



(12) SØKNAD

(19) NO

(21) 20130219

(13) A1

NORGE

(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

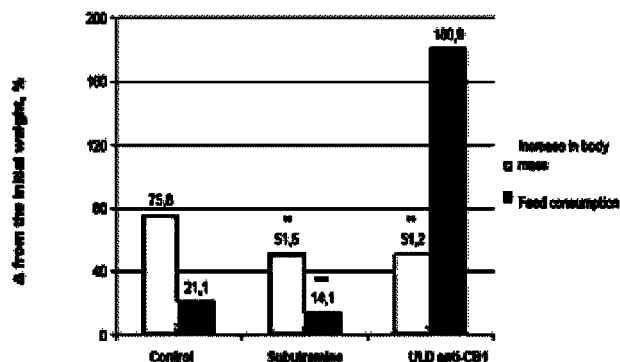
A61K 39/395 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20130219	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2011.07.15 PCT/IB2011/002404
(22)	Inng.dag	2013.02.08	(85)	Videreføringsdag	2013.02.08
(24)	Løpedag	2011.07.15	(30)	Prioritet	2010.07.15, RU, 2010129289 2010.07.21, RU, 2010130350 2011.06.02, RU, 2011122407
(41)	Alm.tilgj	2013.03.22			
(73)	Innehaver	Oleg Ilich Epshtein, 4 Samotyochny Per., Kv. 72, RU-12743 MOSKVA, Russland			
(72)	Oppfinner	Svetlana Alexandrovna Sergeeva, Ul. Rossoshanskaya, d. 1, Korp. 1, Kv. 214, RU-117535 MOSKVA, Russland Liudmila Fyodorovna Dolgovyh, Ul. Kurchatova, d. 16, Kv. 1, RU-454091 CHELYABINSK, Russland Irina Anatolievna Kheyfets, Novy Bulvar, d. 15, Kv. 412 Dolgoprudny, RU-141707 MOSKOVSKAYA, Russland Julia Leonidovna Dugina, Angelov Per,m d. 5, Kv. 25, RU-125368 MOSKVA, Russland Julia Alexandrovna Zabolotneva, Mrjinsky Park, d. 39, k.2 kv. 46, RU-109559 MOSKVA, Russland Sergey Alexandrovich Tarasov, Ul. Sovetskaya 56, korp. 3 kv. 97, 98 Golitsyno, Moskovskaya Obl, RU-143040 ODINTSOVSKY R-N, Russland			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger og fremgangsmåter for behandling
(57)	Sammendrag	

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer farmasøytiske sammensetninger omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og anvendelse ved behandling av fedme og relaterte, metabolske lidelser. Den omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og aktivertpotensert form av et antistoff mot protein S-100 for anvendelse ved behandling av avhengighet av forbindelser som påvirker psyken. Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer fremgangsmåter for behandling av fedme og relaterte, metabolske lidelser og forbindelsesmisbruk.



OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse omfatter farmasøytiske sammensetninger som kan
 5 anvendes for behandling av fedme og relaterte metabolske forstyrrelser og for
 behandling av avhengighet av forbindelser som påvirker psyken, særlig nikotin.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Fedme er nå anerkjent som en kronisk sykdom som krever behandling for å
 10 redusere helserisikoene forbundet med dette. Økningen i fedme er av interesse på
 grunn av helserisikoene som er forbundet med fedme, deriblant koronar hjertesykdom,
 slag, høyt blodtrykk, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemi, søvnapné, slitasjegikt,
 galleblæresykdom, depresjon og visse kreftformer (f.eks. endometrial, bryst, prostata
 og tykktarm). De negative helsekonsekvensene ved fedme gjør dette til den nest største
 15 grunnen til å forhindre død i USA. Se McGinnis M, Foege W H., *"Actual Causes of
 Death in the United States," JAMA, 270, 2207 12 (1993).*

Det antas at en 5-10 % reduksjon i kroppsvekten kan forbedre metabolske
 verdier vesentlig, slik som blodglukose, blodtrykk og lipidkonsentrasjoner.

Aktuelle tilgjengelige medisinske legemidler for håndtering av fedme generelt
 20 reduserer vekten ved å indusere metthet eller redusere absorpsjon av fett i kosten.
 Metthet oppnås ved økning av synaptiske nivåer av norepinefrin, serotonin eller begge
 deler. For eksempel reduseres stimulering av serotoninreseptorundertypene 1B, 1D og
 2C og 1- og 2-adrenerge reseptorer næringsinntaket ved regulering av metthet.
 Se Bray G A, *"The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity:
 25 Symposium Overview," Obes. Res., 3(suppl 4), (1995).* Adrenerge midler (f.eks. dietyl-
 propion, benzfetamin, fendimetrazin, mazindol og fentermin) virker ved modulering av
 sentrale norepinefrin- og dopaminreseptorer ved å fremme katekolaminfrigjøring. Eldre
 adrenerge vekttapsmedikamenter (f.eks. amfetamin, metamfetamin og fenmetrazin),
 som i stor grad tar del i dopaminreaksjonsveiene anbefales ikke lenger på grunn av
 30 risikoen for misbruk av disse. Fenfluramin og deksfenfluramin, begge serotonerge
 midler anvendt for å regulere appetitt, er ikke lenger tilgjengelige for bruk.

På grunn av de uttrykte bivirkningene og utviklingen av avhengighet som
 resultat av anvendelsen av disse forbindelsene som påvirker psyken er en effektiv og
 sikker medisin med sentral effekt fortsatt ikke tilgjengelig. Det er således fortsatt behov
 35 for en mer effektiv og sikker terapeutisk behandling for reduksjon eller forebygging av
 fedme og relaterte metabolske lidelser.

I tillegg til fedme er det også et udekket behov for behandling av
 stoffavhengighet.

Tobakkavhengighet representerer den viktigste grunnen til å hindre sykdom og død i vårt samfunn, som er årsaken til tusener av dødsfall hvert år. Halvparten av alle røykere vil dø av sykdommer direkte relatert til bruk av tobakk og mange røykere vil lide av betydelig morbiditet. Omtrent 15 millioner røykere prøver å slutte, men bare en million av disse lykkes med dette hvert år.

Sigaretttrøyk inneholder et stort antall meget komplekse forbindelser og den viktigste er nikotin, dette er forbindelsen som sigaretttrøykere utvikler avhengighet av. Flere farmakoterapier har vist seg å være effektive for behandling av tobakksavhengighet. Disse inkluderer nikotinerstatningsterapier i form av tyggegummi, plaster, nesenspray og inhalator. Farmakologiske terapier uten nikotin er utviklet som en behandlingsmetode for nikotinvhengighet. Mulige reagenser inkluderer nikotinblokkeringsbehandling, legemidler som innvirker på serotonerg neurotransmisjon, anti-depressiva, anksiolytika, klonidin og luftveissensorisk erstatning (Rose, 1996; and Cinciripini et al., 1998 *Oncology* 12: 249-256). Nikotinblokkadeterapi (også referert til som nikotinreseptorantagonister) anvender forbindelser som opptar nikotinreseptorer, for derved å svekke den oppnådde belønningen fra bruk av tobakk (Clarke, 1991 *Br. J. Addict.* 86: 501-505). Det er imidlertid behov for en mer effektiv behandling av tobakksavhengighet.

