение окружностей талии и бедер. Здесь рассматриваются различные варианты.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу снижения массы тела у млекопитающих. Указанный способ предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения. В одном из вариантов, масса тела уменьшается не менее чем на 5%. В другом варианте, масса тела снижается как минимум на 10-15%. Еще в одном варианте, масса тела снижается менее чем на 15%.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу снижения роста массы тела млекопитающего. Указанный способ предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения. В одном варианте, увеличение массы тела снижается как минимум на 10%. В другом варианте, рост массы тела уменьшается минимум на 30%.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу, который облегчает процесс сокращения объемов потребления пищи у млекопитающих, которые, как ожидается, получают выгоду от такого сокращения. Указанный способ предусматривает введение фармацевтической композиции любого вида или формы, предусмотренных данным аспектом изобретения.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, состоящей из активированной-потенцированной формы антитела к человеческому рецептору каннабиноидов и активированной-потенцированной формы антитела к мозгоспецифическому белку S-100. В одном из вариантов, антитело к белку S-100 является антителом ко всему белку S-100. Последовательности белка S-100 приведены в спецификации. Антитела к белкам S-100, преимущественно, представлены в форме смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200, импрегнированных в твердый носитель. Фармацевтический состав этого аспекта изобретения может включать антитело к белку S-100, которое является моноклональным, поликлональным или естественным антителом. Предпочтительно антитело к белку S-100 является поликлональным. Антитело к белку S-100 можно получить путем осуществления последовательных сотенных разведений в сочетании с встряхиванием каждого разведения.

Согласно другому аспекту изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего зависимостью от психоактивных веществ. Указанный способ предусматривает введение фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антитела к человеческому рецептору каннабиноидов и активированную-потенцированную форму антитела к белку S-100. Преимущественно, психоактивным веществом является никотин. По данным теста по шкале симптомов отмены (MPSS тест), введение вышеуказанных комбинаций, с точки зрения статистики, ведет к значительному улучшению способности переносить процесс отказа (бросание) от курения. Также по данным теста на никотиновую зависимость Фагерстрёма (Fagerström Test) именно введение вышеуказанных комбинаций, с точки зрения статистики, ведет к значительному уменьшению количества курящих пациентов стационара, как с умеренной, так и с тяжелой формой никотиновой зависимости.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, которая используется для лечения пациентов, страдающих зависимостью от психоактивных веществ. Указанная композиция содержит а) активированную-потенцированную форму антитела к каннабиноидным рецепторам человека и б) активированную-потенцированную форму антитела к белку S-100, каждая из которых изготовлена путем создания последовательных повторяющихся разведений и многократного встряхивания каждого полученного раствора в вертикальном положении в соответствии с технологией изготовления гомеопатических препаратов, с последующим сочетанием данных потенцированных растворов, путем их смешивания или импрегнирования массы носителя с указанным комбинированным раствором или с каждым раствором отдельно.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, которая используется для лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ. Указанная композиция

содержит активированную-потенцированную форму антитела к каннабиноидному рецептору человека, изготовленную путем последовательных повторяющихся разведений и многократного встряхивания каждого полученного раствора в вертикальном положении в соответствии с технологией изготовления гомеопатических препаратов, с последующим импрегнированием массы носителя указанным раствором.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - иллюстрирует действие СМД антител к СВ-1 и Сибутрамина на снижение массы тела и объема употребления пищи.

Фиг. 2 - иллюстрирует снижение массы тела после введения СМД антител к СВ-1.

Фиг. 3 - иллюстрирует снижение массы тела пациентов на 5% и более.

Варианты осуществления изобретения

Изобретение базируется на формуле изобретения, приведенной в конце заявки. На основании этой формулы изобретения ниже приведен глоссарий, содержащий соответствующие определения терминов, используемые в формуле.

Термин "антитело", в том значении, в котором он используется в этом документе, означает иммуноглобулин, который способен специфически связываться с определенной пространственной и полярной организацией другой молекулы, и таким образом, определяется как комплементарный. Как указано в формуле изобретения, антитела могут включать в себя целый иммуноглобулин или его фрагмент, могут быть естественными, поликлональными или моноклональными, и могут включать в себя различные классы и изотипы, такие как IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3, IgM. Тогда как их фрагменты могут включать в себя Fab, Fv и F(ab')₂, Fab' и т.д. Форма единственного числа "антитело" означает также форму множественного числа этого слова - "антитела".

Термин "активированная-потенцированная форма" или "потенцированные формы" соответственно, который используется в этом документе в отношении антител, означает продукт гомеопатического потенцирования любого базового раствора антител. "Гомеопатическое потенцирование" означает использование метода гомеопатии для наделения соответствующей субстанции базового раствора терапевтическим действием гомеопатического препарата. "Гомеопатическое потенцирование" может включать в себя осуществление последовательных повторяющихся разведений, сопровождающихся внешними методами обработки, такими, например, как (механическое) встряхивание. Иными словами, согласно технологии изготовления гомеопатических препаратов, базовый раствор антитела подвергают осуществлению последовательных повторяющихся разведений и многократному вертикальному встряхиванию каждого полученного раствора. Желаемая концентрация базового раствора антител в растворителе, который, как правило, состоит из воды или смеси воды и этилового спирта, составляет примерно от 0,5 до 5,0 мг/мл. Процедура подготовки каждого компонента, т.е. раствора антитела, предусматривает использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений базового матричного раствора (матричной настойки) антител разведенных в 100¹², 100³⁰ и 100²⁰⁰ раз соответственно, что эквивалентно сотенным гомеопатическим разведениям C12, C30 и C200. Примеры гомеопатического потенцирования описаны в патентах США № 7572441 и 7582294, которые в полном объеме и с определенной этой заявкой целью, указываются в этой заявке посредством ссылок. В то время как термин "активированная-потенцированная форма" используется в формуле изобретения, термин "сверхмалые дозы (СМД)" используется в примерах. Термин "сверхмалые дозы" стал профессиональным термином в данной области путем исследования и использования гомеопатически разведенных и потенцированных форм вещества. Термин "сверхмалая доза" или "сверхмалые дозы" являются взаимозаменяемыми и, в первую очередь, являются синонимами термина "активированная-потенцированная форма", используемого в формуле изобретения.

Иными словами, антитело считается представленным в "активированной-потенцированной форме" или "потенцированной форме" при наличии трех факторов. Во-первых, "активированная-потенцированная" форма антитела является продуктом процесса подготовки, принятого в сфере изготовления гомеопатических препаратов. Во-вторых, "активированная-потенцированная" форма антитела должна иметь биологическую активность, определенную методами, принятыми в современной фармакологии. И, в-третьих, биологическая активность, продемонстрированная "активированной-потенцированной формой антитела" не может быть обусловлена наличием молекулярной формы антител в конечном продукте гомеопатического процесса.

Например, активированная-потенцированная форма антитела может быть получена путем ряда последовательных разведений базовых, изолированных антител в молекулярной форме в сочетании с внешним воздействием, таким, как механическое встряхивание. При уменьшении концентрации, внешняя обработка, может также сопровождаться такими процессами, как, ультразвуковое, электромагнитное воздействие или другие физические факторы. В. Швабе (V. Schwabe) "Гомеопатические препараты", М., 1967 г., патенты США № 7229648 и № 4311897, которые в полном объеме и с определенной этой заявкой целью включены посредством ссылок, описывающих те процессы, которые являются приемлемыми методами гомеопатического потенцирования в области изготовления гомеопатических препаратов. Результатом этой процедуры является равномерное уменьшение концентрации базовой молекулярной формы антител. Процедура повторяется до тех пор, пока не будет получена желаемая гомеопатическая потенция. Для отдельного вида антитела, необходимые гомеопатические потенции можно определить путем

исследования промежуточных разведений биологическими тестами по соответствующей фармакологической модели. "Гомеопатическое потенцирование" может включать в себя осуществление последовательных повторяющихся разведений, сопровождающихся внешними методами обработки, такими, например, как (механическое) встряхивание. Иными словами, согласно технологии изготовления гомеопатических препаратов, базовый раствор антитела обрабатывают путем последовательных повторяющихся разведений и многократного вертикального встряхиванию каждого полученного раствора. Желаемая концентрация базового раствора антител в растворителе, который, как правило, состоит из воды или смеси воды и этилового спирта, составляет примерно от 0,5 до 5,0 мг/мл. Процедура подготовки каждого компонента, т.е. раствора антитела, предусматривает использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений базового матричного раствора (матричной настойки) антител разведенных в 100^{12} , 100^{30} и 100^{200} раз соответственно, что эквивалентно гомеопатическим разведениям C12, C30 и C200. Примеры получения желаемой потенции также приведены в патентах США № 7229648 и 4311897, которые в полной форме и с определенной этим документом целью, указываются в нем в качестве ссылок. Процедура, применяемая по отношению к "активированной-потенцированной" форме антител и описываемая в этом документе, более подробно представлена далее.

Существовало много противоречий относительно лечения субъектов исследования гомеопатическими препаратами. Хотя данное изобретение и основано на применении принятых в гомеопатии процессов для получения "активированных-потенцированных" форм антител, с точки зрения воздействия на субъектов исследования данное изобретение основывается не только на гомеопатии. Изобретателем по настоящей заявке было неожиданно обнаружено и в полной мере продемонстрировано на принятой фармакологической модели, как растворитель, в конечном счете, полученный в результате осуществления нескольких последовательных разведений базовой молекулярной формы антитела, имеет четко установленное действие, которое никоим образом не связано с наличием следов молекулярной формы антител в целевом разведении. "Активированная-потенцированная" форма антител, речь о которой идет в этой заявке, была исследована на биологическую активность с помощью приемлемых фармакологических моделей, а именно эксперимента в пробирке ("in vitro") или эксперимента на живых организмах ("in vivo"), используя подходящую животную модель. Эксперименты, указанные ниже, демонстрируют биологическую активность на выбранных моделях. Кроме этого, результаты клинических исследований на людях, которые представлены в этом документе ниже, также содержат доказательства, свидетельствующие о том, что действие, наблюдавшееся в животной модели, может быть легко перенесено на терапию, предназначенную для применения у людей. Исследования человеческого организма также свидетельствуют о наличии "активированных-потенцированных форм", описываемых в этом документе, для лечения указанных выше заболеваний и расстройств, которые в медицинской практике относятся к патологическим состояниям человеческого организма.

Кроме того, заявленная "активированная-потенцированная" форма антитела включает только те растворы или твердые лекарственные средства, биологическую активность которых нельзя объяснить наличием молекулярной формы антител, оставшихся от базового раствора. Иными словами, хотя и предполагается, что "активированная-потенцированная" форма антител может содержать следы базовой молекулярной формы антитела, квалифицированный специалист в этой области, с любой долей вероятности, не может записать обнаруженную в фармакологических моделях биологическую активность на остатки молекулярной формы антител, поскольку концентрация молекулярной формы антител, которая остается после осуществления последовательных разведений, крайне низка. Поскольку изобретение не ограничено какой-либо конкретной теорией, биологическую активность "активированной-потенцированной" формы антител данного изобретения нельзя отнести на счет базовой молекулярной формы антитела. Предпочтение отдается "активированной-потенцированной форме антитела" в жидкой или твердой форме, в которых концентрация молекулярной формы антитела ниже лимита обнаружения при использовании приемлемых аналитических методик таких, например, как капиллярный электрофорез и Высокоэффективная Жидкостная Хроматография (ВЭЖХ). Особое предпочтение отдается "активированной-потенцированной форме антитела" в жидкой или твердой форме, в которых концентрация молекулярной формы антитела ниже числа Авогадро. В фармакологии молекулярных форм терапевтических веществ обычной практикой является создание кривой "доза-реакция", в которой уровень фармакологического ответа изменяется в зависимости от концентрации препарата с активным компонентом, вводимого субъекту исследования или проверяемого *in vitro*. Минимальный уровень препарата, вызывающий любую видимую реакцию, называется пороговой дозой. Особенно важно, что "активированная-потенцированная" форма антител содержит молекулярное антитело, если такое предусмотрено, в концентрации ниже пороговой дозы, определенной для молекулярной формы антитела по данной биологической модели.

Термин "рецептор CB1" имеет общее значение в данной области, и может включать как естественный CB1 рецептор, так и его вариации и измененные формы. Рецептор CB1 может иметь различные источники происхождения, однако основным источником является организм млекопитающих.

Термин "ожирение" обозначает диапазон веса, который больше, чем тот, который считается здоровым для данного роста. Степень ожирения определяется с помощью веса и роста, которые используются

для расчета "индекса массы тела" (ИМТ). Взрослый человек, ИМТ которого составляет 25-29,9 считается человеком с избыточным весом. Взрослый человек, ИМТ которого составляет 30 или выше считается человеком, страдающим ожирением. Формула определения ИМТ такова:

$$\text{Вес} - (\text{высота в дюймах})^2 \times 703 = \text{ИМТ}$$

ИМТ не всегда точно указывает на степень ожирения. Появляется все больше документальных свидетельств того, что распространение средней степени ожирения может быть более тесно связано с метаболическим риском, чем с ИМТ. Оказывается, что определение распространенности средней степени ожирения является очень важным для его выявления на ранних стадиях риска для здоровья, даже среди людей с нормальным весом. С.Д. Сиэ (SD Hsieh), Х. Ёшинага (H. Yoshinaga) и Т. Мута (T. Muto), Международный журнал по проблемам ожирения (2003 г.) 27, с. 610-616. См. также: Г.М. Прайс (Price GM), Р. Уау (Uauy R.), Е. Бриз (E. Breeze), С. Дж. Балпитт (Bulpitt CJ), А.Е. Флетчер (Fletcher AE) (август 2006 г.). "Вес, форма и риск смертности у пожилых людей: высокий показатель соотношения окружностей талии и бедер и невысокий индекс массы тела, которые связаны с большим риском смертности" и американский журнал Clin. Nutr 84 (2): 449-60. Окружность талии и её показатели, такие как соотношение окружности талии и бедер и соотношение окружности талии и роста, были использованы в качестве репрезентативных показателей средней степени ожирения. Сунг (Sung) и соавт., "Окружность талии и соотношение окружности талии и роста китайских детей, Гонконг", Журнал Здоровье общества Главного БиоМед Издания 2008 г., 8:324. Таким образом, измерение антропометрических параметров, таких как окружность талии, соотношение окружностей талии и бедер и соотношения окружности талии и роста, считается показателем степени ожирения.