Cannabinoidreseptorene er en klasse av cellemembranreseptorer under den G-proteinkoblede reseptorsuperfamilien. Cannabinoidreseptorer aktiveres av tre hovedligandgrupper, (a) endocannabinoider (produsert av pattedyret), (b) plantecannabinoider (slik som THC, produsert av cannabisplanten) og (c) syntetiske cannabinoider (slik som HU-210, først syntetisert i 1998 fra (1R,5S)-myrtenol). Disse cannabinoidene gir sine virkninger ved å binde til cannabinoidreseptorer lokalisert i cellemembranen. Endocannabinoider har vært forbundet med mange fysiologiske og patofysiologiske prosesser. I dag er de fleste legemidlene anvendt for å interagere med det endocannabinoidsystemet avledet fra cannabis. Cannabis har hatt størst popularitet som råmateriale for produkter, slik som marihuana og hasjisj og regelmessig bruk kan føre til utvikling av avhengighet.

To cannabinoidreseptorer har blitt karakterisert: cannabinoidreseptor 1 (CB1), en sentral reseptor funnet i pattedyrhjernen og perifere vev og cannabinoidreseptor 2 (CB2), en perifer reseptor funnet kun i de perifere vevene. CB1-reseptoren uttrykkes hovedsakelig i flere hjerneområder, deriblant det limbiske systemet (amygdala, hippocampus), hypotalamus, hjernebarken, cerebellum og basalgangliene. Forbindelser som er agonister eller antagonister for én eller begge reseptorene har vist seg å tilveiebringe ulike farmakologiske effekter. Se for eksempel Pertwee, R.G., *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors*, *Pharmacol. Ther.*, (1997) 74:129-180 og Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., DePetrocellis, L.,

Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action, Trends Neurosci. (1998) 21:521-528.

Den terapeutiske effekten av en ekstremt fortynnet (eller ultra-lav) form for antistoffer potensert ved hjelp av homøopatisk teknologi (aktivert-potensert form) er utviklet av oppfinneren i den foreliggende patentsøknaden, dr. Oleg I. Epshtein. U.S. patentnr. 7 582 294 angir et medikament for behandling av godartet prostatisk hyperplasi eller prostatitt ved administrering av en homøopatisk aktivert form av antistoffer mot prostataspesifikt antigen (PSA).

S-100-proteinet er et surt cytoplasmatisk protein uttrykt i nervesystemet. Det har blitt foreslått at S-100-proteinet spiller en rolle ved angst. Se Ackermann et al., *S100A1-deficient male mice exhibit increased exploratory activity and reduced anxiety-related response*, Biochim. Biophys. Acta. 2006, 63(11):1307-19; Diehl et al., *Long lasting sex-specific effects upon behavior and S100b levels after maternal separation and exposure to a model of post-traumatic stress disorder in rats*, Brain Res., 2007, 144:107-16, alle innført med referanse heri.

Ultra-lave doser av antistoffer mot S-100-protein har vist seg å ha angst-dempende, anti-astenisk, anti-aggressiv, stressbeskyttende, anti-hypoksisk, anti-iskemisk, neurobeskyttende og nootropisk aktivitet. Se Castagne V. et al., *Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat*, J. Pharm. Pharmacol. 2008, 60(3):309-16; Epshtein O. I., *Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail*, Pharmacol. Biochem. Behav., 2009, 94(1):37-42; Voronina T.A. et al., Chapter 8. *Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions. In "Animal models in biological psychiatry"*, red. Kalueff A.V. N-Y, "Nova Science Publishers, Inc.", 2006, s. 137-152, alle er innført heri med referanse.

Det er et vedvarende behov for nye legemiddelprodukter med ønsket terapeutisk effekt for behandling av overskuddskroppsmasse eller fedme og forbindelsesavhengighet.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

I ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor. Fortrinnsvis er den humane cannabinoide reseptoren cannabinoidreseptor 1 (CB1). Det er forventet at den aktiverte-potenserte formen av et antistoff ved dette aspektet ved oppfinnelsen er hele den humane cannabinoide reseptoren 1. Det vises til spesifikke sekvenser tilveiebrakt i den detaljerte beskrivelsen av oppfinnelsen. Det vurderes at den aktiverte-potenserte formen av et antistoff er mot et polypeptidfragment av den humane cannabinoidreseptoren 1. Fortrinnsvis er den aktiverte-potenserte formen av et antistoff

i form av en blanding av C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger. I den særlig foretrukne varianten er den aktiverte-potenserte formen av et antistoff i form av en blanding på C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i en fast bærer. Det vurderes at den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot en

5 cannabinoidreseptor er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff. Fortrinnsvis er den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot en human cannabinoidreseptor et polyklonalt antistoff. Antistoffet mot human cannabinoidreseptor kan fremstilles ved hjelp av suksessive centesimale fortynninger forbundet med risting av hver fortynning.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling

10 av fedme og relaterte metabolske lidelser, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i form av enhver variant eller utførelsesform av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen. Den farmasøytiske sammensetningen kan administreres til en pasient i form av én eller to enhetsdoseformer fra én til fire ganger daglig. Administrering to ganger om dagen vurderes spesifikt.

15 I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte mot nikotin-avhengighet, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i enhver variant eller utførelsesform av det farmasøytiske sammensetningsaspektet ifølge oppfinnelsen. Den farmasøytiske sammensetningen kan administreres til en pasient i én eller to enhetsdoseformer fra én gang daglig til fire ganger daglig.

20 Administrering to ganger daglig vurderes spesifikt.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for forandring i de antropometriske parameterne til et pattedyr som forventes å dra fordel av slik forandring, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i enhver variant eller utførelsesform av det farmasøytiske sammensetnings-

25 aspektet ifølge oppfinnelsen. I en utførelsesform er den antropometriske parameteren midjeomkrets. I en utførelsesform er den antropometriske parameteren midje-høydeforholdet. I en annen utførelsesform er den antropometriske parameteren midje-til-hofteforholdet. Ulike varianter er tilveiebrakt.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for reduksjon

30 av kroppsmasse til et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i enhver variant eller utførelsesform av det farmasøytiske sammensetningsaspektet ifølge oppfinnelsen. I en variant reduseres kroppsmassen med minst 5 %. I en annen variant reduseres kroppsmassen med minst 10 %. I en annen variant reduseres kroppsmassen med minst 15 %. I en annen variant reduseres