Термин "соотношение окружностей талии и бедер" означает соотношение показателей окружности талии и окружности бедер. Показатель такого соотношения определяется путем деления окружности талии на окружность бедер. Если этот показатель у женщин больше 0,9, а у мужчин больше 1,0, то это говорит о высоком риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и является основанием для начала лечения ожирения. В идеале, у женщин этот показатель не должен превышать 0,8, а у мужчин 0,95.

Термин "соотношение окружности талии и роста" человека - показатель такого соотношения определяется путем деления окружности талии человека на его рост. Для людей в возрасте до 40 лет такой показатель, который превышает 0,5, является критическим, в то время как для людей возрастной группы от 40 до 50 лет критическими считаются показатели 0,5 и 0,6, а для людей старше 50 лет критическое значение начинается с 0,6.

Термин "нарушение обмена веществ, вызванное ожирением" относится к хроническим болезням, которые нуждаются в лечении, чтобы снизить сверхвысокие риски для здоровья, связанные с ожирением и типичными нарушениями, вызванными этой болезнью, а именно сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией, гиперлипидемией и фибринолитическими нарушениями.

Термин "Тест Фагерстрёма" относится к стандартным тестам на никотиновую зависимость, которые определяют степень привыкания к (зависимости от) никотина. См., Т.Ф. Хизертон (Heatherton TF), Л.Т. Козловски, (Kozlowski L.T.), Р.С. Фрекер (Freckler R.C.), К.А. Фагерстрём (Fagerström K.O.) "Тест Фагерстрёма на никотиновую зависимость: Анализ анкет теста Фагерстрёма на никотиновую зависимость". Британский журнал "Зависимость" 1991 г.; 86:1119-27. Тест состоит из краткого отчета о самооценке, которая измеряется по десятибалльной шкале от 0 до 10, причем 10 означает высокий уровень зависимости.

Термин "Шкала симптомов отмены" (тест MPSS) относится к шкале, разработанной в начале 1980-х гг., которая используется для оценки симптомов отказа от сигарет. (Р. Вест (West R), П. Хайек (Hajek P): Оценка по шкале симптомов отмены для определения симптомов отказа от сигарет. Психофармакология 2004 г., 177 (1-2): 195-199). Основным измерительным элементом теста MPSS является 5-балльная шкала, по которой определяется подавленное настроение, раздражительность, беспокойство, трудности с концентрацией внимания и голодом и 6-балльная шкала, по которой определяется сила выносливости и стойкости перед желанием закурить, а также время, потраченное на борьбу с такими желаниями.

Термин "Госпитальная шкала тревоги и депрессии" (шкала HADS) относится к субъективной шкале выявления признаков тревоги и депрессии у стационарных и амбулаторных больных. См., А.С. Зигмонд (Zigmond, A.S.), Г. П. Снейт (Snaith RP), "Госпитальная шкала тревоги и депрессии", Протоколы психиатрических исследований. Scand., 1983 г., т. 67, с. 361-370.

Данное изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, которая используется для ввода соответствующему пациенту и в состав которой входит активированная-потенцированная форма антител к каннабиноидному рецептору человека.

Также данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая состоит из активированной-потенцированной формы антитела к а) каннабиноидному рецептору человека и к б) белку S-100, и, при необходимости, используется для лечения пациентов.

Согласно этому аспекту изобретения препарат может быть как в жидкой, так и в твердой форме. Каждая активированная-потенцированная форма антител, входящая в состав фармацевтической композиции, изготавливается на основе базовой молекулярной формы антитела путем применения процессов, принятых в гомеопатической практике. Базовые антитела могут быть моноклональными или поликло-

нальными антителами, полученными в результате применения известных и используемых процессов таких, например, как те, что описаны в Иммунотехнологиях, Г. Фримель (G. Frimel), М., "Медицина" (Meditsyna), 1987 г. с. 9-33, "Человеческие антитела", "Моноклональные и рекомбинантные антитела, 30 лет спустя" Э. Лаффи (Laffly E.), Р. Содойер (Sodoyer R.) - 2005 г. - т. 14. - № 1-2, с. 33-55, упомянутых в настоящей заявке посредством ссылок.

Предполагается, что для лечения ожирения и никотиновой зависимости необходимо принимать 6-8 таблеток в день данной фармацевтической композиции. Согласно одному варианту способом применения препарата предусмотрен прием 2-х таблеток 3 раза в день. Согласно другому способу применения - 3 таблетки 2 раза в день; 4 таблетки 2 раза в день, 1 таблетка 6 раз в день и 2 таблетки 4 раза в день.

Моноклональные антитела можно, например, получить с помощью технологии гибридомы (моноклонирования). Начальная стадия процесса включает иммунизацию, основанную на принципах, которые были исследованы уже при изготовлении поликлональных антисывороток. На последующих этапах работы осуществляется продуцирование гибридных клеток, генерирующих клоны антител одинаковой структуры. Их индивидуальное выведение осуществляется с использованием тех же методов, что и в случае подготовки поликлональной сыворотки.

Поликлональные антитела можно получить с помощью активной иммунизации животных. С этой целью, пригодным для этого животным (например, кроликам) проводят серию инъекций соответствующего антигена, будь то каннабиноидных рецепторов человека или белка S-100. Имунная система животных генерирует соответствующие антитела, которые собираются с животных известными способами. Эта процедура позволяет изготовить моноспецифическую сыворотку, богатую на антитела.

По желанию, сыворотку, содержащую антитела можно очистить, например, с помощью аффинной хроматографии, фракционирования путем осаждения солей или ионно-обменной хроматографии. В результате, очищенная, обогащенная антителами сыворотка, может быть использована в качестве базового материала для изготовления активированной-потенцированной формы антител. Желаемая концентрация базового раствора антител в растворителе, который, как правило, состоит из воды или смеси воды и этилового спирта, составляет примерно от 0,5 до 5,0 мг/мл.

Процедура подготовки активированной-потенцированной формы антител или их комбинаций по данному изобретению предусматривает использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений базового матричного раствора антител разведенных в 100^{12} , 100^{30} и 100^{200} раз соответственно, что эквивалентно гомеопатическим разведениям C12, C30 и C200. Для подготовки твердой лекарственной формы, твердый носитель обрабатывается необходимым разведением, полученным с помощью соответствующего гомеопатического процесса. Для получения единого блока лекарственного средства, состоящего из комбинации изобретения, массу носителя импрегнируют каждым отдельным разведением. Для подготовки желаемой комбинации лекарственного средства, подходят оба способа импрегнации.

По выбранной модификации базовым материалом, который используется для изготовления активированной-потенцированной формы, которая входит в состав изобретения, является поликлональное, полученное из животной модели, антитело к соответствующим антигенам, а именно, к каннабиноидным рецепторам человека и/или белка S-100.

Для получения активированной-потенцированной формы поликлональных антител к каннабиноидным рецепторам человека, избранный антиген может быть введен в качестве иммуногена лабораторным животным, желательно, кроликам. Для получения поликлональных антител к каннабиноидным рецепторам человека, можно использовать цельную молекулу каннабиноидных рецепторов человека. Следующая последовательность № 1 (SEQ ID NO: 1.) каннабиноидного рецептора человека рассматривается как пригодный антиген:

Последовательность № 1. Человеческий рецептор CB1

Met	Lys	Ser	Ile	Leu	Asp	Gly	Leu	Ala	Asp	Thr	Thr	Phe	Arg	Thr
1				5					10					15
Ile	Thr	Thr	Asp	Leu	Leu	Tyr	Val	Gly	Ser	Asn	Asp	Ile	Gln	Tyr
16				20					25					30
Glu	Asp	Ile	Lys	Gly	Asp	Met	Ala	Ser	Lys	Leu	Gly	Tyr	Phe	Pro
31				35					40					45
Gln	Lys	Phe	Pro	Leu	Thr	Ser	Phe	Arg	Gly	Ser	Pro	Phe	Gln	Glu
46				50					55					60
Lys	Met	Thr	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu	Val	Pro	Ala	Asp	Gln
61				65					70					75
Val	Asn	Ile	Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys
76				80					85					90
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile
91				95					100					105
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn	Pro	Ser	Gln	Gln	Leu	Ala	Ile	Ala
106				110					115					120
Val	Leu	Ser	Leu	Thr	Leu	Gly	Thr	Phe	Thr	Val	Leu	Glu	Asn	Leu
121				125					130					135
Leu	Val	Leu	Cys	Val	Ile	Leu	His	Ser	Arg	Ser	Leu	Arg	Cys	Arg
136				140					145					150
Pro	Ser	Tyr	His	Phe	Ile	Gly	Ser	Leu	Ala	Val	Ala	Asp	Leu	Leu
151				155					160					165
Gly	Ser	Val	Ile	Phe	Val	Tyr	Ser	Phe	Ile	Asp	Phe	His	Val	Phe
166				170					175					180
His	Arg	Lys	Asp	Ser	Arg	Asn	Val	Phe	Leu	Phe	Lys	Leu	Gly	Gly
181				185					190					195
Val	Thr	Ala	Ser	Phe	Thr	Ala	Ser	Val	Gly	Ser	Leu	Phe	Leu	Thr
196				200					205					210
Ala	Ile	Asp	Arg	Tyr	Ile	Ser	Ile	His	Arg	Pro	Leu	Ala	Tyr	Lys
211				215					220					225
Arg	Ile	Val	Thr	Arg	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Phe	Cys	Leu	Met
226				230					235					240
Trp	Thr	Ile	Ala	Ile	Val	Ile	Ala	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Gly	Trp
241				245					250					255
Asn	Cys	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Val	Cys	Ser	Asp	Ile	Phe	Pro	His
256				260					265					270
Ile	Asp	Glu	Thr	Tyr	Leu	Met	Phe	Trp	Ile	Gly	Val	Thr	Ser	Val
271				275					280					285
Leu	Leu	Leu	Phe	Ile	Val	Tyr	Ala	Tyr	Met	Tyr	Ile	Leu	Trp	Lys
286				290					295					300
Ala	His	Ser	His	Ala	Val	Arg	Met	Ile	Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys
301				305					310					315
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly	Lys	Val	Gln	Val	Thr
316				320					325					330
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met	Asp	Ile	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Leu
331				335					340					345
Val	Leu	Ile	Leu	Val	Val	Leu	Ile	Ile	Cys	Trp	Gly	Pro	Leu	Leu
346				350					355					360
Ala	Ile	Met	Val	Tyr	Asp	Val	Phe	Gly	Lys	Met	Asn	Lys	Leu	Ile
361				360					370					375
Lys	Thr	Val	Phe	Ala	Phe	Cys	Ser	Met	Leu	Cys	Leu	Leu	Asn	Ser
376				375					385					390
Thr	Val	Asn	Pro	Ile	Ile	Tyr	Ala	Leu	Arg	Ser	Lys	Asp	Leu	Arg
391				395					400					405
His	Ala	Phe	Arg	Ser	Met	Phe	Pro	Ser	Cys	Glu	Gly	Thr	Ala	Gln
406				410					415					420
Pro	Leu	Asp	Asn	Ser	Met	Gly	Asp	Ser	Asp	Cys	Leu	His	Lys	His
421				425					430					435
Ala	Asn	Asn	Ala	Ala	Ser	Val	His	Arg	Ala	Ala	Glu	Ser	Cys	Ile
436				440					445					450
Lys	Ser	Thr	Val	Lys	Ile	Ala	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Val	Ser	Thr
451				455					460					465
Asp	Thr	Ser	Ala	Glu	Ala	Leu								
466				470			472							

Последовательность № 2. Человеческий рецептор CB2

Met	Glu	Glu	Cys	Trp	Val	Thr	Glu	Ile	Ala	Asn	Gly	Ser	Lys	Asp
1				5					10					15
Gly	Leu	Asp	Ser	Asn	Pro	Met	Lys	Asp	Tyr	Met	Ile	Leu	Ser	Gly
16				20					25					30
Pro	Gln	Lys	Thr	Ala	Val	Ala	Val	Leu	Cys	Thr	Leu	Leu	Gly	Leu
31				35					40					45
Leu	Ser	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	Ile	Leu	Ser
46				50					55					60
Ser	His	Gln	Leu	Arg	Arg	Lys	Pro	Ser	Tyr	Leu	Phe	Ile	Gly	Ser
61				65					70					75
Leu	Ala	Gly	Ala	Asp	Phe	Leu	Ala	Ser	Val	Val	Phe	Ala	Cys	Ser
76				80					85					90
Phe	Val	Asn	Phe	His	Val	Phe	His	Gly	Val	Asp	Ser	Lys	Ala	Val
91				95					100					105
Phe	Leu	Leu	Lys	Ile	Gly	Ser	Val	Thr	Met	Thr	Phe	Thr	Ala	Ser
106				110					115					120
Val	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Thr	Ala	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Cys	Leu
121				125					130					135
Arg	Tyr	Pro	Pro	Ser	Tyr	Lys	Ala	Leu	Leu	Thr	Arg	Gly	Arg	Ala
136				140					145					150
Leu	Val	Thr	Leu	Gly	Ile	Met	Trp	Val	Leu	Ser	Ala	Leu	Val	Ser
151				155					160					165
Tyr	Leu	Pro	Leu	Met	Gly	Trp	Thr	Cys	Cys	Pro	Arg	Pro	Cys	Ser
166				170					175					180
Glu	Leu	Phe	Pro	Leu	Ile	Pro	Asn	Asp	Tyr	Leu	Leu	Ser	Trp	Leu
181				185					190					195
Leu	Phe	Ile	Ala	Phe	Leu	Phe	Ser	Gly	Ile	Ile	Tyr	Thr	Tyr	Gly
196				200					205					210
His	Val	Leu	Trp	Lys	Ala	His	Gln	His	Val	Ala	Ser	Leu	Ser	Gly
211				215					220					225
His	Gln	Asp	Arg	Gln	Val	Pro	Gly	Met	Ala	Arg	Met	Arg	Leu	Asp
226				230					235					240
Val	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Ala	Val	Leu	Leu
241				245					250					255
Ile	Cys	Trp	Phe	Pro	Val	Leu	Ala	Leu	Met	Ala	His	Ser	Leu	Ala
256				260					265					270
Thr	Thr	Leu	Ser	Asp	Gln	Val	Lys	Lys	Ala	Phe	Ala	Phe	Cys	Ser
271				275					280					285
Met	Leu	Cys	Leu	Ile	Asn	Ser	Met	Val	Asn	Pro	Val	Ile	Tyr	Ala
286				290					295					300
Leu	Arg	Ser	Gly	Glu	Ile	Arg	Ser	Ser	Ala	His	His	Cys	Leu	Ala
301				305					310					315
His	Trp	Lys	Lys	Cys	Val	Arg	Gly	Leu	Gly	Ser	Glu	Ala	Lys	Glu
316				320					325					330
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Ser	Val	Thr	Glu	Thr	Glu	Ala	Asp	Gly	Lys
331				335					340					345
Ile	Thr	Pro	Trp	Pro	Asp	Ser	Arg	Asp	Leu	Asp	Leu	Ser	Asp	Cys
346				350					355					360

Полипептидный фрагмент человеческого каннабиноидного рецептора используется преимущественно в качестве иммуногена (антигена) для иммунизации кроликов. Для генерации поликлональных антител для получения полипептидного фрагмента человеческого каннабиноидного рецептора, можно использовать синтетический пептид каннабиноидных рецепторов человека в качестве иммуногена (антигена). Приемлемые последовательности (человеческий рецептор CB1) для таких антигенов:

Последовательность № 3

Ser Ile Ile Ile
 316 319

Последовательность № 4

Glu Lys Leu Gln Ser Val Cys Ser Asp Ile Phe Pro His
 258 260 265 270
 Ile Asp Glu Thr Tyr Leu
 271 275 276

Последовательность № 5

								Ile	Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys
								309	310					315
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly	Lys	Val	Gln	Val	Thr
316				320					325					330
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met								
331				335		337								

Последовательность № 6

Protein Data Bank															Lys
Ala	His	Ser	His	Ala	Val	Arg	Met	Ile	Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys	
301				305					310					315	
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly	Lys	Val	Gln	Val	Thr	
316				320					325					330	
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met	Asp	Ile	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr		
331				335					340				344		

Последовательность № 7

```
Met Ser Val Ser Thr  
461                               465
```

Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
466 470 472

Последовательность № 8

				Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys
				79	80					85					90
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile	
91				95					100						105
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn	Pro	Ser							
106				110				114							

Последовательность № 9

Pro Leu Asp Asn Ser Met Gly Asp Ser Asp Cys Leu His Lys His
421 425 430 435
Ala Asn
436 437

Последовательность № 10

Gly Thr Gln Lys
 312 315
 Ser Ile Ile Ile His Thr Ser Glu Asp Gly
 316 320 325

Последовательность № 11

Met	Thr	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu	Val	Pro	Ala	Asp	Gln	
62			65					70					75	
Val	Asn	Ile	Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys
76			80					85					90	
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile
91			95					100					105	
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn								
106			110			112								

Последовательность № 12

							Val	Val	Ala	Phe	Cys	Leu	Met
							234	235					240
Trp	Thr	Ile	Ala	Ile	Val	Ile							
241				245		247							

Последовательность № 13

	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys			
	80					85					90			
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile
91				95					100					105
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn	Pro	Ser	Gln	Gln	Leu	Ala	Ile	Ala
106				110					115					120
Val	Leu	Ser	Leu	Thr	Leu									
121				125	126									

Последовательность № 14

Asn Glu Glu Asn Ile Gln Cys Gly Glu
92 95 100

Последовательность № 15

									Gly	Ser	Pro	Phe	Gln	Glu
									55					60
Lys	Met	Thr	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu	Val	Pro	Ala	Asp	Gln
61				65					70					75

Val	Asn	Ile	Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu
76				80					85	86

Примером процедуры подготовки базовых поликлональных антител к человеческому рецептору каннабиноидов может служить процедура, описанная далее. За 7-9 дней до забора крови, кроликам проводят от 1 до 3-х инъекций нужного антигена, чтобы увеличить уровень поликлональных антител в системе кровообращения. При иммунизации берутся образцы крови для проверки уровня антител. Как правило, максимальный уровень иммунной реакции растворимого антигена достигается в течение 40-60 дней после первой инъекции антигена. По окончании первого цикла иммунизации, у кроликов начинается 30-дневный реабилитационный период, после которого проводится повторная иммунизация еще 1-3 внутривенными инъекциями.

10 мл антисыворотки кроликов дважды разбавляют 0,15 М NaCl, после чего добавляют 6,26 г Na₂SO₄, перемешивают и выдерживают в течение 12-16 ч, при температуре 4°C. Осадок удаляют центрифугированием, разводят в 10 мл фосфатного буферного раствора и диализируют в том же растворе в течение ночи при комнатной температуре. После удаления осадка раствор наносится на колонку ДЭАЭ-целлюлозы, уравновешенную фосфатным буферным раствором. Фракция антитела определяется путем измерения оптической плотности элюата при 280 нм.

Полученный в результате буферный раствор используется в качестве матричного (первичного) раствора для процесса гомеопатических разведений, который используется для подготовки активированных-потенцированных форм антител. Подавляющая концентрация матричного раствора антигеночищенных поликлональных антител кролика к рецептору каннабиноидов составляет 0,5-5,0 мг/мл, желательны 2,0-3,0 мг/мл.

с помощью специальных измельчителей мозговая ткань быка, замороженная в жидком азоте, превращается в порошок;

гомогенат нагревают в течение 10 мин при температуре 60°C, а затем охлаждают до 4°C в ледяной бане;

фракционирование сульфатом аммония осуществляется в несколько этапов, с последующим удалением осадочных белков;

фракция, которая содержит белок S-100, осаждается с использованием 100% насыщенного сульфата аммония, к которому капельным путем добавляется рН до отметки 4,0; нужные фракции собираются центрифугированием;

осадок растворяют в минимальном количестве буферного раствора, содержащего ЭДТА и меркаптоэтанол, диализируют деионизированной водой и лиофилизируют;

после фракционирования кислых белков происходит хроматография на ионообменных носителях - ДЭАЭ-целлюлозы DE-52, а затем ДЭАЭ-сефадексе А-50;

собранные и диализированные фракции, содержащие белок S-100, по молекулярной массе, делятся путем гель-фильтрации на сефадексе G-100;

очищенный белок S-100 диализируют и лиофилизируют. Молекулярная масса мозгоспецифического очищенного белка S-100 составляет 21000 Да.

Благодаря высокой концентрации аспарагиновой и глутаминовой кислот мозгоспецифический белок S-100 является высоко кислотным и занимает крайнюю позицию анода при электроэндоосмосе в прерывистой буферной системе полиакриламидного геля, который облегчает его идентификацию.

Поликлональные антитела к белку S-100 можно получить методом, аналогичным тому, что описывается для получения антител к каннабиноидным рецепторам, используя адъюванты. Вся молекула белка S-100 может быть использована в качестве иммуногена (антигена) для иммунизации кроликов.

Последовательность № 17. Бычий белок S100B

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16				20					25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31				35					40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46				50					55					60
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61				65					70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76				80					85					90
His	Glu													
91	92													

Последовательность № 18. Человеческий белок S100B

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16				20					25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31				35					40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46				50					55					60
Leu	Asp	Asn	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61				65					70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Val	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76				80					85					90
His	Glu													
91	92													

Последовательность № 19. Человеческий белок S100A1

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

Последовательность № 20. Бычий белок S100A1

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

Для получения антисыворотки, мозгоспецифический белок S-100 или смесь белков S-100 (антигенов) в комплексе с метилированным сывороточным альбумином быка в качестве носителя с полным адъювантом Фрейда готовится и добавляется к выделенному мозгоспецифическому белку S-100, который вводится подкожно лабораторным животным - кроликам, в область спины в количестве 1-2 мл. На 8-й и 15-й дни проводят повторную иммунизацию. Забор крови (например, из ушной вены) проводят на 26-й и 28-й дни.

Полученный титр антисыворотки 1:500 - 1:1000 образует одну полосу преципитации с экстрактом нервной ткани, но не реагирует с экстрактами гетерологичных органов и формирует единый пик преципитации как с чистым белком S-100, так и с экстрактом нервной ткани, что указывает на то, что полученная антисыворотка является моноспецифической.

Активированную-потенцированную форму антител данного изобретения можно получить путем гомеопатического потенцирования используя базовый раствор. Как правило, применяется способ пропорционального понижение концентрации, который предусматривает последовательное разведение 1 части каждого предыдущего раствора (начиная с базового) в 9 частях (для десятичного разведения D), или в 99 частях (для сотенного разведения C), или в 999 частях (для тысячных разведений M) нейтрального растворителя, начиная с концентрации базового раствора антител в растворителе, преимущественно, водной или водно-спиртовой смеси, в объеме от 0,5 до, примерно 5,0 мг мл, в сочетании с внешним воздействием. Как правило, под внешним воздействием понимают многократное вертикальное встряхивание (динамизацию) каждого разведения. Для каждого последующего разведения до момента достижения необходимого уровня активности, или фактора разведения, используются отдельные емкости. Этот метод является общепринятым в гомеопатической практике. Например, см., материал В. Швабе (V. Schwabe) "Гомеопатические лекарственные средства", М., 1967, с. 14-29, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Например, для приготовления 12-сотенного разведения (обозначается C12), одну часть базового матричного раствора антител к человеческому рецептору каннабиноидов концентрацией 3,0 мг/мл разбавляют в 99 частях нейтрального водного или водно-спиртового раствора (преимущественно, 15% этилового спирта), а затем многократно (10 и более раз) встряхивают в вертикальном положении, чтобы создать первое сотенное разведение (обозначается как C1). Второе сотенное разведение (C2) получают из 1-го сотенного разведения C1. Для подготовки 12-го сотенного разведения (C12) эта процедура повторяется 11 раз. Таким образом, 12-е сотенное разведение (C12) - это раствор, полученный в результате 12 серийных разведений одной части базового матричного раствора антител к человеческому рецептору каннабиноидов концентрацией 3,0 мг/мл в 99 частях нейтрального растворителя в различных емкостях, эквивалентного сотенному гомеопатическому разведению C12. Аналогичные процедуры с соответствующим коэффициентом разведения проводятся для получения разведений C30 и C200. Для проверки активности промежуточные разведения можно проверить, используя любую, нужную вам, биологическую модель. Предпочтительными активированными-потенцированными формами для антител, входящих в состав изобретения, являются смеси разведений C12, C30 и C200 для каждой активированной-потенцированной формы. При использовании смеси различных гомеопатических разведений (в основном сотенных) активного вещества в качестве биологически активных жидких компонентов, каждый компонент фармацевтической композиции (например, C12, C30, C200) готовится отдельно в соответствии с вышеупомянутой процедуры до момента получения пред последнего разведения (например, до момента получения C11, C29 и C199 соответственно), а затем по одной части каждого компонента добавляют в емкость, соблюдая состав смеси, и смешивают с необходимым количеством растворителя (например, с 97 частями для сотенного разведения).

Можно использовать активное вещество как смесь различных гомеопатических разведений, например, десятичных и/или сотенных (D20, C30, C100 или C12, C30, C50 и т.д.), эффективность которых определяется экспериментально, путем тестирования разведения в соответствующей биологической модели, например, в тех моделях, которые описаны в разделе "Примеры" этого документа.

При потенцировании и снижении концентрации вертикальное встряхивание может быть заменено внешним воздействием ультразвука, электромагнитных полей или любого аналогичного внешнего фак-

тора, применяемого в гомеопатической практике.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, может быть как в жидкой, так и в твердой форме. Если в состав фармацевтической композиции входит два антитела, то его жидкая форма содержит смесь из двух антител, преимущественно, в соотношении 1:1 активированной-потенцированной формы антител к каннабиноидному рецептору человека и активированной-потенцированной формы антител к белку S-100. Лучшим жидким носителем является вода или водно-спиртовая смесь.

Твердая форма фармацевтической композиции по настоящему изобретению, может быть получена путем импрегнирования твердой формы смесью активированной-потенцированной формы водного или водно-спиртового раствора активных компонентов. Если в состав фармацевтической композиции входит два антитела, активные компоненты смешивают, как правило, в соотношении 1:1 и используют в жидкой лекарственной форме. Как альтернатива, носитель может быть последовательно импрегнирован каждым необходимым разведением. Оба способа импрегнации являются приемлемыми.

Как правило, фармацевтическая композиция в твердой форме готовится из гранул фармацевтически приемлемого носителя, который предварительно был насыщен водным или водно-спиртовым разведением активированной-потенцированной формы антител. Твердая лекарственная форма может быть в любой форме, известной в фармацевтической отрасли, а именно, в форме таблеток, капсул, пастилок и т.д. В качестве неактивных фармацевтических ингредиентов можно использовать глюкозу, сахарозу, мальтозу, крахмал, изомальтозу, изомальт и другие моно-, олиго- и полисахариды, используемые при производстве фармацевтических препаратов, а также технологические смеси, указанных выше неактивных фармацевтических ингредиентов с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями, такими, например, как изомальт, кросповидон, цикламат натрия, сахарин, безводная лимонная кислота и т.д., в том числе смазочные материалы, разрыхлители, связующие вещества и красители. Предпочтительными носителями являются лактоза и изомальт. В состав фармацевтической лекарственной формы могут дополнительно входить стандартные фармацевтические наполнители такие, например, как микрокристаллическая целлюлоза и стеарат магния.

Пример получения стандартной твердой лекарственной формы представлен ниже. Для подготовки твердой формы для перорального применения, 100-300 мкм гранулы лактозы импрегнируют с водными или водно-спиртовыми растворами активированной-потенцированной формы антител к каннабиноидному рецептору человека и/или активированной-потенцированной формы антител к белку S-100 в соотношении 1 кг раствора антител на 5 или 10 кг лактозы (от 1:5 до 1:10). Для импрегнирования гранулы лактозы подвергают насыщению орошением в псевдооживленной кипящем слое (например, "Hüttlin Pilotlab", производства компании Hüttlin GmbH) с последующей сушкой с помощью нагретого потока воздуха при температуре ниже 40°C. Рассчитанное количество высушенных гранул (от 10 до 34 вес.ч.), насыщенных активированной-потенцированной формой антител, помещают в смеситель и смешивают с 25-45 вес.ч "ненасыщенной" чистой лактозы (используется в целях сокращения расходов, упрощения и ускорения технологического процесса без снижения эффективности лечения), вместе с 0,1-1 вес.ч. стеарата магния, и от 3 до 10 вес.ч. микрокристаллической целлюлозы. Полученную твердую массу равномерно смешивают и таблетуют методом прямого полусухого прессования (например, прессом для таблетирования Корша - XL 400), чтобы сформировать от 150 до 500 мг таблетки круглой формы, преимущественно массой 300 мг. После таблетирования получаем 300 мг таблетки, насыщенные водно-спиртовым раствором (3,0-6,0 мг/таблетка) сочетанных активированных-потенцированных формой антител. Каждый компонент комбинации, который используется для импрегнирования носителя, представлен в форме смеси сотенных гомеопатических разведений, преимущественно C12, C30 и C200.