35 kroppsmassen med mindre enn 15 %.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for reduksjon av kroppsmassevekst hos et pattedyr, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i enhver variant eller utførelsesform av det farmasøytiske sammensetningsaspektet ifølge oppfinnelsen. I en variant reduseres kroppsmasse-

masseveksten med minst 10 %. I en annen variant reduseres kroppsmasseveksten med minst 30 %.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremme reduksjon av næringsinntak hos et pattedyr forventet å ha fordel av slik reduksjon, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen i
5 enhver variant eller utførelsesform av det farmasøytiske sammensetningsaspektet ifølge oppfinnelsen.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein. I en variant er
10 antistoffet mot S-100-proteinet et antistoff mot hele S-100-proteinet. Sekvenser for S-100-proteinet er tilveiebrakt i beskrivelsen. Fortrinnsvis er antistoffet mot S-100-proteinet i form av en blanding på C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge dette
15 aspektet ved oppfinnelsen kan inneholde antistoff mot S-100-protein som er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff. Fortrinnsvis er antistoffet mot S-100-proteinet et polyklonalt antistoff. Antistoffet mot S-100-proteinet kan fremstilles ved suksessive centesimale fortynninger koblet til risting av hver fortynning.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling
20 av en pasient som lider av avhengighet av en forbindelse som påvirker psyken, fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein. Fortrinnsvis er forbindelsen som påvirker psyken nikotin. Fortrinnsvis fører administreringen av
25 kombinasjonen til en statistisk signifikant forbedring i evnen til å tolerere å slutte med røyking som målt ved analysen av data i MPSS-testen. Fortrinnsvis fører administreringen av kombinasjonen til en statistisk signifikant reduksjon av røyking hos pasienter med moderat nikotinavhengighet som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighet. Fortrinnsvis fører administreringen av kombinasjonen til en
30 statistisk signifikant reduksjon i røyking hos pasienter med alvorlig nikotinavhengighet som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighet.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en pasient som lider av avhengighet av en forbindelse som påvirker psyken, sammensetningen oppnås ved å tilveiebringe
35 a) en potensert løsning av et antistoff mot en human cannabinoidreseptor, og b) en potensert løsning av en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein som hver er fremstilt ved etterfølgende gjentatt fortynning og multippel vertikal risting av hver oppnådde løsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi, og deretter enten kombinerer av de potenserte løsningene ved å blande disse, eller, alternativt

impregneringen av en bærermasse med den kombinerte oppløsningen eller med oppløsningene separat.

I et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av fedme og relaterte metabolske lidelser, sammen-
 5 setningen oppnås ved å tilveiebringe en potensert løsning av et antistoff mot human cannabinoidreseptor, fremstilt ved vedvarende repetert fortynning og multipl vertikal risting av hver oppnådde løsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi og eventuelt impregnering av en bærermasse med oppløsningen.

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

Figur 1 – viser effekten av ULD anti-CB1 og Subutramine på vekst av kroppsmasse og næringsinntak.

Figur 2 – viser reduksjonen i kroppsmasse etter administrering av ULD anti-CB1.

Figur 3 – viser reduksjonen i vekt på 5 % eller mer hos pasienter.

DETALJERT BESKRIVELSE

Oppfinnelsen er angitt med henvisning til de vedlagte kravene. Med hensyn til kravene tilveiebringer ordforklaringene nedenfor de relevante definisjonene.

Med begrepet «antistoff», som anvendt heri, skal det menes et immunoglobulin som spesifikt binder til, og derved er definert som komplementært med, en spesifikt romlig og polar organisering av et annet molekyl. Antistoffer som begrenset i kravene kan omfatte et fullstendig immunoglobulin eller fragment derav, kan være naturlig, polyklonalt eller monoklonalt og kan omfatte ulike klasser og isotyper, slik som IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b og IgG3, IgM, osv. Fragmenter derav kan omfatte Fab, Fv og F(ab')₂, Fab' og liknende. Et enkelt «antistoff» omfatter flere «antistoffer».

Begrepet henholdsvis «aktivert-potensert form» eller «potensert form», med hensyn til antistoffer angitt heri er anvendt for å angi et produkt med homøopatisk potensering av enhver innledningsoppløsning av antistoffer. Med «homøopatisk potensering» menes anvendelsen av homøopatiske metoder for å gi homøopatisk kraft til en innledningsvis oppløsning av relevant forbindelse. Selv om det ikke er begrenset til dette kan «homøopatisk potensering» involvere for eksempel gjentatte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig (mekanisk) risting. Med andre ord utsettes en innledningsvis oppløsning av antistoff for etterfølgende repetert fortynning og multipl vertikal risting av hver oppnådde oppløsning i overens-
 35 stemmelse med homøopatisk teknologi. Den foretrukne konsentrasjonen av den innledningsvis oppløsningen av antistoff i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller en vann-etylalkoholblanding, varierer fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml. Den foretrukne prosedyren for fremstilling av hver komponent, dvs. antistoffoppløsning, er

anvendelsen av blandingen av tre vandige eller vandig-alkoholfortynninger av den primære matriksoppløsningen (moderessens) av antistoffer fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} og 100^{200} ganger som er ekvivalent til centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200. Eksempler på homøopatisk potensering er beskrevet i U.S. patentnr. 7 572 441 og 7 582 294, som er innført med referanse heri i sin helhet og for det angitte formålet. Mens begrepet «aktivert-potensert form» er anvendt i kravene er begrepet «ultra-lave doser» anvendt i eksemplene. Begrepet «ultra-lave doser» har blitt et begrep ifølge teknikkens stand dannet av studien og anvendelsen av homøopatisk fortynnet og potensert form av forbindelse. Begrepet «ultra-lav dose» eller «ultra-lave doser» er ment å fullt ut understøtte og primært være synonymt med begrepet «aktivert-potensert» form som anvendt i kravene.

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

For eksempel kan den aktiverte-potenserte formen av antistoffer fremstilles ved å utsette et innledningsvis, isolert antistoff på molekylær form for etterfølgende multiple fortynninger koblet med en ytre påvirkning, slik som mekanisk risting. Den eksterne behandlingen med hensyn til konsentrasjonsreduksjon kan også oppnås, for eksempel ved eksponering for ultrasoniske, elektromagnetiske eller andre fysiske faktorer. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, U.S. patentnumre 7 229 648 og 4 311 897, er innført heri med referanse i sin helhet for det angitte formålet og beskriver slike prosesser som er godt aksepterte fremgangsmåter for homøopatisk potensering innen den homøopatiske teknikken. Denne fremgangsmåten gir opphav til en uniform reduksjon i molekylær konsentrasjon av den innledningsvise molekylære formen av antistoffet. Denne prosedyren repeteres inntil den ønskede, homøopatiske kraften oppnås. For det enkelte antistoffet kan den krevede homøopatiske potensen bestemmes ved å utsette de mellomliggende fortynningene for biologisk testing i den ønskede, farmakologiske modellen. Selv om det ikke er begrenset til dette kan «homøopatisk potensering» involvere for eksempel repeterte etterfølgende fortynninger kombinert med ekstern behandling, særlig vertikal (mekanisk) risting. Med andre ord utsettes en initiell løsning av antistoff for etterfølgende repetert fortynning og multipl vertikal risting av hver oppnådde oppløsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi. Den foretrukne konsentrasjonen av den innledningsvise antistoffløsningen i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller vann-etylalkoholblanding, varierer fra omtrent

0,5 til omtrent 5,0 mg/ml. Den foretrukne prosedyren for fremstilling av hver komponent, dvs. antistoffoppløsning, er anvendelsen av blandingen av tre vandige eller vandig-alkoholfortynninger av den primære martriksløsningen (moderessens) av antistoffer fortynnet henholdsvis 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200. Eksempler på hvordan man kan oppnå den ønskede kraften er også for eksempel tilveiebrakt i U.S. patentnumre 7 229 648 og 4 311 897, som er innført heri med referanse for det ønskede formålet. Fremgangsmåten anvendbar for den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene beskrevet heri er beskrevet i mer detalj nedenfor.