Поскольку изобретение не ограничивается какой-либо конкретной теорией, считается, что биологическая активность активированная-потенцированная форма антител, описанная в настоящей заявке, не связана с количеством исходной молекулярной формы антитела, достаточным для измерения биологической активности, которая характерна для такой молекулярной формы. Биологическая активность фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении, и его комбинаций наглядно продемонстрирована в прилагаемых к документу примерах.

Фармацевтическая композиция, в состав которой входит активированная-потенцированная форма антител к каннабиноидным рецепторам человека, может быть использована для лечения пациентов, страдающих от ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ.

Как показано в прилагаемых к документу примерах, введение активированной-потенцированной формы антител, представленной этим изобретением, приводит к снижению массы тела, замедлению роста массы тела, способствует уменьшению количества верхнего типа ожирения и облегчению процесса сокращения объемов потребления пищи.

По одном аспекте данное изобретение относится к способу лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ путем введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека, преимущественно каннабиноидному рецептору 1.

По другому аспекту данное изобретение обеспечивает способ облегчения уменьшения потребления

продуктов питания субъектом исследования, который, как ожидается, должен получить определенную выгоду от такого сокращения, путем введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека, преимущественно каннабиноидному рецептору 1.

Еще один аспект данного изобретения предусматривает способ изменения антропометрических параметров таких, например, как окружность талии, соотношение окружности талии и бедер и соотношения окружности талии и роста. Согласно данному аспекту, который применяется для уменьшения окружности талии, субъекту исследования вводят фармацевтическую композицию, содержащую активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека, преимущественно каннабиноидному рецептору 1, в том объеме, который будет достаточным для достижения поставленной цели. Соответственно, по одному аспекту, окружность талии субъекта исследования уменьшается минимум на 1%, в то время, как по другим аспектам - на 1,5, 2, 2,5, 3 или 3,5%, если сравнивать окружность талии субъекта исследования до введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека. Соответственно, по одному аспекту, окружность талии субъекта исследования уменьшается минимум на 1 см в то время, как по другим модификациям - на 2, 3 или 4 см, если сравнивать окружность талии субъекта исследования до введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ снижения массы тела субъекта исследования. По этому аспекту субъекту исследования вводят фармацевтическую композицию, содержащую активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека, преимущественно каннабиноидному рецептору 1, в том объеме, который будет достаточным для достижения поставленной цели. Соответственно, по данному аспекту, масса тела субъекта исследования уменьшается минимум на 15%, в то время как по другим аспектам - на 5, 10 или 15%, если сравнивать массу тела субъекта исследования до введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека.

Еще одна модификация изобретения предусматривает способы уменьшения прироста массы тела субъекта исследования. По этому аспекту субъекту исследования вводят фармацевтическую композицию, содержащую активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека, преимущественно каннабиноидному рецептору 1, в том объеме, который будет достаточным для достижения поставленной цели. Соответственно, по одному аспекту рост массы тела субъекта исследования замедляется минимум на 60%, в то время, когда по другим модификациям на 10, 25, 30, 50 или 60%, если сравнивать массу тела субъекта исследования до введения фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антитела каннабиноидному рецептору человека.

Фармацевтическая композиция, содержащая активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека и активированную-потенцированную форму антитела к белку S-100, может быть использована для лечения пациентов, страдающих зависимостью от психоактивных веществ, преимущественно никотиновой зависимостью.

Заявителем неожиданно было обнаружено, что сочетание активированной-потенцированной формы антитела к каннабиноидному рецептору человека и активированной-потенцированной формы антител к белку S-100 является эффективным при лечении злоупотребления психоактивными веществами.

По одному аспекту комбинация активированной-потенцированной формы антител к каннабиноидному рецептору человека и активированной-потенцированной формы антитела к белку S-100 эффективна при лечении никотиновой зависимости.

Введение фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антител к каннабиноидному рецептору человека 1 и активированную-потенцированную форму антитела к белку S-100 для лечения пациентов с никотиновой зависимостью, улучшает показатели качества жизни, которые оцениваются по таким критериям, как депрессия и тревожность.

Экспериментальным методом, было показано, что введение фармацевтической композиции, содержащей активированную-потенцированную форму антитела к каннабиноидному рецептору человека 1 и активированную-потенцированную форму антител к белку S-100 для лечения пациентов с никотиновой зависимостью улучшает способность более легко и безболезненно переносить процесс отказа (бросания) от курения, что было доказано анализом результатов теста MPSS.

Также, экспериментально было показано, что введение комбинации форм антител пациентам с тяжелой никотиновой зависимостью от > 4, как определено с помощью теста Фагерстрёма на никотиновую зависимость, в результате, приводит к сокращению курения как минимум на 23% в течение 4 недель, на 36% в течение 8 недель и не менее чем на 41% в течение 12 недель. Кроме того, экспериментально было показано, что введение комбинации форм антител пациентам с нетяжелой формой никотиновой зависимости приводит к статистически значимому снижению исходного среднего числа по тесту Фагерстрёма минимум до отметки $1,34 \pm 0,14$.

Также экспериментально было показано, что введение комбинации форм антител пациентам с тя-

желой никотиновой зависимостью от ≥ 7 , как определено с помощью теста Фагерстрёма на никотиновую зависимость, в результате, приводит к сокращению курения как минимум на 11% в течение 4 недель, на 22% в течение 8 недель и не менее чем на 30% в течение 12 недель. Кроме того, экспериментально было показано, что введение комбинации форм антител пациентам с тяжелой формой никотиновой зависимости приводит к статистически значимому снижению исходного среднего числа по тесту Фагерстрёма минимум до отметки $4,42 \pm 0,30$.

По определенной модификации также рассматривается ввод двух отдельно изготовленных лекарственных форм, каждая из которых содержит одну из активированных-потенцированных форм антител заявляемой фармацевтической композиции.

Далее изобретение иллюстрируется на примерах.

Примеры

Пример 1.

Действие сверхмалых доз поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору человека типа 1 (СМД Анти-СВ1), очищенных на основе антигена, полученного многократным разведением базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений С12, С30 и С200), на функционирование каннабиноидных рецепторов типа 1 было протестировано *in vitro* в двух режимах: в режиме агонистов и антагонистов.

Режим Агониста:

До введения в лунки микропланшета (96 лунок пластины, объемом 250 мкл), клетки суспендировали в сбалансированном соляном буферном растворе Хенкса (Инвитрогене), который содержал 20 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-№ 2-этансульфановую кислоту) (pH = 7,4). Клетки предварительно инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре с добавлением 20 мкл раствора СМД Анти-СВ1. После предварительной инкубации был добавлен активатор аденилатциклазы NKN477. Клетки инкубировали в течение 10 мин при температуре 37°C и лизировали. В лунки добавили флуоресцентный акцептор (CAMF, обозначен D2) и люминесцентный донор (антитела сAMF, меченные криптатом европия).

В качестве базального контроля, клеточную суспензию предварительно инкубировали в присутствии сбалансированного соляного буферного раствора Хэнкса (20 мкл), а не СМД Анти-СВ1. В качестве стимулированного контроля, суспензию клеток предварительно инкубировали в присутствии референсного агониста CP 55940 (20 мкл), а не СМД Анти-СВ1.

Функциональная активность (по концентрации цАМФ) определялась гомогенным методом с применением флуоресценции с временным расширением (HTRF). Интенсивность флуоресценции по базисному контролю была принята за основополагающую, поэтому ее значение было вычислено по интенсивности флуоресценции по экспериментальным показателям (СМД Анти-СВ1) и контрольными показателями (CP 55940):

Измеренный специфический ответ клетки на введение СМД Анти-СВ1 рассчитывался по следующей формуле: интенсивность флуоресценции в эксперименте (СМД Анти-СВ1) - интенсивность флуоресценции базисного контроля.

Измеренный специфический ответ клетки на введение референсного агониста (CP 55940) рассчитывался по следующей формуле: интенсивность флуоресценции контроля (ср. 55940) - интенсивность флуоресценции базисного контроля.

Результаты были выражены в процентном соотношении от специфического ответа клетки на введение референсного агониста в группе стимулированного контроля:

Процент реакции референс-агониста = ((установленная специфическая реакция/специфическая реакция на введение референсного агониста в группе контроля) \times 100%).

Режим Антагониста:

До введения в лунки микропланшета (96 лунок пластины, объемом 250 мкл) клетки суспендировали в сбалансированном соляном буферном растворе Хенкса (Инвитрогене), который содержал 20 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-№2-этансульфановую кислоту) (pH = 7,4). Клетки предварительно инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре с добавлением 20 мкл раствора СМД Анти-СВ1. После добавления в лунки референсного агониста CP 55940 клетки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем в лунки добавляли активатор аденилатциклазы NKN477. Клетки инкубировали в течение 10 мин при температуре 37°C и лизировали. В лунки добавили флуоресцентный акцептор (цАМФ, меченный D2) и люминесцентный донор (антитела к цАМФ, меченные криптатом европия).

В качестве базального контроля, клеточную суспензию предварительно инкубировали в присутствии референсного антагониста AM 281 (20мкл), а не СМД Анти-СВ1. Референсный агонист CP 55940В в базисном контроле не добавляли. В качестве стимулированного контроля, суспензию клеток предварительно инкубировали в присутствии сбалансированного соляного буферного раствора Хэнкса, который содержал 20 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-№ 2-этансульфановую кислоту) (pH = 7,4) и референсного агониста CP 55940 (20 мкл).

Функциональная активность (по концентрации цАМФ) определялась гомогенным методом с применением флуоресценции с временным расширением (HTRF). Интенсивность флуоресценции по базисному контролю была принята за фоновую, поэтому ее значение было вычислено по интенсивности флуоресценции по экспериментальным показателям (СМД Анти-СВ1) и контрольными показателями (СР 55940):

Измеренный специфический ответ клетки на введение СМД Анти-СВ1 рассчитывался по следующей формуле: интенсивность флуоресценции в эксперименте (СМД Анти-СВ1) - интенсивность флуоресценции базисного контроля.

Измеренный специфический ответ клетки на введение референсного агониста (СР 55940) рассчитывался по следующей формуле: интенсивность флуоресценции контроля (СР 55940) - интенсивность флуоресценции базисного контроля.

Результаты были выражены в процентном соотношении ингибирования специфической реакции клетки на введение референсного агониста в контроле:

Процент ингибирования ответа референсного агониста = $100\% - ((\text{установленная специфическая реакция/специфическая реакция на введение референсного агониста в контроле}) \times 100\%)$.

В результате исследования, было показано (см. табл. 1), что СМД Анти-СВ1 меняет функциональную активность каннабиноидного рецептора типа 1, что доказано определением внутриклеточной концентрации цАМФ.

Действие агониста каннабиноидного рецептора типа 1 было продемонстрировано на исследуемом веществе, а именно сверхмалых дозах антител к каннабиноидному рецептору типа 1 (смеси гомеопатических разведений С12, С30 и С200). По сравнению с силой действия стандартного агониста СР 55940, которая принимается за 100%, сила действия исследуемого агониста составляет 21%.

Таблица 1

Рецептор	Исследуемое вещество	Содержание в лунке (объем %) (общий объем в лунке составил 200 мкл)	Режим Агониста		Режим Антагониста		Пояснение
			% реакции на СМД Анти-СВ1	Стандарт Агониста	% ингибирования Антагониста	Стандарт Антагониста	
Рецептор СВ1	СМД Анти-СВ1	10%	21	СР 55940	0	АМ 281	СМД Анти-СВ1 обладают эффектом Агониста, сила действия которого составляет 21% в сравнении с силой действия стандартного агониста.

Пример 2.

Исследуемое вещество представлено в форме водного раствора СМД поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору человека типа 1 (СМД Анти-СВ1), очищенных на основе антигена, полученного путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений С12, С30 и С200).

Для исследования было использовано 40 мышей-самцов линии С57В1 (их вес в начале исследования составлял 13,5-15,5 г). 10 мышей регулярно получали стандартные корма (стандартный режим питания); 30 мышей получали стандартный корм с высококалорийными добавками (высококалорийный режим питания) и, одновременно, либо дистиллированную воду (контрольная доза - 0,4 мл/мышь), либо

Сибутрамин (Меридиа, капсулы 10 мг, производства компании Abbott GmbH, Германия) (10 мг/кг) или СМД Анти-СВ1 (0,4 мл/мышь). Все растворы вводили внутривентрикулярно один раз в день в течение 5 месяцев. Перед введением исследуемых веществ, измеряли объем потребления пищи мышами. В дальнейшем, такое измерение проводили еженедельно. Объем потребления пищи определялся как среднее количество корма (в граммах), потребленное мышью через 1 и 2 месяца после исследования, и, как среднее количество корма на 10 г массы тела мыши.

За весь период наблюдений мыши, которые придерживались низкокалорийного режима питания, употребили в среднем на 15% меньше корма, чем мыши, которые придерживались высококалорийного режима питания (табл. 2). Как Сибутрамин, так и СМД Анти-СВ1 способствовали уменьшению потребления пищи. Эффективность Сибутрамина была выше, поскольку за неделю объем потребления пищи снизился на 19,3% ($p < 0,05$), в то время как при СМД Анти-СВ1, этот показатель составлял 9,3% по отношению к контролю ($p > 0,05$). В табл. 2 приведены результаты исследования, в частности, влияние СМД Анти-СВ1 и Сибутрамина на объемы потребления пищи мышами линии C57B1 (средние показатели за 5 месяцев наблюдения), $M \pm g$.

Таблица 2

Режим питания	Объем употребления пищи (г/мышь) в день	Объем употребления пищи (г/ 10 г массы тела) в день
Стандартный режим питания	2.95 ± 1.42	1.35 ± 0.05
Высококалорийный режим питания + дистиллированная вода	$3.4 \pm 1.64\#$	$1.54 \pm 0.05\#$
Высококалорийный режим питания + Сибутрамин	$2.75 \pm 1.36^{**}$	$1.28 \pm 0.05^{**}$
Высококалорийный режим питания + СМД Анти-СВ1	3.10 ± 2.02	1.44 ± 0.08
** - статистически значимые отличия от группы контроля $p < 0.01$; $\#$ - статистически значимые отличия от группы стандартного режима питания $p < 0.05$		

На двадцатой неделе эксперимента мыши, которые придерживались режима питания с высоким содержанием жира, получавших СМД Анти-СВ1, употребляли намного больше еды по сравнению с первой неделей эксперимента (см. фиг. 1). Фиг. 1 отображает влияние СМД Анти-СВ1 и сибутрамина на увеличение массы тела мышей линии C57B1 и объемы потребления пищи на 10 г веса после последней, 20-й недели эксперимента.