Det har vært betydelig uenighet med hensyn til homøopatisk behandling av mennesker. Mens den foreliggende oppfinnelsen bygger på aksepterte homøopatiske prosesser for å oppnå den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffer, bygger den ikke kun på homeopati hos humane individer for å vise aktivitet. Det har overraskende blitt oppdaget av oppfinneren av den foreliggende oppfinnelsen og i rikelig monn vist i de aksepterte, farmakologiske modellene at løsningsmidlet, som til syvende og sist oppnås fra etterfølgende multiple fortynninger av en utgangsmolekylær form av et antistoff, har definitiv aktivitet uavhengig av tilstedeværelsen av sporene av den molekylære formen av antistoffet i målfortynningen. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet tilveiebrakt heri er testet med hensyn til biologisk aktivitet i godt aksepterte farmakologiske modeller for aktivitet, enten i egnede *in vitro*-forsøk, eller *in vivo* i egnede dyremodeller. Forsøkene tilveiebrakt videre nedenfor tilveiebringer bevis for biologisk aktivitet i slike modeller. De humane, kliniske studiene, også tilveiebrakt heri nedenfor tilveiebringer blant annet bevis for at den observerte aktiviteten i dyremodellen er godt overført til human terapi. Den humane studien tilveiebringer også bevis for tilgjengeligheten av de «aktiverte-potenserte» formene beskrevet heri for å behandle spesifikke humane sykdommer eller forstyrrelser godt akseptert som patologiske tilstander i den medisinske vitenskapen.

Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoff ifølge oppfinnelsen omfatter kun oppløsninger eller faste preparater med biologisk aktivitet som ikke kan forklares ved tilstedeværelsen av den molekylære formen av antistoffet som er gjenværende fra den initielle, utgangsuppløsningen. Med andre ord, mens det forventes at den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet kan inneholde spor av den innledningsvise molekylære formen av antistoffet kan ikke fagpersonen på området tilskrive den observerte biologiske aktiviteten i de aksepterte, farmakologiske modellene til den gjenværende molekylære formen av antistoffet med noen grad av plausibilitet på grunn av de ekstremt lave konsentrasjonene av den molekylære formen av antistoffet som er igjen etter de etterfølgende fortynningene. Mens oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesiell teori er den biologiske aktiviteten til den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen ikke tilskrevet den innledningsvise

molekylære formen av antistoffet. Den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffet er foretrukket på flytende eller fast form hvorved konsentrasjonen av den molekylære formen av antistoffet er under grensen for deteksjon ved de aksepterte, analytiske teknikkene, slik som kapillær elektroforese og høytytelsesvæskekromatografi. Særlig foretrukket er den «aktiverte-potenserte» formen av antistoff i flytende eller fast form hvorved konsentrasjonen av den molekylære formen av antistoffet er under Avogadros tall. I farmakologien til molekylære former av terapeutiske forbindelser er det vanlig praksis å danne en doseresponskurve hvorved nivået av farmakologisk respons er plottet mot konsentrasjonen av det aktive legemidlet administrert til individet eller testet *in vitro*. Det minimale nivået av legemidlet som gir noen detekterbar respons er kjent som en terskeldose. Det er spesifikt forventet og foretrukket at den «aktiverte-potenserte» formen av antistoffene inneholder molekylært antistoff, dersom noe, i en konsentrasjon under terskeldosen for den molekylære formen av antistoffet i den gitte, biologiske modellen.

Begrepet «CB1-reseptor» har sin generelle betydning ifølge teknikkens stand og kan inkludere naturlig forekommende CB1-reseptor og varianter og modifiserte former derav. CB1-reseptoren kan være fra enhver kilde, men er vanligvis pattedyr.

Begrepet «fedme» betegner graden av vekt som er høyere enn den som generelt er vurdert som skadefri for en gitt høyde. Fedmenivåer er bestemt ved anvendelse av vekt og høyde for å beregne et tall kalt «kroppsmasseindeks» (BMI). En voksen person som har en BMI mellom 25 og 29,9 er vurdert som overvektig. En voksen person som har en BMI på 30 eller høyere er vurdert som ekstremt overvektig. BMI-formelen er som følger:

$$\text{Vekt} - (\text{Høyde i tommer})^2 \times 703 = \text{BMI}$$

BMI indikerer ikke alltid nøyaktig graden av fedme. Et økende antall papirer indikerer at graden av sentralisert (sentral fedme) fettfordeling kan være nærmere bundet til metabolske risiki enn BMI. Det ser ut til at måling av graden av sentralt fettfordeling ser ut til å være viktig for en tidlig påvisning av etterfølgende helserisiki, selv blant individer med normal vekt. S D Hsieh, H Yoshinaga and T Muto, International Journal of Obesity (2003) 27, 610–616. Se også, Price GM, Uauy R, Breeze E, Bulpitt CJ, Fletcher AE (August 2006). *"Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death"* Am. J. Clin. Nutr. 84 (2): 449–60. Midjeomkrets og midjeomkretsavledede indekser, slik som midje-til-hofteforhold og midje-til-høydeforhold har blitt anvendt som stedfortredende mål på sentral fedme. Sung et. al., *Waist circumference and waist-to-height ratio of Hong Kong Chinese children*, BMC Public Health 2008, 8:324. Måling av antropometriske parametere, for eksempel midje-

omkrets, midje-til-hofteforhold og midje-til-høydeforhold er således antatt å være en indikator på grad av fethet.

Begrepet «midje-til-hofteforhold» er forholdet mellom omkretsen ved midjen til den til hoftene. Midje-hofteforholdet er lik midjeomkretsen delt på hofteomkretsen.

5 Et midje-til-hofteforhold høyere enn 0,9 hos kvinner og 1,0 hos menn er forbundet med en økt risiko for kardiovaskulær sykdom, og er en indikasjon for behandling av fedme. Ideelt sett bør kvinner ha et midje-til-hofteforhold på 0,8 eller mindre og menn bør ha et midje-til-hofteforhold på 0,95 eller mindre.

Begrepet «midje-til-høydeforholdet» til en person er definert som personens 10 midjeomkrets, delt på personens høyde. For personer under 40 år er et midje-til-høydeforhold på over 0,5 kritisk, for personer i aldergruppen mellom 40 og 50 år er den kritiske verdien mellom 0,5 og 0,6 og for personer over 50 år starter de kritiske verdiene ved 0,6.

Begrepet «fedme-relaterte metabolske lidelser» refererer til kroniske syk- 15 dommer som krever behandling for å redusere de utilbørlige helserisiki forbundet med fedme og eksempler på lidelser omfatter type 2 diabetes mellitus, kardiovaskulære lidelser og hypertensjon, hyperlipidemi og fibrinolytiske abnormaliteter.

Begrepet «Fagerströms test» refererer til en standard test for nikotin- 20 avhengighet som er en test for vurdering av grad av nikotinavhengighet. Se Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O. The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-27. Testen består av en kortfattet selv-rapporteringsundersøkelse som måler nikotinavhengighet på en skala fra 0-10, med 10 som det høyeste nivået for avhengighet.

25 Begrepet «Mood and Physical Symptoms Scale» (MPSS) refererer til en skala utviklet tidlig på 1980-tallet anvendt for å vurdere symptomer ved røykeslutt. (West R, Hajek P: Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 2004, 177(1-2):195-199). Kjerneelementene ved MPSS involverer 5-punkts gradering av nedstemthet, irritabilitet, 30 rastløshet, konsentrasjonsvansker og sult og 6-punkts vurdering av styrken på røyketrangen og tiden brukt på denne trangen.

Begrepet "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS) refererer til en subjektiv skala for screening av tegn på angst og depresjon hos inne-pasienter og ute- 35 pasienter. Se A. S., Snaith, R.P., *The Hospital Anxiety and Depression scale*, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, Vol. 67, s. 361-370.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning for administrering til en pasient med behov for dette, den farmasøytiske sammensetningen omfatter en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning for administrering til en pasient med behov for dette, den farmasøytiske sammensetningen omfatter en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og b) en aktivert-potensert form av et antistoff mot protein S-100.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge dette aspektet ved oppfinnelsen kan være i flytende eller fast form. Hver av de aktiverte-potenserte formene av antistoffene inkludert i den farmasøytiske sammensetningen fremstilles fra en innledningsvis molekyllær form av antistoffet via en prosess som er anerkjent innen teknikkens stand innen homeopati. Utgangsantistoffene kan være monoklonale eller polyklonale antistoffer fremstilt i overensstemmelse med kjente prosesser, for eksempel som beskrevet i *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Méditsyna", 1987, s. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" av Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2, s. 33-55, begge innført heri med referanse.

Det vurderes at den farmasøytiske kombinasjonen for behandling av fedme- og nikotinavhengighet administreres i mengden av 6-8 tabletter per dag. I en variant inkluderer administreringsmåten 2 tabletter, 3 ganger per dag. I en annen variant omfatter administreringsmåten 3 tabletter, 2 ganger per dag. I en annen variant omfatter administreringsmåten 4 tabletter, 2 ganger per dag. I en annen variant omfatter administreringsmåten 1 tablett, 6 ganger per dag. I en annen variant omfatter administreringsmåten 2 tabletter, 4 ganger per dag.

Monoklonale antistoffer kan oppnås, f.eks. ved hjelp av hybridomteknologi. Det innledningsvise trinnet i prosessen inkluderer immunisering basert på prinsippene som allerede er utviklet med hensyn til polyklonal antiserafremstilling. Videre arbeidstrinn involverer produksjon av hybridceller som genererer kloner av antistoffer med identisk spesifisitet. Separat isolering av disse utføres ved anvendelse av de samme metodene som for polyklonal antiserafremstilling.

Polyklonale antistoffer kan oppnås via aktiv immunisering av dyr. For dette formålet mottar for eksempel egnede dyr (f.eks. kaniner) en serie av injeksjoner av det passende antigenet, enten human cannabinoidreseptor eller protein S-100. Dyrenes immunsystem genererer tilsvarende antistoffer som samles fra dyrene på kjent måte. Denne prosedyren muliggjør fremstilling av et monospesifikt antistoffrikt serum.

Om ønskelig kan serumholdige antistoffer renses, f.eks. ved anvendelse av affinitetskromatografi, fraksjonering ved saltutfelling eller ionebyttekromatografi. Det resulterende rensede antistoffanrikede serumet kan anvendes som utgangsmateriale for fremstillingen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffene. Den foretrukne konsentrasjonen til den resulterende innledningsvise oppløsningen av antistoff i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller vann-etylalkoholblanding, varierer fra omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml.

Den foretrukne prosedyren for fremstilling av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller kombinasjonsantistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, er anvendelsen av blandingen av tre vandige-alkoholfortynninger av den primære matriksløsningen av antistoffer fortynnet
 5 henholdsvis 100¹², 100³⁰ og 100²⁰⁰ ganger, som er ekvivalent med centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200. For å fremstille en fast doseform behandles en fast bærer med den ønskede fortynningen oppnådd via de homøopatiske prosessene. For å oppnå en fast enhetsdoseform av kombinasjonen ifølge oppfinnelsen impregneres bærermassen med hver av fortynningene. Begge impregneringer er egnet for å frem-
 10 stille den ønskede kombinasjonsdoseformen.

I en foretrukket utførelsesform er utgangsmaterialet for fremstillingen av den aktiverte-potenserte formen ifølge oppfinnelsen polyklonalt antistoff med dyre-opprinnelse mot det tilsvarende antigenet, det vil si human cannabinoidreseptor og/eller protein S-100.

15 For å oppnå den aktiverte-potenserte formen av polyklonale antistoffer mot human cannabinoidreseptor, kan det ønskede antigenet injiseres som immunogen inn i et laboratoriedyr, fortrinnsvis kaniner. For å oppnå polyklonale antistoffer mot human cannabinoidreseptor er det mulig å anvende hele molekylet av human cannabinoid-reseptor. Den følgende sekvensen (SEQ ID NR:1) til den humane cannabinoid-
 20 reseptoren er spesifikt vurdert som egnet antigen:

SEQ. ID. NR.:1 HUMAN CB1-RESEPTOR

	Met	Lys	Ser	Ile	Leu	Asp	Gly	Leu	Ala	Asp	Thr	Thr	Phe	Arg	Thr
	1				5					10					15
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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
5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	Asp	Thr	Ser	Ala	Glu	Ala	Leu								
	466				470			472							

SEQ ID NR.:2 HUMAN CB2-RESEPTOR

	Met	Glu	Glu	Cys	Trp	Val	Thr	Glu	Ile	Ala	Asn	Gly	Ser	Lys	Asp
	1				5					10					15
5	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
10	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
15	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
20	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
25	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
30	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
35	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
40	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
45	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

Et polypeptidfragment av human cannabinoidreseptor anvendes fortrinnsvis som immunogen (antigen) for kaninimmunisering. For å oppnå polyklonale antistoffer for å oppnå et polypeptidfragment av human cannabinoidreseptor, er det mulig å anvende et syntetisk peptid av human cannabinoidreseptor som immunogen (antigen).

5 Egnede sekvenser (humane CB1-reseptor) for slikt antigen er som følger:

SEQ ID NR.: 3.

Gln Arg Gly Thr Gln Lys
310 315

10 Ser Ile Ile Ile
 316 319

SEQ ID NR.: 4.