По сравнению с контролем, у мышей, получавших СМД Анти-СВ1, наблюдалось замедление роста массы тела на 51,2%. Сибутрамин, в свою очередь, на последней, двадцатой неделе эксперимента, снижал массу тела на 51,5% по сравнению с контрольной группой.

Пример 3.

Исследуемое вещество представлено в форме водного раствора СМД поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору человека типа 1 (СМД Анти-СВ1), очищенных на основе антигена, полученного путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200).

Для исследования были использованы 33 мыши-самцы линии C57B1 (их вес в начале исследования составлял $13,09 \pm 0,738$ г). Мыши придерживались измененного режима питания с высоким (45%) содержанием жира и одновременно им давали либо дистиллированную воду (контрольная доза - 0,2 мл/мышь), либо Сибутрамин (10 мг/кг) или СМД Анти-СВ1 (0,2 мл/мышь). Все растворы СМД Анти-СВ1 вводили внутривентрикулярно один раз в день в течение 2-х месяцев. Перед введением исследуемых веществ (в начале исследования), вес мышей измерялся на электронных весах Philips Cucina HR 239016 и, в дальнейшем, такое измерение проводили еженедельно. Увеличение массы тела мышей оценивалось в процентном соотношении с начальным весом.

Через 6 недель после введения растворов, СМД Анти-СВ1 замедлили увеличение массы тела мышей, которые придерживались режима питания с высоким содержанием жира. В табл. 3 отображены показатели средней недельной (в граммах) массы тела мышей линии C57B16, которые придерживались режима питания с высоким содержанием жира и, которые получали СМД Анти-СВ1 (0,2 мл / мышь) или Сибутрамин (10мг/кг) $M \pm g$. В табл. 3 показана динамика увеличения массы тела мышей.

Таблица 3

Группа	Масса тела (гамм), недели исследования								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Дистиллированная вода	12.18 ±0.50 1	15.27 ±0.98 2	15.27 ±0.48 8	16.00 ±0.97 2	18.18 ±0.56 9	17.27 ±0.55 7	20.18 ±0.50 1	20.55 ±0.60 8	21.45 ±0.85 7
Δ до исходного веса		25.4	25.4	31.3	49.3	41.8	65.7	68.7	76.1
Сибутрамин	13.82 ±1.09 4	3.45 ±0.47 4	6.73 ±0.40 7 *	19.82 ±0.50 1 **	20.18 ±0.78 4	20.91 ±0.56 3 **	22.36 ±0.92 7	23.64 ±1.34 3	22.91 ±1.09 1
Δ до исходного веса		-2.6	21.1	43.4	46.1	51.3	61.8	71.1	65.8
СМД Анти-СВ1	13.27 ±0.61 9	16.18 ±0.18 2	17.45 ±0.28 2 **	19.64 ±0.45 3 **	20.18 ±0.42 3 *	20.18 ±0.42 3 **	19.82 ±0.50 1	21.64 ±0.36 4	22.00 ±0.46 7
Δ до исходного веса		21.9	31.4	47.9	52.1	52.1	49.43	63.0	65.8
Примечание: * - $p < 0.05$ в сравнении с контрольной группой									
** - $p < 0.001$ в сравнении с контрольной группой									

Как показано, СМД Анти-СВ1 замедляют увеличение массы тела мышей, которые придерживались режима питания с высоким содержанием жиров, снижая объемы потребления пищи, и в своей эффективности, ничем не уступают широко используемому средству для снижения массы тела, а именно Сибутрамину.

Пример 4.

300 мг таблетки насыщенные водно-спиртовым раствором (6 мг/таблетку) активированной-потенцированной формы поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору человека тип 1, очищенных на основе антигена, полученного путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений С12, С30 и С200).

В исследовании принимало участие 80 субъектов исследования (20 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст составил $40,2 \pm 1,26$ лет), 68,7% из которых страдали от избыточной массы тела или ожирения (I -III степени). Субъектам исследования (СИ) давали по 1 таблетке 2 раза в день. В табл. 4 показаны демографические и антропометрические показатели пациентов, включенных в исследование. Данные всех субъектов, принимавших участие в исследовании (N = 80) были включены в анализ безопасности. В течение всего периода наблюдения у субъектов исследования была отмечена хорошая переносимость растворов. Никаких побочных действий выявлено не было. Все субъекты исследования завершили лечение в срок, определенный протоколом исследования; ни один пациент не был досрочно выведен из исследования. При оценке влияния СМД Анти-СВ1 на изменение массы тела субъектов исследования (СИ), было установлено, что применение препарата приводило к снижению массы тела 56 (70%) пациентов. У 24 (30%) пациентов, вес остался неизменным или несколько увеличился. Однако следует отметить, что среди таких пациентов, у 14 (17,5%) вес в начале исследования был в норме ($ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$).

Таблица 4

Параметр		Показатель	
Возраст (количество лет)	$M \pm m$	$40,2 \pm 1,26$	
Рост (см.)	$M \pm m$	$167,1 \pm 0,89$	
Вес (кг)	$M \pm m$	$80,3 \pm 1,85$	
Пол	мужской	20 СИ (25%)	
	женский	60 СИ (75%)	
ИМТ, кг/м^2	$M \pm m$	$28,7 \pm 0,6$	
ИМТ, кг/м^2	меньше 25	25 СИ (31.3%)	Масса тела в норме
	25-29.99	28 СИ (35%)	Масса тела превышена (состояние перед ожирением)
	30-34.99	20 СИ (25%)	Ожирение I-й степени
	35-39.99	5 СИ (6.2%)	Ожирение II-й степени

У пациентов, которые отреагировали на лечение, наблюдалось статистически значимое снижение массы тела ($p < 0,001$). Только после 15 дней введения СМД Анти-СВ1 снижение массы тела составило

1,1 кг (1,3%), а за месяц эта цифра составляла 1,9 кг (2,2%) от первоначального значения (фиг. 2).

У пациентов, которые отреагировали на лечение, наблюдалось статистически значимое ($P < 3,001$) уменьшение окружности талии и бедер уже через одну (1) неделю после начала введения СМД Анти-СВ1, а в конце лечения эти цифры составляли 2,3 и 2,7% соответственно. В табл. 5 отображена динамика изменения окружности талии и бедер.

Таблица 5

	День 1 (исходны е данные)	День 7	День 14	День 15	День 16	День 22	День 29	День 30
Окружность талии, см.								
	96,3± 1,97	95,2± 2,07**	93,7± 1,82** *	94,2± 1,96** *	95,1± 2,16** *	94,5± 2,16** *	94,3± 2,10** *	94,1± 2,07** *
Δ от исходного показателя , %		-1,1%	-2,7%	-2,2%	-1,2%	-1,9%	-2,1%	-2,3%
Окружность бедер, см.								
М ± м, см	110,8± 1,52	110,8± 1,66** *	109,3± 1,37**	109,9± 1,50** *	108,7± 1,60** *	108,3± 1,56** *	108,1± 1,58** *	107,8± 1,69** *
Δ от исходного показателя , %		0,0%	-1,4%	-0,8%	-1,9%	-2,3%	-2,4%	-2,7%

** - $p < 0.01$ в сравнении с исходным показателем;

*** - $p < 0.001$ в сравнении с исходным показателем

При оценке чувства голода у пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) наибольшая интенсивность чувства голода наблюдалась в вечерние часы. В конце 1-го месяца после начала введения СМД Анти-СВ1 уровень ощущения голода в вечерние часы существенно снизился ($p < 0,001$) с $49,4 \pm 3,75$ до $42,0 \pm 4,32$ пунктов. Также заметной была тенденция к снижению чувства голода в утренние и дневные периоды (от $20,5 \pm 3,23$ до $13,6 \pm 1,78$ пунктов в утренние часы и с $44,7 \pm 3,45$ до $27,3 \pm 3,72$ пункта в дневное время). Хотя данные по утренним чувствам голода в конце лечения и не достигли статистически значимого значения, наблюдение которого могло бы быть связано с умеренными начальными значениями, такая динамика не может оставаться незамеченной.

Таким образом, проведенные клинические исследования СМД Анти-СВ1, подтвердили высокую переносимость исследуемого раствора, который также не проявил никаких побочных действий.

Пример 5. Тест Фагерстрёма на никотиновую зависимость

В этом примере описывается сам тест. Соответствующие данные указаны ниже. Тест Фагерстрёма на никотиновую зависимость представляет собой тест на оценку степени (интенсивности) никотиновой зависимости. Смотрите, Т.Ф. Хизертон (Heatherton T.F.), Л.Т. Козловски, (Kozlowski L.T.), Р.С. Фрекер (Freckler R.C.), К.А. Фагерстрём (Fagerström K.O.) Тест Фагерстрёма на никотиновую зависимость: Анализ анкет теста Фагерстрёма на никотиновую зависимость. Британский журнал "Зависимость" 1991 г.; 86:1119-27. В ниже описанных исследованиях пациенты полностью ответили на все вопросы. Суммарное количество баллов свидетельствует о степени никотиновой зависимости. Степень никотиновой зависимости оценивается по следующей шкале: менее 4 - незначительная зависимость; 4-6 - средняя степень зависимости и 7-10 - высокая степень зависимости.

Таблица 6

1. Как скоро после пробуждения вы выкуриваете вашу первую сигарету?	
Более чем через 60 минут	0
Через 31-60 минут	1
Через 6-30 минут	2

Менее чем через 5 минут	3
2. Трудно ли вам удержаться от курения в тех местах, где это запрещено, например, на деловых встречах, в самолете, в кинотеатрах и т.д.?	
Нет	0
Да	1
3. От какой из сигарет, в последовательности их выкуривания, для вас тяжелее всего отказаться?	
От утренней	1
От любой другой	0
4. Сколько сигарет в день вы выкуриваете?	
10 или меньше	0
11-20	1
21-30	2
31 или больше	3
5. Вы курите больше в первые часы утра или в любое другое время дня?	
Нет	0
Да	1
6. Курите ли вы даже тогда, когда болеете и вам следовало бы придерживаться постельного режима?	
Нет	0
Да	1

Пример 6. Тест по шкале симптомов отмены (Тест MPSS)

В этом примере описан сам тест. Соответствующие данные указаны ниже. В исследованиях, описываемых ниже, пациенты бросающие курить ответили на 12 вопросов (по шкале от 1 до 5 баллов за ответ), описывая и оценивая свои чувства за последние 24 ч (вопросы 1-7), желание покурить (вопросы 8-9) и проявление физических симптомов (вопросы 10-12). Пациенты обводили кружочком только одну цифру при ответе на каждый вопрос. Итог результатов можно разделить на три группы (М - вопросы 1-7, С - вопросы 8-9 и Р - вопросы 10-12) или обобщить суммарным количеством баллов, которое может варьироваться от минимальных (12) до максимальных (60) баллов, отображая проявление симптомов отказа от курения.

Таблица 7.

Пожалуйста, опишите, в цифровом эквиваленте, ваше состояние за последние 24 ч (Обведите кружочком лишь одну цифру напротив каждого вопроса)

	Не испытывал (-ала)	В легкой форме	Достаточно сильно	Очень сильно	Чрезвычайно сильно
1. Угнетенность	1	2	3	4	5
2. Возбужденность	1	2	3	4	5
3. Раздражительность	1	2	3	4	5
4. Обеспокоенность	1	2	3	4	5
5. Голод	1	2	3	4	5
6. Ухудшение внимания	1	2	3	4	5
7. Нарушение сна	1	2	3	4	5
8. Как долго вас не покидало желание покурить за последние 24 часа? (Обведите кружочком только одну цифру)					
Не возникало такого желания	Не очень долго	Меньшую часть дня	Большую часть дня	Практически всегда	Такое желание постоянно
0	1	2	3	4	5
9. Насколько сильным было ваше желание покурить? (Обведите кружочком только одну цифру)					

Не возникало такого желания	Не сильным	Умеренн о сильным	Сильным	Очень сильным	Чрезвычай но сильным
0	1	2	3	4	5
Заметили ли вы проявления каких-либо из нижеуказанных симптомов за последние 24 часа? (Обведите кружочком только одну цифру)					
10. Боль во рту	1	2	3	4	5
11. Запор	1	2	3	4	5
12. Кашель/боль в горле	1	2	3	4	5

Р. Вест (West R), П. Хайэк (Hajek P): Оценка по шкале симптомов отмены для определения симптомов отказа от сигарет. Психофармакология 2004 г., 177 (1-2): 195-199). Данные материалы указываются в этой заявке в качестве ссылки.

Пример 7. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (шкала HADS)

В этом примере описан сам тест. Соответствующие данные указаны ниже. "Госпитальная шкала тревоги и депрессии" (шкала HADS) относится к субъективной шкале выявления признаков тревоги и депрессии у стационарных и амбулаторных больных. См., А.С. Зигмонд (Zigmond, A.S.), Г. П. Снейт (Snaith RP), "Госпитальная шкала тревоги и депрессии", Протоколы психиатрических исследований. Scand., 1983 г., том 67, с. 361-370. В этой заявке указывается в качестве справочного материала.

Способ применения: пациенту предоставляется анкетированная форма шкалы, в которой содержится следующая инструкция:

"Ученые считают, что эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний. Если ваш врач знает больше о вашей истории болезней, он может помочь вам гораздо лучше. Эта анкета разработана для того, чтобы помочь вашему врачу понять ваше состояние. Не обращайте внимания на цифры и буквы в левой части анкеты. Внимательно прочитайте каждое утверждение и в свободном месте слева поставьте "X" рядом с ответом, который наиболее соответствует тому состоянию, в котором вы прибывали неделю назад. Не стоит слишком долго задумываться над тем или иным утверждением. Ваша первая реакция будет самой правильной".

Шкала включает 14 утверждений разделенных на 2 подраздела: "тревога" (вопросы под нечетными числами - 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) и "депрессия" (вопросы под четными числами - 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Для каждого утверждения дано 4 варианта ответа, которые отображают силу ощущения или эмоции, тем самым характеризуя серьезность симптомов от 0 (симптомы отсутствуют) до 3 (максимум наличия определенных симптомов).