	Glu	Lys	Leu	Gln	Ser	Val	Cys	Ser	Asp	Ile	Phe	Pro	His
15	258		260					265					270
	Ile	Asp	Glu	Thr	Tyr	Leu							
	271				275	276							

20 **SEQ ID NR.: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
25	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met								
	331				335		337								

SEQ ID NR.: 6.

																Lys
30																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
35	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met	Asp	Ile	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr		
	331				335					340						344

SEQ ID NR.: 7.

40 Met Ser Val Ser Thr
461 465
Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
466 470 472

SEQ ID NR.: 14.

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

5 SEQ ID NR.: 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
 10 Val Asn Ile Thr Glu Phe Tyr Asn Lys Ser Leu
 76 80 85 86

SEQ ID NR.: 16.

15 Ala Tyr Lys
 223 225
 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
 20 241 245 250 255
 Asn
 256

Eksempel på prosedyre for fremstilling av utgangspolyklonale antistoffer mot
 25 human cannabinoidreseptor kan beskrives som følger. I 7-9 dager før blodprøvetaking
 gis 1-3 intravenøse injeksjoner av det ønskede antigenet til kaninene for å øke nivået av
 polyklonale antistoffer i kaninblodstrømmen. Etter immunisering tas blodprøver for å
 teste antistoffnivået. Maksimumsnivået på immunreaksjon av det oppløste antigenet
 oppnås vanligvis 40 til 60 dager etter den første injeksjonen av antigenet. Etter full-
 30 føring av den første immuniseringssyklusen har kaninene en 30-dagers rehabiliterings-
 periode hvoretter reimmunisering utføres med ytterligere 1-3 intravenøse injeksjoner.

For å oppnå antiserum inneholdende de ønskede antistoffene samles blod fra
 de immuniserte kaninene og overføres til et 50 ml sentrifugerør. Produkt koagler
 dannet på rørveggene fjernes med en trespatel og en stav plasseres i koaglet i rørets
 35 senter. Blodet plasseres i en fryser over natten ved en temperatur på omtrent -40 °C.
 Den påfølgende dagen fjernes koaglet på spatelen og den gjenværende væsken
 sentrifugeres i 10 minutter ved 13.000 rotasjoner per minutt. Supernatantvæsken er
 målantiserumet. Det oppnådde antiserumet er vanligvis gult. 20 % NaN₃ (vekt-
 konsentrasjon) tilsettes antiserumet til en endelig konsentrasjon på 0,02 % og lagres før
 40 anvendelse i frossen tilstand ved en temperatur på -20 °C eller uten NaN₃ ved en
 temperatur på -70 °C. For å separere målantistoffene mot cannabinoidreseptor fra
 antiserumet er den følgende fast-faseabsorpsjonssekvensen egnet:

10 ml antiserum fra kaniner fortynnes to ganger med 0,15 M NaCl hvoretter
 6,26 g Na₂SO₄ tilsettes, blandes og inkuberes i 12-16 timer ved 4 °C. Sedimentet

fjernes ved sentrifugering, fortynnes i 10 ml fosfatbuffer og dialyseres mot den samme bufferen over natten ved romtemperatur. Etter sedimentet har blitt fjernet, overføres løsningen til en DEAE-cellulosekolonne balansert ved fosfatbuffer. Antistofffraksjonen bestemmes ved måling av optisk tetthet på eluatet ved 280 nm.

5 De isolerte urene antistoffene renses ved anvendelse av affinitetskromatografi-metoden der de oppnådde antistoffene bindes til cannabinoidreseptor lokalisert i den uløselige matriksen til kromatografimediet, med etterfølgende eluering ved hjelp av konsentrerte, vandige saltløsninger.

10 Den resulterende bufferløsningen anvendes som innledningsløsningen for den homøopatiske fortynningsprosessen anvendt for å fremstille den aktive-potenserte formen av antistoffene. Den foretrukne konsentrasjonen på den innledningsvise matriksløsningen av de antigenrensede polyklonale kaninantistoffene mot cannabinoidreseptor er 0,5-5,0 mg/ml, fortrinnsvis 2,0-3,0 mg/ml.

15 Det hjerne-spesifikke S-100-proteinet, uttrykt av neuroner og glialceller (astrocytter og oligodendrocytter), utfører direkte eller ved interaksjoner med andre proteiner, mange funksjoner i CNS-en rettet mot opprettholdelse av normal hjernefunksjon, deriblant påvirkning av lærings- og hukommelsesprosesser, vekst og levedyktighet til neuroner, regulering av metabolske prosesser i neuronale vev og andre. For å oppnå polyklonale antistoffer mot hjerne-spesifikt protein S-100 anvendes 20 hjerne-spesifikt protein S-100 der fysiske og kjemiske egenskaper er beskrevet i artikkelen til M. V. Starostin, S. M. Sviridov, Neurospecific Protein S-100, *Progress of Modern Biology*, 1977, Vol. 5, s. 170-178; i boken M. B. Shtark, *Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron*, "Medicine", 1985; s. 12-14. Hjerne-spesifikt protein S-100 allokeres fra hjernevevet til oxen ved hjelp av den følgende 25 teknikken:

- hjernevev fra okse frosset i flytende nitrogen omdannes til pulver ved anvendelse av en spesialisert kvern,
- proteiner ekstraheres i et forhold på 1:3 (vekt/volum) ved anvendelse av en 30 ekstraksjonsbuffer med homogenisering;
- homogenatet varmes i 10 min ved 60 °C og avkjøles så til 4 °C i et isbad;
- termolabile proteiner fjernes ved sentrifugering;
- ammoniumsulfatfraksjonering utføres trinnvis med etterfølgende fjerning av utfelte proteiner;
- 35 - fraksjonen inneholdende S-100-protein presipiteres ved anvendelse av 100 % mettet ammoniumsulfat oppnådd ved pH-fall til 4,0, den ønskede fraksjonen samles ved hjelp av sentrifugering,
- presipitatet løses i et minimalt buffervolum inneholdende EDTA og merkaptoetanol, presipitatet dialyseres med deionisert vann og lyofiliseres,

- fraksjonen av sure proteiner følges med kromatografi på ionebyttemedium, DEAE-cellulose DE-52 og deretter DEAE-sephadex A-50;
- innsamlede og dialyserte fraksjoner som inneholder S-100-protein deles i overensstemmelse med molekylvekt ved hjelp av gelfiltrering på sephadex G-100,
- rensset S-100-protein dialyseres og lyofiliseres.

Molekylvekten til det rensede hjerne-spesifikke proteinet S-100 er 21000 D.

På grunn av den høye konsentrasjonen av asparagin- og glutaminsyre er hjerne-spesifikt protein S-100 meget surt og opptrer i ytre anodeposisjon under elektroendosmose i et diskontinuerlig buffersystem av polyakrylamidgel som forenkler identifiseringen av denne.