При интерпретации результатов учитывается общий показатель для каждой подшкалы. Результаты разделены на 3 группы: 0-7 - означает "нормальное состояние" (отсутствие выраженных симптомов тревоги и депрессии) 8-10 - означает "состояние субклинической тревоги/депрессии" и 11 и выше - означает "состояние клинической тревоги/депрессии".

Таблица 8

1	Я чувствую тревогу, как будто бы я, это не я	
	--- всегда	3
	--- часто	2
	--- время от времени, иногда	1
	--- не испытываю такого чувства вообще	0
2	То, что приносило мне чрезвычайное удовольствие, так же действует на меня и сейчас	
	--- именно так	0

	--- возможно	1
	--- так, но в незначительной мере	2
	--- совсем не так	3
3	Я боюсь, что со мной случится что-то плохое	
	--- именно так, и этот страх усиливается	3
	--- именно так, но этот страх не очень сильный	2
	--- иногда, но меня это не волнует	1
	--- совсем не так	3
4	Меня легко рассмешить и я всегда стараюсь видеть что-то смешное в том или ином событии	
	--- именно так	0
	--- возможно	1
	--- так, но в незначительной мере	2
	--- совсем не так	3
5	Тревожные мысли крутятся у меня в голове	
	--- постоянно	3
	--- большую часть времени	2
	--- время от времени	1
	--- лишь иногда	0
6	Я в хорошем расположении духа	
	--- совсем нет	3
	--- очень редко	2
	--- иногда	1
	--- практически всегда	0
7	Мне легко просто сесть и расслабиться	
	--- именно так	0
	--- возможно	1

	--- редко, когда именно так	2
	--- не могу расслабиться вообще	3
8	Мне кажется, что я начал (-а) делать все медленно	
	--- практически всегда	3
	--- часто	2
	--- иногда	1
	--- совсем нет	0
9	Я чувствую какое-то внутреннее напряжение или дрожь	
	--- нет, у меня нет такого чувства	0
	--- иногда	1
	--- часто	2
	--- очень часто	3
10	Я не слежу за своим внешним видом	
	--- да именно так	3
	--- на это я не трачу столько времени, сколько должен (-на) была бы тратить	2
	--- возможно, я стал (-а) уделять меньше времени этому	1
	--- я слежу за собой так же, как и раньше	0
11	Я чувствую беспокойность, так как будто бы мне постоянно нужно куда-то бежать	
	--- именно так	3
	--- возможно	2
	--- так, но в незначительной мере	1
	--- совсем не так	0
12	Я чувствую, что мои действия (убеждения, интересы) смогут, в определённом смысле, принести мне удовольствие	
	--- как всегда	0
	--- да, но не в той степени, как это было ранее	1
	--- намного меньше, чем всегда	2
	--- у меня нет такого чувства	3
13	У меня возникают неожиданные чувства паники	
	--- очень часто	3
	--- достаточно часто	2
	--- не так часто	1
	--- такое чувство не возникает вообще	0
14	Я умею получать удовольствие от хорошей книги, радио или телевизионной программы	
	--- часто	0
	--- иногда	1
	--- редко	2
	--- очень редко	3

А.С. Зигмонд (Zigmond, A.S.), Р. П. Снейт (Snaith R.P.), "Госпитальная шкала тревоги и депрессии" Протоколы психиатрических исследований. Scand., 1983 р., т. 67, стр. 361-370. - Данные материалы указываются в этой заявке в качестве ссылки.

Пример 8.

Сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, целью которого является оценка комбинации сверхмалых доз антител к белку S-100 со сверхмалыми дозами антител к рецептору CB1 и сверхмалых доз антител к рецептору CB1 при лечении умеренной никотиновой зависимости и ожирения.

Для исследования использовались 300 мг таблетки насыщенные водно-спиртовым раствором (6 мг/таб) СМД поликлональных кроличьих антител к мозгоспецифическому белку S-100 (СМД Анти-S100) и каннабиноидному рецептору типа 1 (СМД Анти-CB1), каждый из которых получен путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200) (СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1). Кроме того, в исследовании использовались 300 мг таблетки, насыщенные водно-спиртовым раствором (6 мг/таб) СМД поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору типа 1 (СМД Анти-CB1), полученного путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200).

59 пациентов, которые имеют желание бросить курить, были включены в сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и Анти-CB1 при лечении никотиновой зависимости. 22 пациента были включены в группу активного препарата, в которой им давали СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, по 1 таблетке 3 раза в день. 17 пациентов были включены в группу сравнительного препарата, в которой им давали СМД Анти-CB1, по 1 таблетке 3 раза в день. 20 пациентов были включены в группу плацебо и получали по 1 таблетке 3 раза в день (а именно, таблетку гранулированной лактозы и другие вспомогательные вещества, не содержащие активных компонентов). Лечение продолжалось 12 недель. Все три группы сравнивались по начальным демографическим, антропометрическим показателям и показателям клинических лабораторных тестов. Согласно тесту Фагерстрёма у всех пациентов отмечалась незначительная никотиновая зависимость (менее 4 баллов), т.е. пациенты курили более одного года и: имели первую (1) степень ожирения (индекс массы тела [ИМТ] = $30.0-34.9 \text{ кг/м}^2$). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, завершили лечение в срок, определенный протоколом исследования; ни один пациент не был выведен из исследования досрочно.

Анализ данных показал, что количество пациентов, бросивших курить, увеличилось среди пациентов, получавших СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 (табл. 9). В группе СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 количество пациентов, бросивших курить, уже через 4 недели лечения составило 23%, через 8 недель - 36%, а в конце 12 недельного курса лечения - 41%. В группе СМД Анти-CB1 соответствующие показатели составили 12, 24 и 29% (против 5, 5 и 10%, соответственно, в группе плацебо). Разница в эффективности лечения согласно основным параметрам эффективности по сравнению с плацебо терапией составила 31% (для группы СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1) и 19% (для группы СМД Анти-CB1), и, с точки зрения статистики, это довольно значительное достижение.

Оценка эффективности СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 показала существенное снижение никотиновой зависимости, как во всей группе, так и в подгруппе пациентов, которые не смогли бросить курить. Начальный общий средний балл по тесту Фагерстрёма составлял $2,67 \pm 0,14$. Через 12 недель лечения он снизился до $1,33 \pm 0,14$, причем снижение было статистически значимым не только по сравнению с исходными показателями, но и по сравнению с группой плацебо. Пациенты, получавшие СМД Анти-CB1 и не бросившие курить, также продемонстрировали положительную динамику по отношению к проявлению их никотиновой зависимости, которая в конце 3 месяцев лечения была значительно ниже по сравнению с первоначальными уровнями зависимости и плацебо.

Анализ данных по шкале симптомов отмены (тест MPSS) показал, что симптомы отказа от никотина постепенно уменьшались среди пациентов, бросивших курить, достигая минимальных значений через 12 недель после начала лечения в обеих группах СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 (табл. 9). Низкий балл был зафиксирован в группе СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, что доказывает тот факт, что применение комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 позволяет сделать процесс отказа от курения более легким и безболезненным, в том числе по сравнению лишь с группой СМД Анти-CB1.

Таблица 9. Динамика основных показателей в зависимости от формы лечения

Период	СМД Анти-S100 + СМД Анти-SB1 (M±SE)	СМД Анти-SB1 (M±SE)	Плацебо (M±SE)
Тест Фагерстрёма, к-во баллов (n – количество курильщиков)			
Начальный	2,64±0,10 (n=22)	2,65±0,12 (n=17)	2,65±0,11 (n=20)
Начальный	2,67±0,14 (n=12)	2,58±0,14 (n=12)	2,66±0,11 (n=18)
12 недель	1,33±0,14* # (n=12)	1,25±0,13* (n=12)	2,39±0,26 (n=18)
Часть пациентов, которые бросили курить, %			
4 недели	23% (n=5)	12% (n=2)	5% (n=1)
8 недель	36% (n=8)	24% (n=4)	5% (n=1)
12 недель	41% (n=10)	29% (n=5)	10% (n=2)
Шкала симптомов отмены (тест MPSS), к-во баллов (n – количество курильщиков, которые бросают курить)			
4 недели	33,4±1,25 (n=5)	33,00±2,00 (n=2)	36 (n=1)
8 недель	28,12±1,02 (n=8)	25,50±2,22 (n=4)	34 (n=1)
12 недель	14,85± 2,41* ** (n=10)	20,80±1,62* (n=5)	32,50±0,50 (n=2)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (шкала HADS), к-во баллов (n – количество опрошенных пациентов)			
Начальный	11,73±0,36 (n=22)	11,41±0,50 (n=17)	11,4±0,44 (n=20)
4 недели	10,32±0,32 (n=22)	10,47±0,30 (n=17)	11,95±0,45 (n=20)
8 недель	8,59±0,33 (n=22)	9,88±0,32 (n=17)	12,55±0,35 (n=20)
12 недель	7,68± 0,46* # (n=22)	9,41±0,35 (n=17)	12,05±0,18 (n=20)

Примечание:

* - статистически значимая разница в сравнении с группой плацебо, $p<0,05$ ** - статистически значимая разница между группами СМД Анти-S100 + СМД Анти-SB1 и СМД Анти-SB1, $p<0,05$;

- статистически значимая разница в сравнении с исходными данными.

Во всех группах пациентов, которые были включены в исследование, была установлена первая степень ожирения. В регулярных промежутках времени у всех пациентов исследуемых групп измеряли ИМТ. Результаты исследования представлены в табл. 10.

Таблица 10. Средняя разница между исходным и текущим весом (в кг), который измеряется во время каждого визита

Период	СМД Анти-S100 + СМД Анти-SB1 (n= 22; M±SE)	СМД Анти-SB1 (n=17; M±SE)	Плацебо (n=20; M±SE)
0	0±0,0	0±0,0	0±0,0
2 недели	-1,2±0,5	-0,9±0,3	-0,4±0,2
4 недели	-1,7±0,4	-1,5±0,5	-0,5±0,4
6 недель	-2,5±0,4	-2,2±0,6	-1,3±0,4
8 недель	-3,1±0,7*	-2,8±0,7*	-1,3±0,4
10 недель	-3,8±0,6*	-3,4±0,8*	-1,8±0,5*
12 недель	-4,2±0,9*	-3,8±1,0*	-1,8±0,6*

Примечание: Для определения статистически значимого изменения были использованы двусторонние критерии Стьюдента в модификации Дуннета для сравнения показателей веса во время контрольного визита (визит 0) с показателями всех дальнейших визитов. Значимые различия ($p<0,05$) помечены звездочкой.

В результате 12-недельного курса лечения масса тела в обеих исследуемых группах значительно

снизилась по сравнению с группой плацебо. За 3 месяца терапии, около половины пациентов (52 и 47%) в обеих исследуемых группах уменьшили свой вес на 5% или более по сравнению с их начальным весом (по сравнению с 15% пациентов группы плацебо, с показателем $p < 0,05$) (фиг. 3).

Оценка безопасности лечения, которая проводилась на основании записей про нежелательные явления (НЯ) в период лечения и наблюдений за лабораторными показателями, показала, что комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 очень хорошо переносились пациентами. Анализ безопасности содержит данные всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($N = 59$). Никакого негативного влияния лечения на ЦНС обнаружено не было; показатели психиатрических последствий отсутствовали. Этот вывод был подтвержден мониторингом показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии (табл. 9). Комбинация СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 продемонстрировала положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, которые значительно снизились в конце лечения в сравнении, как с исходным показателем, так и показателями группы плацебо. Никаких НЯ обнаружено не было. Лабораторные показатели, включая общий и биохимический анализы крови и клинический анализ мочи, не показали значительных отклонений от норм.

Таким образом, исследование показало эффективность и безопасность комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 для лечения никотиновой зависимости. Эффективность лечения была доказана высоким процентом пациентов, бросивших курить, сокращением симптомов отмены в ходе терапии, и облегчением никотиновой зависимости у тех пациентов, которые не могли бросить курить. Все наблюдаемые показатели эффективности были статистически значимым по сравнению с показателями группы плацебо. Эффективность комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 превышает эффективность отдельно СМД Анти-CB1. Профиль безопасности был безупречным как для комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, так и для СМД Анти-CB1. И комбинация СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и СМД Анти-CB1 отдельно, не привели к появлению клинических симптомов тревоги и/или депрессии. Кроме того, было зафиксировано уменьшение массы тела у пациентов, которым была диагностирована 1 степень ожирения.

Пример 9.

Сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование, целью которого является оценка комбинации сверхмалых доз антител к белку S-100 и сверхмалых доз антител к рецептору CB1 и сверхмалых доз антител к рецептору CB1 при лечении тяжелой никотиновой зависимости.

Для исследования использовались 300 мг таблетки, насыщенные водно-спиртовым раствором (6 мг/таб) СМД поликлональных кроличьих антител к мозг-специфическому белку S-100 (СМД Анти-S100) и рецептору каннабиноидов типа 1 (СМД Анти-CB1), каждый из которых получен путем гиперразведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200) (СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1). Кроме того, в исследовании использовались 300 мг таблетки насыщенные водно-спиртовым раствором (6 мг/таб) СМД поликлональных кроличьих антител к каннабиноидному рецептору типа 1 (СМД Анти-CB1), полученного путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200).

Для оценки эффективности комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 при лечении тяжелой никотиновой зависимости в сравнительное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование был включен 61 пациент. Пациенты в рандомизированном порядке были разделены на три группы: 18 пациентов входили в первую группу (им давали СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, по 1 таблетке 4 раза в день), 22 пациента входили во вторую группу (им давали СМД Анти-CB1, по 1 таблетке 1 раза в день) и 21 пациент входил в третью группу, в которой пациенты получали по 1 таблетке 4 раза в день (а именно таблетку гранулированной лактозы и другие вспомогательные вещества, не содержащие активных компонентов). Лечение продолжалось 12 недель. Все три группы сравнивались по исходным демографическим, физическим показателям и показателям клинических лабораторных тестов. По предварительным данным теста Фагерстрёма у всех пациентов отмечалась тяжелая никотиновая зависимость (≥ 7 баллов), т.е. пациенты курили более трех лет. Во время ежемесячных визитов проводился мониторинг состояния пациентов и проверка физического состояния и показателей лабораторных тестов. (Тест Фагерстрёма, тест по госпитальной шкале тревоги и депрессии, [тест MPSS]). Все пациенты, которые бросили курить, прошли тест MPSS. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании завершили лечение в срок, определенный протоколом исследования; ни один пациент не был выведен из исследования досрочно. Результаты исследования представлены в табл. 11.