De polyklonale antistoffene mot S-100-protein kan også oppnås ved hjelp av liknende metoder som metoden beskrevet for cannabinoidreseptorantistoffer ved anvendelse av en adjuvans. Hele molekylet av S-100-protein kan anvendes som immunogen (antigen) for kaninimmunisering:

SEQ ID NR.: 17 - Bovine 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													

SEQ ID NR.:18 - Human 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

SEQ ID NR.: 19 - Human S100A1

```

5 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
10 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
15 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

```

SEQ ID NR.:20 - Bovine S100A1

```

20 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
25 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
30 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

```

35

For å oppnå antiserum fremstilles hjerne-spesifikt S-100-protein eller blandingen av S-100-protein (antigener) i kompleks med metylert serumalbumin fra okse som bæremiddel med fullstendig Freund's adjuvans og tilsettes det allokerete hjerne-spesifikke proteinet S-100 som injiseres subdermalt til et laboratoriedyr – en kanin inn i et område av ryggen i en mengde på 1-2 ml. På den 8. og 15. dagen repeteres immuni-
40 seringen. Blodprøver tas (for eksempel fra en vene i øret) på den 26. og 28. dagen.

Det oppnådde antiserumet har et titer på 1:500 – 1:1 000, danner enkle presipitin-bånd med et ekstrakt av nervevev, men reagerer ikke med ekstrakter av heterologiske legemer og danner en enkel presipitintopp både med rent protein S-100
45 og med ekstraktene av nervevev, noe som indikerer at det oppnådde antiserumet er monospesifikt.

Den aktiverte-potenserte formen av antistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles fra en innledningsvis løsning ved homøopatisk potensering, fortrinnsvis ved anvendelse av fremgangsmåten med proporsjonal konsentrasjonsreduksjon ved hjelp av seriefortynning av 1 del av hver forutgående oppløsning (start med innledningsløsningen) i 9 deler (for desimal fortynning) eller i 99 deler (for centesimal fortynning), eller i 999 deler (for millesimal fortynning) av et nøytralt løsningsmiddel, med utgangspunkt i en konsentrasjon av den innledningsvise løsningen av antistoffet i løsningsmidlet, fortrinnsvis vann eller en vann-etylalkoholblanding, i området mellom omtrent 0,5 til omtrent 5,0 mg/ml, koblet med eksternt påvirkning. Den eksterne påvirkningen involverer fortrinnsvis multipl vertikal risting (dynamisering) av hver fortynning. Fortrinnsvis anvendes separate beholdere for hver etterfølgende fortynning opp til det ønskede potensnivået eller fortynningsfaktoren. Denne metoden er godt akseptert innen teknikkens stand for homeopati. Se f.eks. V. Schwabe "*Homeopathic medicines*", M., 1967, s. 14-29, innført heri med referanse for det ønskede formålet.

For, for eksempel å fremstille en 12-centesimal fortynning (angitt C12) fortynnes en del av den innledningsvise matriksløsningen av antistoffer mot human cannabinoidreseptor med konsentrasjonen på 3,0 mg/ml i 99 deler nøytralt vandig eller vandig-alkoholløsningsmiddel (fortrinnsvis 15 %-etylalkohol) og ristes deretter vertikalt mange ganger (10 og mer) for å danne den 1. centesimale fortynningen (angitt som C1). Den 2. centesimale fortynningen (C2) fremstilles fra den 1. centesimale fortynningen C1. Denne prosedyren repeteres 11 ganger for å fremstille den 12. centesimale fortynningen C12. Den 12. centesimale fortynningen C12 representerer således en løsning oppnådd ved 12 serielle fortynninger av en del av den innledningsvise matriksløsningen av antistoffer mot human cannabinoidreseptor med konsentrasjon på 3,0 mg/ml i 99 deler med et nøytralt løsningsmiddel i ulike beholdere, som er ekvivalent med den centesimale homøopatiske fortynningen C12. Liknende prosedyrer med den relevante fortynningsfaktoren utføres for å oppnå fortynningene C30 og C200. De mellomliggende fortynningene kan testes i en ønsket biologisk modell for å sjekke aktivitet. De foretrukne aktiverte-potenserte formene for antistoffene ifølge oppfinnelsen er en blanding av C12-, C30- og C200-fortynninger for hver aktiverte-potenserte form. Ved anvendelse av blandingen av ulike homøopatiske fortynninger (primært centesimal) av den aktive forbindelsen i form av biologisk aktiv flytende komponent, fremstilles hver komponent av sammensetningen (f.eks. C12, C30, C200) separat ifølge den ovenfor beskrevne prosedyren inntil nest siste fortynning er oppnådd (f.eks. inntil henholdsvis C11, C29 og C199), og deretter tilsettes en del av hver komponent i én beholder ifølge blandingssammensetningen og blandes med den ønskede mengden av løsningsmidlet (f.eks. med 97 deler for centesimal fortynning).

Det er mulig å anvende den aktive forbindelsen som blanding av ulike homøopatiske fortynninger, f.eks. desimal og/eller centesimal (D20, C30, C100 eller C12, C30, C50 osv.), der effektiviteten bestemmes eksperimentelt ved testing av fortynningen i en egnet biologisk modell, for eksempel i modeller beskrevet i eksemplene heri.

Ved potensering og konsentrasjonsreduksjon kan den vertikale ristingen byttes ut med ekstern eksponering for ultralyd, elektromagnetiske felter eller enhver liknende ekstern påvirket prosedyre akseptert innen teknikkens stand innen homøopati.

Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan fortrinnsvis være i form av en væske eller i fast enhetsdoseform. Der den farmasøytiske sammensetningen omfatter to antistoffer, omfatter væskeformen til den farmasøytiske sammensetningen en blanding av to antistoffer, fortrinnsvis i et 1:1 forhold av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot human cannabinoidreseptor og den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot protein S-100. Den foretrukne væskebæreren er vann eller vann-etylalkoholblanding.

Den faste enhetsdoseformen av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved anvendelse av impregnering av en fast, farmasøytisk akseptabel bærer med blandingen av den aktiverte-potenserte formen av vandige eller vandig-alkoholløsninger av aktive komponenter. Der den farmasøytiske sammensetningen omfatter to antistoffer blandes de aktive bestanddelene primært i 1:1-forhold og anvendes i flytende doseringsform. Alternativt kan bæreren impregneres etter hverandre med hver påkrevde fortynning. Begge impregneringsmåter er akseptable.

Den farmasøytiske sammensetningen i den faste enhetsdoseformen fremstilles fortrinnsvis fra granuler av den farmasøytisk akseptable bæreren som tidligere ble mettet med de vandige eller vandig-alkoholholdige fortynningene av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer. Den faste doseformen kan være i enhver form kjent innen teknikkens stand innen farmasi, inkludert en tablett, kapsel, pastill og andre. Som inaktive, farmasøytiske bestanddeler kan man anvende glukose, sukrose, maltose, amylum, isomaltose, isomalt og andre mono-, oligo- og polysakkarider anvendt ved fremstilling av farmasøytiske forbindelser så vel som teknologiske blandinger av de ovennevnte inaktive farmasøytiske bestanddelene med andre farmasøytisk akseptable eksipienser, for eksempel isomalt, krospovidon, natriumsyklamat, natriumsakkarin, vannfri sitronsyre osv.) deriblant smøremidler, desintegrasjonsmidler, bindemidler og fargemidler. De foretrukne bærerne er laktose og isomalt. Den farmasøytiske doseformen kan videre inkludere vanlige farmasøytiske eksipienser, for eksempel mikrokrySTALLinsk cellulose og magnesiumstearat.