Таблица 11. Динамика основных показателей в зависимости от формы лечения

Период	СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 (M±SE)	СМД Анти-CB1 (M±SE)	Плацебо (M±SE)
Тест Фагерстрёма, к-во баллов (n – количество курильщиков)			
Начальный	8,78±0,26 (n=18)	8,55±0,26 (n=22)	8,52±0,24 (n=21)
Начальный	8,92±0,34 (n=12)	8,47±0,24 (n=17)	8,47±0,25 (n=20)
12 недель	4,50±0,26* ** # (n=12)	6,11±0,26* (n=17)	8,73±0,23 (n=19)
Часть пациентов, которые бросили курить, %			
4 недели	11% (n=2)	9% (n=2)	5% (n=1)
8 недель	22% (n=4)	14% (n=3)	5% (n=1)
12 недель	30% (n=6)	23% (n=5)	10% (n=2)
Шкала симптомов отмены (тест MPSS), к-во баллов (n – количество курильщиков, которые бросают курить)			
4 недели	54,33±1,2 (n=2)	54,50±0,50 (n=2)	54 (n=1)
8 недель	46,75±1,89 (n=4)	47,33±0,67 (n=3)	50 (n=1)
12 недель	38,67± 0,88* ** (n=6)	45,22±1,11* (n=5)	53,00±1,00 (n=2)
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (шкала HADS), к-во баллов (n – количество опрошенных пациентов)			
Начальный	12,61±0,36 (n=18)	12,50±0,29 (n=22)	11,81±0,38 (n=21)
4 недели	11,17±0,31 (n=18)	11,95±0,25 (n=22)	13,05±0,47 (n=21)
8 недель	9,56±0,30 (n=18)	10,86±0,22 (n=22)	13,24±0,39 (n=21)
12 недель	7,72± 0,32* # (n=18)	9,50±0,19 (n=22)	12,67±0,23 (n=21)

Примечание:

* - статистически значимая разница в сравнении с группой плацебо, $p < 0,05$

** - статистически значимая разница между группами ННД Анти-S100 + ННД Анти-CB1 и ННД Анти-CB1, $p < 0,05$;

- статистически значимая разница в сравнении с исходными данными $p < 0,05$.

В группе СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, количество пациентов, бросивших курить, уже через 4 недели лечения составило 11%, через 8 недель - 22%, а в конце 12 недельного курса лечения - 30%. В группе СМД Анти-CB1 соответствующие показатели составили 9, 14 и 23% (против 5, 5 и 10% соответственно в группе плацебо).

После введения СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 проявления никотиновой зависимости существенно снизились, как во всех группах, так и в подгруппе пациентов, которые не могли бросить курить (см. табл. 11). Их начальные средние баллы по тесту Фагерстрёма составили $8,92 \pm 0,34$, а уже через 12 недель лечения эти показатели снизились почти вдвое, до $4,50 \pm 0,26$. Кроме того, снижение было статистически значительным не только по сравнению с начальными показателями, но и по сравнению с показателями группы СМД Анти-CB1 и плацебо.

При введении комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1, у пациентов также было выявлено статистически значимое снижение симптомов отмены по сравнению, как с группой СМД Анти-CB1 (при $p < 0,05$), так и группой плацебо ($p < 0,005$) на основе данных теста MPSS с достижением минимальных показателей после 12 недель с момента начала лечения.

Также была проведена оценка безопасности. Анализ безопасности включал данные всех пациентов, принимавших участие в исследовании ($N = 61$). Эта оценка была проведена на основе данных о нежелательных явлениях и результатов лабораторных тестов. Результаты исследования показали не только хорошую переносимость комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 и отдельно СМД Анти-CB1, но и отсутствие каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом лекарств. Никакого негативного влияния лечения на ЦНС обнаружено не было; показатели психиатрических последствий отсутствовали. Этот вывод был подтвержден мониторингом показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии (табл. 11). Комбинация СМД Анти-S100 + СМД Анти-CB1 продемонстрировала положительное влияние на симптомы тревожности и депрессии, которые значительно снизились в конце лечения по сравнению, как с исходными показателями, так и показателями группы плацебо. Никаких НЯ обнаружено не было. Лабораторные показатели, включая общий и биохимический анализы крови и клинический анализ мочи, не показали значительных отклонений от норм.

Таким образом, исследование показало эффективность и безопасность комбинации СМД Анти-S100

+ СМД Анти-СВ1 для лечения тяжелой никотиновой зависимости. Пройдя 12-недельный курс лечения, почти треть курильщиков смогли освободиться от никотиновой зависимости. Как показано в табл. 11, эффективность комбинации СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1, со статистической точки зрения, значительно превышает эффективность плацебо. Комбинация СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1, существенно увеличила способность пациентов более легко и безболезненно переносить процесс отказа от курения. При введении СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1 пациентам, которые не могли бросить курить в течение исследования, проявления никотиновой зависимости, по сравнению с группами СМД Анти-СВ1 и плацебо, значительно уменьшились.

И комбинация СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1, и отдельно СМД Анти-СВ1, имели отличный профиль безопасности и никоим образом не влияли на работу центральной нервной системы.

Пример 10.

Исследование воздействия i) комбинации СМД поликлональных кроличьих антител к мозгоспецифическому белку S-100 (СМД Анти-S100) и СМД антител к каннабиноидному рецептору типа 1 (СМД Анти-СВ1), каждый из которых был получен путем многократного разведения базового матричного раствора в 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} раз (смесь сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C200) (СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1), ii) отдельно СМД Анти-СВ1, и iii) отдельно СМД Анти-S100, на опорно-двигательную деятельность мышей, целью которого является оценка их антиникотиновых качеств.

Для исследования было использовано 40 белых беспородных мышей-самцов (весом 22-25 г, в возрасте 1,5 мес.). 10 мышей были интактными. Остальным мышам вводили никотин подкожно в течение 4 дней в дозе 0,3 мг/кг. Перед введением никотина (за час до того), мышам внутривенно вводили либо дистиллированную воду (контроль 0,4 мл/мышь), либо СМД Анти-S100 (0,4 мл / мышь), или СМД Анти-СВ1 (0,4 мл/мышь), или комбинацию СМД Анти-S100 + СМД Анти-СВ1 (0,4 мл/мышь). Через 30 мин после последнего введения дозы никотина проводился тест "Открытое поле". Животных поместили в центре фотосенсорной установки TruScan (производства компании Coulbourn, США), где в течение двух минут осуществлялась запись двигательной активности животных в вертикальном и горизонтальном положениях. Модель теста "Открытое поле" позволяет оценить влияние соединений (составляющих растворов) на опорно-двигательную деятельность животных (Г.К. Гершенфильд (Gershenfield HK), П.Е. Нойман (Neumann PE), С. Мэтис (Mathis C), Дж. Н. Кроули (Crawly JN), Х. Ли (Li X.), СМ. Пол (Paul SM). Картирование ячеек количественных признаков поведения мышей в камере "Открытое поле". Генетика поведения. - 1997 г, - т. 27, - № 3, - с. 201-209. Этот материал в полном объеме и с определенной настоящей заявкой целью, указывается здесь посредством ссылки). Установочные параметры: размер $270 \times 270 \times 360$ мм, поле разделено на 64 квадрата, $2,5 \times 2,5$, с 25 мм апертурами расположенными на платформе; освещение лампой мощностью 150 Вт.

Никотин - это алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых, преимущественно в табаке, и который обладает психотропными свойствами. Влияние никотина считается косвенным, поскольку осуществляется через периферические и центральные рецепторы N-холина. В зависимости от дозы, попадание алкалоидов в организм человека может привести к появлению симптомов тревоги и депрессии, эйфории, возбуждения или, наоборот, спокойствия. Кроме того, длительное применение никотина приводит к зависимости. Препараты, используемые для облегчения процесса отказа от курения, среди прочего, направлены на устранение патологических изменений в психоэмоциональном состоянии, что помогает больным с патологической страстью к табаку избавиться от этой пагубной зависимости.

В этом исследовании введение никотина привело к увеличению двигательной активности мышей: время активности увеличилось на 8,2% ($p < 0,05$), пройденное расстояние - на 5,1%, количество исследованных апертур - на 78,2% ($p < 0,05$), время исследования реакции - на 76,9%, в то время как время неподвижного состояния, наоборот, снизилось на 13,5% ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.

Отдельно СМД Анти-S100 не имели значительного воздействия на исследуемые показатели контрольной группы. СМД Анти-СВ1 сократили время двигательной активности и пройденное расстояние мышей подопытной группы до уровня интактных мышей. Тем не менее, СМД Анти-СВ1 не имеют воздействия на период неподвижности, количество апертур и период реагирования. В то же время, комбинированное введение СМД Анти-СВ1 и СМД Анти-S100 привело к снижению времени подвижности и, соответственно, к увеличению времени неподвижности до уровня интактных животных; к значительному сокращению пройденного расстояния (на 29,2% по сравнению с контролем и на 25,5% по сравнению с интактными животными) и к некоторому снижению активности (количество апертур упало на 15,3%, время реагирования сократилось на 17,4%).

Таким образом, введение СМД Анти-СВ1 и комбинации СМД Анти-СВ1 + СМД Анти-S100, способствует устранению изменений в поведении животных, вызванных введением никотина. Использование комбинации СМД Анти-СВ1 + СМД Анти-S100 было более эффективным по сравнению с введением только СМД Анти-СВ1.

Таблица 12. Воздействие лекарственных средств на опорно-двигательную деятельность мышей
(тест "Открытое поле"), $M \pm m$.

	Время в движении, сек.	Пройденное расстояние, см.	Время неподвижности, с	К-во исследованных апертур	Время реагирования
Группа интактные	74,1 \pm 1,9	393,6 \pm 19,6	46,0 \pm 2,0	5,5 \pm 1,0	2,6 \pm 0,6
Контрольная группа	80,2 \pm 1,3 *	413,7 \pm 15,4	39,8 \pm 1,3*	9,8 \pm 1,4*	4,6 \pm 0,9#
Группа СМД Анти-S100	76,5 \pm 1,4	434,4 \pm 23,5	43,5 \pm 1,4	10,0 \pm 1,1 **	5,1 \pm 1,0#
Группа СМД Анти-SB1	72,4 \pm 1,4 ##	366,3 \pm 19,1	47,6 \pm 1,4##	9,8 \pm 0,8	5,6 \pm 1,1*#
Группа СМД	74,5 \pm 2,8	393,1 \pm 28	45,5 \pm 2,9	8,3 \pm 1,5	3,8 \pm 0,7
Анти- S100+ СМД Анти-SB1					

Значимая статистическая разница в сравнении с группой интактные:

*-p<0.05;

** -p<0.01

Значимая статистическая разница в сравнении с контрольной группой:

-p<0.05;

-p<0.01

Перечень последовательностей

<110> Эпштейн, Олег Ильич

<120> ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ

<140> EA201300133

<141> 2013-02-14

<150> RU2010130350

<151> 2010-07-21

<150> RU2010129289

<151> 2010-07-15

<150> RU2011122407

<151> 2011-06-02

<160> 20

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ИСТОЧНИК

<222> 1..472

<223> /молекулярный тип= белок
/организм = Homo sapiens

<400> 1

```

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

```


Lys Arg Ile Val Thr Arg Pro Lys Ala Val Val Ala Phe Cys Leu Met
 225 230 235 240
 Trp Thr Ile Ala Ile Val Ile Ala Val Leu Pro Leu Leu Gly Trp Asn
 245 250 255
 Cys Glu Lys Leu Gln Ser Val Cys Ser Asp Ile Phe Pro His Ile Asp
 260 265 270
 Glu Thr Tyr Leu Met Phe Trp Ile Gly Val Thr Ser Val Leu Leu
 275 280 285
 Phe Ile Val Tyr Ala Tyr Met Tyr Ile Leu Trp Lys Ala His Ser His
 290 295 300
 Ala Val Arg Met Ile Gln Arg Gly Thr Gln Lys Ser Ile Ile Ile His
 305 310 315 320
 Thr Ser Glu Asp Gly Lys Val Gln Val Thr Arg Pro Asp Gln Ala Arg
 325 330 335
 Met Asp Ile Arg Leu Ala Lys Thr Leu Val Leu Ile Leu Val Val Leu
 340 345 350
 Ile Ile Cys Trp Gly Pro Leu Leu Ala Ile Met Val Tyr Asp Val Phe
 355 360 365
 Gly Lys Met Asn Lys Leu Ile Lys Thr Val Phe Ala Phe Cys Ser Met
 370 375 380
 Leu Cys Leu Leu Asn Ser Thr Val Asn Pro Ile Ile Tyr Ala Leu Arg
 385 390 395 400
 Ser Lys Asp Leu Arg His Ala Phe Arg Ser Met Phe Pro Ser Cys Glu
 405 410 415
 Gly Thr Ala Gln Pro Leu Asp Asn Ser Met Gly Asp Ser Asp Cys Leu
 420 425 430
 His Lys His Ala Asn Asn Ala Ala Ser Val His Arg Ala Ala Glu Ser
 435 440 445
 Cys Ile Lys Ser Thr Val Lys Ile Ala Lys Val Thr Met Ser Val Ser
 450 455 460
 Thr Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
 465 470

<210> 2

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ИСТОЧНИК

<222> 1..360

 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Glu Cys Trp Val Thr Glu Ile Ala Asn Gly Ser Lys Asp Gly
 1 5 10 15
 Leu Asp Ser Asn Pro Met Lys Asp Tyr Met Ile Leu Ser Gly Pro Gln
 20 25 30
 Lys Thr Ala Val Ala Val Leu Cys Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala
 35 40 45
 Leu Glu Asn Val Ala Val Leu Tyr Leu Ile Leu Ser His Gln Leu
 50 55 60
 Arg Arg Lys Pro Ser Tyr Leu Phe Ile Gly Ser Leu Ala Gly Ala Asp
 65 70 75 80
 Phe Leu Ala Ser Val Val Phe Ala Cys Ser Phe Val Asn Phe His Val
 85 90 95
 Phe His Gly Val Asp Ser Lys Ala Val Phe Leu Leu Lys Ile Gly Ser
 100 105 110
 Val Thr Met Thr Phe Thr Ala Ser Val Gly Ser Leu Leu Thr Ala
 115 120 125
 Ile Asp Arg Tyr Leu Cys Leu Arg Tyr Pro Pro Ser Tyr Lys Ala Leu
 130 135 140
 Leu Thr Arg Gly Arg Ala Leu Val Thr Leu Gly Ile Met Trp Val Leu
 145 150 155 160
 Ser Ala Leu Val Ser Tyr Leu Pro Leu Met Gly Trp Thr Cys Cys Pro
 165 170 175
 Arg Pro Cys Ser Glu Leu Phe Pro Leu Ile Pro Asn Asp Tyr Leu Leu

```

      180      185      190
Ser Trp Leu Leu Phe Ile Ala Phe Leu Phe Ser Gly Ile Ile Tyr Thr
      195      200      205
Tyr Gly His Val Leu Trp Lys Ala His Gln His Val Ala Ser Leu Ser
      210      215      220
Gly His Gln Asp Arg Gln Val Pro Gly Met Ala Arg Met Arg Leu Asp
225      230      235      240
Val Arg Leu Ala Lys Thr Leu Gly Leu Val Leu Ala Val Leu Ile
      245      250      255
Cys Trp Phe Pro Val Leu Ala Leu Met Ala His Ser Leu Ala Thr Thr
260      265      270
Leu Ser Asp Gln Val Lys Lys Ala Phe Ala Phe Cys Ser Met Leu Cys
      275      280      285
Leu Ile Asn Ser Met Val Asn Pro Val Ile Tyr Ala Leu Arg Ser Gly
290      295      300
Glu Ile Arg Ser Ser Ala His His Cys Leu Ala His Trp Lys Lys Cys
305      310      315      320
Val Arg Gly Leu Gly Ser Glu Ala Lys Glu Glu Ala Pro Arg Ser Ser
      325      330      335
Val Thr Glu Thr Glu Ala Asp Gly Lys Ile Thr Pro Trp Pro Asp Ser
340      345      350
Arg Asp Leu Asp Leu Ser Asp Cys
      355      360

```

<210> 3
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..19
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

```

<400> 3
Glu Lys Leu Gln Ser Val Cys Ser Asp Ile Phe Pro His Ile Asp Glu
1          5          10          15
Thr Tyr Leu

```

<210> 4
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..10
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

```

<400> 4
Gln Arg Gly Thr Gln Lys Ser Ile Ile Ile
1          5          10

```

<210> 5
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..29
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 5

Ile Gln Arg Gly Thr Gln Lys Ser Ile Ile Ile His Thr Ser Glu Asp
 1 5 10 15
 Gly Lys Val Gln Val Thr Arg Pro Asp Gln Ala Arg Met
 20 25

<210> 6
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..45
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 6
 Lys Ala His Ser His Ala Val Arg Met Ile Gln Arg Gly Thr Gln Lys
 1 5 10 15
 Ser Ile Ile Ile His Thr Ser Glu Asp Gly Lys Val Gln Val Thr Arg
 20 25 30
 Pro Asp Gln Ala Arg Met Asp Ile Arg Leu Ala Lys Thr
 35 40 45

<210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..12
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 7
 Met Ser Val Ser Thr Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
 1 5 10

<210> 8
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..36
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 8
 Thr Glu Phe Tyr Asn Lys Ser Leu Ser Ser Phe Lys Glu Asn Glu Glu
 1 5 10 15
 Asn Ile Gln Cys Gly Glu Asn Phe Met Asp Ile Glu Cys Phe Met Val
 20 25 30
 Leu Asn Pro Ser
 35

<210> 9
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..18
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 9
 Gln Pro Leu Asp Asn Ser Met Gly Asp Ser Asp Cys Leu His Lys His
 1 5 10 15
 Ala Asn

<210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..14
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 10
 Gly Thr Gln Lys Ser Ile Ile Ile His Thr Ser Glu Asp Gly
 1 5 10

<210> 11
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..51
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 11
 Met Thr Ala Gly Asp Asn Pro Gln Leu Val Pro Ala Asp Gln Val Asn
 1 5 10 15
 Ile Thr Glu Phe Tyr Asn Lys Ser Leu Ser Ser Phe Lys Glu Asn Glu
 20 25 30
 Glu Asn Ile Gln Cys Gly Glu Asn Phe Met Asp Ile Glu Cys Phe Met
 35 40 45
 Val Leu Asn
 50

<210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..14
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 12
 Val Val Ala Phe Cys Leu Met Trp Thr Ile Ala Ile Val Ile
 1 5 10

<210> 13
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..47
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 13
 Glu Phe Tyr Asn Lys Ser Leu Ser Ser Phe Lys Glu Asn Glu Glu Asn
 1 5 10 15
 Ile Gln Cys Gly Glu Asn Phe Met Asp Ile Glu Cys Phe Met Val Leu
 20 25 30
 Asn Pro Ser Gln Gln Leu Ala Ile Ala Val Leu Ser Leu Thr Leu
 35 40 45

<210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..9
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 14
 Asn Glu Glu Asn Ile Gln Cys Gly Glu
 1 5

<210> 15
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..32
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 15
 Gly Ser Pro Phe Gln Glu Lys Met Thr Ala Gly Asp Asn Pro Gln Leu
 1 5 10 15
 Val Pro Ala Asp Gln Val Asn Ile Thr Glu Phe Tyr Asn Lys Ser Leu
 20 25 30

<210> 16
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..34
 <223> /молекулярный тип= белок
 /организм = Homo sapiens

<400> 16
 Ala Tyr Lys Arg Ile Val Thr Arg Pro Lys Ala Val Val Ala Phe Cys
 1 5 10 15
 Leu Met Trp Thr Ile Ala Ile Val Ile Ala Val Leu Pro Leu Leu Gly
 20 25 30
 Trp Asn

<210> 17
 <211> 92
 <212> PRT
 <213> Bos taurus

<220>
 <221> ИСТОЧНИК
 <222> 1..92

<223> /молекулярный тип= белок
/организм = Bos taurus

<400> 17
Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Val Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His
1 5 10 15
Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu
20 25 30
Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile
35 40 45
Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Ser Asp
50 55 60
Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met
65 70 75 80
Ile Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu
85 90

<210> 18
<211> 92
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<222> 1..92
<223> /молекулярный тип= белок
/организм = Homo sapiens

<400> 18
Met Ser Glu Leu Glu Lys Ala Met Val Ala Leu Ile Asp Val Phe His
1 5 10 15
Gln Tyr Ser Gly Arg Glu Gly Asp Lys His Lys Leu Lys Lys Ser Glu
20 25 30
Leu Lys Glu Leu Ile Asn Asn Glu Leu Ser His Phe Leu Glu Glu Ile
35 40 45
Lys Glu Gln Glu Val Val Asp Lys Val Met Glu Thr Leu Asp Asn Asp
50 55 60
Gly Asp Gly Glu Cys Asp Phe Gln Glu Phe Met Ala Phe Val Ala Met
65 70 75 80
Val Thr Thr Ala Cys His Glu Phe Phe Glu His Glu
85 90

<210> 19
<211> 94
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> источник
<222> 1..94
<223> /молекулярный тип = белок
/организм = Homo sapiens

<400> 19
Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe
1 5 10 15
His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys
20 25 30
Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala
35 40 45
Gln Lys Asp Val Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu
50 55 60
Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala
65 70 75 80
Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser
85 90

<210> 20
<211> 94
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<221> источник
<222> 1..94
<223> /молекулярный тип= белок
/организм = Bos taurus

<400> 20
Met Gly Ser Glu Leu Glu Thr Ala Met Glu Thr Leu Ile Asn Val Phe
1 5 10 15
His Ala His Ser Gly Lys Glu Gly Asp Lys Tyr Lys Leu Ser Lys Lys
20 25 30
Glu Leu Lys Glu Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ser Gly Phe Leu Asp Ala
35 40 45
Gln Lys Asp Ala Asp Ala Val Asp Lys Val Met Lys Glu Leu Asp Glu
50 55 60
Asn Gly Asp Gly Glu Val Asp Phe Gln Glu Tyr Val Val Leu Val Ala
65 70 75 80
Ala Leu Thr Val Ala Cys Asn Asn Phe Phe Trp Glu Asn Ser
85 90

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для лечения ожирения и сопутствующих метаболических расстройств, содержащая активированную-потенцированную форму антитела к полноразмерному человеческому каннабиноидному рецептору или его фрагменту и фармацевтически приемлемые добавки, причем указанная активированная-потенцированная форма антитела приготовлена путем последовательного многократного разведения со встряхиванием каждого разведения.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный каннабиноидный рецептор представляет собой каннабиноидный рецептор I типа.

3. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанное антитело направлено к полноразмерному каннабиноидному рецептору.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанный каннабиноидный рецептор имеет последовательность SEQ ID No: 1.

5. Фармацевтическая композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанное антитело направлено к полипептидному фрагменту каннабиноидного рецептора I.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанный полипептидный фрагмент имеет последовательность, выбранную из SEQ ID Nos: 3-16.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит активированную-потенцированную форму антитела в виде смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200 в соотношении 1:1:1.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит активированную-потенцированную форму указанного антитела в виде смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200 в соотношении 1:1:1, нанесенных на твердый носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что антитело к человеческому каннабиноидному рецептору представляет собой моноклональное, поликлональное или природное антитело.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что указанное антитело представляет собой поликлональное антитело.

11. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит активированную-потенцированную форму антитела к мозгоспецифическому белку S-100 или его фрагменту, причем указанная активированная-потенцированная форма антитела приготовлена путем последовательного многократного разведения со встряхиванием каждого разведения.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанное антитело к белку S-100 представляет собой антитело к полноразмерному белку S-100.

13. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанный белок S-100 имеет последовательность SEQ ID No: 17.

14. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что содержит активированную-потенцированную форму указанного антитела в виде смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200, нанесенных на твердый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что антитело к белку S-100 представляет собой моноклональное, поликлональное или природное антитело.

16. Фармацевтическая композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанное антитело представляет собой поликлональное антитело.

17. Способ лечения ожирения и сопутствующих метаболических расстройств, отличающийся тем, что вводят фармацевтическую композицию по п.1 или 2.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что вводят пациенту от одной до двух дозированных форм указанной фармацевтической композиции от одного до четырех раз в день.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что указанную дозированную форму или указанные дозированные формы вводят два раза в день.

20. Способ уменьшения антропометрических параметров млекопитающего, отличающийся тем, что вводят фармацевтическую композицию по п.1 или 2.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанным антропометрическим параметром является окружность талии.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанным антропометрическим параметром является отношение окружности талии к росту.

23. Способ по п.20, отличающийся тем, что указанным антропометрическим параметром является отношение окружности талии к окружности бедер.

24. Способ по п.21, отличающийся тем, что окружность талии уменьшается по крайней мере на 1%.

25. Способ по п.21, отличающийся тем, что окружность талии уменьшается по крайней мере на 2%.

26. Способ по п.21, отличающийся тем, что окружность талии уменьшается по крайней мере на 3%.

27. Способ по п.21, отличающийся тем, что окружность талии уменьшается по крайней мере на 1 см.

28. Способ по п.21, отличающийся тем, что окружность талии уменьшается по крайней мере на 3 см.

29. Способ уменьшения массы тела млекопитающего, отличающийся тем, что вводят фармацевтическую композицию по п.1 или 2.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что масса тела уменьшается по крайней мере на 5%.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что масса тела уменьшается по крайней мере на 10%.

32. Способ по п.29, отличающийся тем, что масса тела уменьшается по крайней мере на 15%.

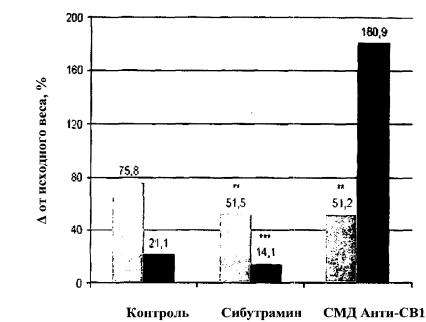
33. Способ по п.29, отличающийся тем, что масса тела уменьшается менее чем на 15%.

34. Способ уменьшения прироста массы тела млекопитающего, отличающийся тем, что вводят фармацевтическую композицию по п.1 или 2.

35. Способ по п.34, отличающийся тем, что прирост массы тела уменьшается по крайней мере на 10%.

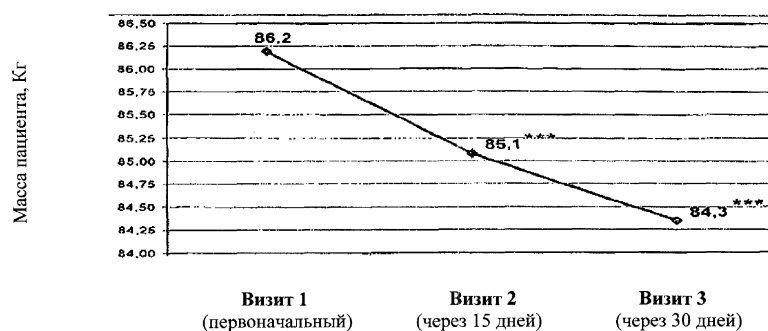
36. Способ по п.34, отличающийся тем, что прирост массы тела уменьшается по крайней мере на 30%.

37. Способ облегчения уменьшения потребления пищи у млекопитающего при необходимости такого уменьшения, отличающийся тем, что вводят фармацевтическую композицию по п.1.

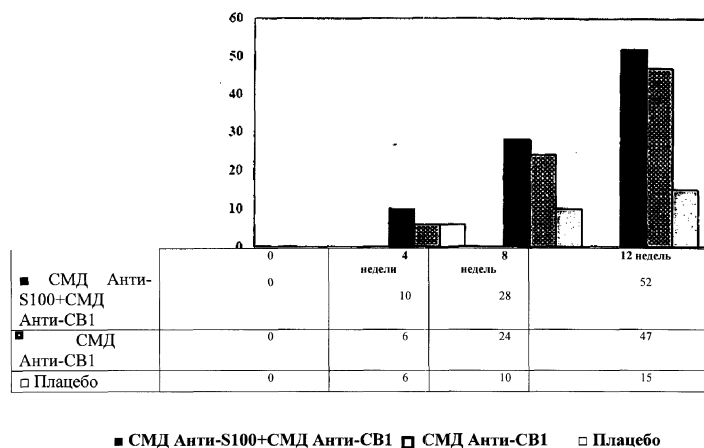


□ Рост массы тела
■ Потребление пищи

Фиг. 1



Фиг. 2



■ СМД Анти-S100+СМД Анти-СВ1 ▨ СМД Анти-СВ1 □ Плацебо

Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2