Eksempelet med fremstilling av den faste enhetsdoseformen er som angitt nedenfor. For å fremstille den faste orale formen impregneres 100-300 µm granuler med laktose med vandige eller vandig-alkoholholdige løsninger med den aktiverte-

potenserte formen av antistoffer mot human cannabinoidreseptor og/eller den aktiverte-potenserte formen av antistoffer mot S-100 i forholdet på 1 kg antistoff-løsning mot 5 eller 10 kg laktose (1:5 til 1:10). For å gi impregnering eksponeres laktosegranulene for metningsirrigasjon i den fluidiserte kokende bedd i et kokende beddanlegg (f.eks.

5 "Hüttlin Pilotlab" fra Hüttlin GmbH) med etterfølgende tørking via varmluftsstrøm ved en temperatur under 40 °C. Den estimerte mengden tørkede granuler (10 til 34 vektdeler) mettet med den aktiverte-potenserte formen av antistoffer plasseres i blanderen og blandes med 25 til 45 vektdeler «ikke-mettet» ren laktose (anvendt for å redusere pris og forenkling og akselerasjon av den teknologiske prosessen uten å
10 redusere behandlingseffektivitet), sammen med 0,1 til 1 vektdeler magnesiumstearat og 3 til 10 vektdeler mikrokrySTALLinsk cellulose. Den oppnådde tablettmassen blandes jevnt og tabletteres ved direkte tørrpressing (f.eks. i en Korsch – XL 400 tablettpresse) for å danne runde piller på 150 til 500 mg, fortrinnsvis 300 mg. Etter tabletering oppnås piller på 300 mg som er mettet med vandig-alkoholholdig løsning (3,0-6,0
15 mg/pille) av kombinasjonen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffer. Hver bestanddel av kombinasjonen som anvendes for å impregnere bæreren er i form av en blanding av centesimale homøopatiske fortynninger, fortrinnsvis C12, C30 og C200.

Mens oppfinnelsen ikke er begrenset til noen spesifikk teori er det antatt at den aktiverte-potenserte formen av antistoffene beskrevet heri ikke inneholder den
20 molekylære formen av antistoffet i en mengde som er tilstrekkelig til å ha biologisk aktivitet tilegnet til slik molekylær form. Den biologiske aktiviteten til den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen og kombinasjonsfarmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen er vist i de vedlagte eksemplene.

Den farmasøytiske sammensetningen omfattende aktivert-potensert form av et
25 antistoff mot human cannabinoidreseptor kan anvendes for administrering til pasienter som lider av fedme og relaterte metabolske lidelser.

Som vist i de vedlagte eksemplene fører administreringen av den aktiverte-potenserte formen av antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelsen til en reduksjon i kroppsmasse, reduksjon i kroppsmassevekst, reduksjon i sentral fedme og muliggjør en
30 reduksjon i næringsinntak.

I en utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for behandling av fedme og relaterte metabolske lidelser ved administrering av farmasøytiske sammensetninger omfattende aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor, fortrinnsvis cannabinoidreseptoren 1.

35 I en annen utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for å fremme reduksjon av næringsinntak hos et individ som forventes å ha nytte av slik reduksjon, ved administrering av en farmasøytisk sammensetning omfattende aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor, fortrinnsvis cannabinoidreseptor 1.

I en utførelsesform er fremgangsmåter for å endre antropometriske parametere, f.eks. midjeomkrets, midje-til-hofteforhold og midje-til-høydeforhold tilveiebrakt. I en utførelsesform er fremgangsmåter for å redusere midjeomkrets hos et individ tilveiebrakt, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ med behov for dette, 5 farmasøytiske sammensetninger omfattende aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor i en mengde som er effektiv til å redusere midjeomkretsen til individet. I en utførelsesform er den humane cannabinoidreseptoren human cannabinoidreseptor 1. I en utførelsesform reduseres midjeomkretsen til individet med minst omtrent 1 %. I andre utførelsesformer reduseres midjeomkretsen til individet 10 med minst omtrent 1,5 %, 2 %, 2,5 %, 3 % eller 3,5 % sammenliknet med individet før administrering av de farmasøytiske sammensetningene omfattende aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor. I en utførelsesform reduseres midjeomkretsen til individet med minst omtrent 1 cm. I andre utførelsesformer reduseres midjeomkretsen til individet med minst omtrent 2 cm, 3 cm eller 4 cm 15 sammenliknet med individet før administrering av de farmasøytiske sammensetningene omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor.

I en annen utførelsesform er fremgangsmåter for å redusere kroppsmassen til et individ tilveiebrakt, hvor fremgangsmåten omfatter å administrere til et individ i behov derav, farmasøytiske sammensetninger omfattende en aktivert-potensert form av et 20 antistoff mot human cannabinoidreseptor i en mengde som er effektiv for å redusere kroppsmassen til individet. I en utførelsesform er den humane cannabinoidreseptoren cannabinoidreseptor 1. I en utførelsesform reduseres kroppsmassen til individet med minst omtrent 15 %. I andre utførelsesformer reduseres kroppsmassen til individet med minst omtrent 5 %, 10 % eller 15 % sammenliknet med individet før administrering av 25 de farmasøytiske sammensetningene omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor.

I en annen utførelsesform er fremgangsmåter for reduksjon av kroppsmassevekst hos et individ tilveiebrakt, hvor fremgangsmåten omfatter administrering til individet med behov derav av farmasøytiske sammensetninger omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor i en mengde som er 30 effektiv til å redusere kroppsmassen til individet. I en utførelsesform er den cannabinoide reseptoren human cannabinoidreseptor 1. I en utførelsesform reduseres kroppsmasseveksten til individet med minst omtrent 60 %. I andre utførelsesformer reduseres kroppsmasseveksten til individet med minst omtrent 10 %, 25 %, 30 %, 50 % 35 eller 60 % sammenliknet med individet før administrering av de farmasøytiske sammensetningene omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor.

Den farmasøytiske sammensetningen omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og en aktivert-potensert form av et

antistoff mot S-100-protein kan anvendes for administrering til pasienter som lider av avhengighet av forbindelser som påvirker psyken, fortrinnsvis nikotinavhengighet. Søkeren har overraskende oppdaget at kombinasjonen av en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S100-protein er anvendbart ved behandling av misbruk av forbindelse. I en utførelsesform er kombinasjonen av en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein anvendbart for behandling av nikotinavhengighet.

Administreringen av den farmasøytiske sammensetningen omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor 1 og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein for behandling av pasienter med nikotinavhengighet forbedrer livskvalitetsparameterne evaluert ved hjelp av kriterier som depresjon og angst.

Det har blitt vist eksperimentelt at administreringen av den farmasøytiske sammensetningen omfattende en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor 1 og en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein for behandling av pasienter med nikotinavhengighet forbedrer evnen til å tåle å slutte å røyke lettere og mindre smertefullt målt ved analyser av data i MPSS-testen.

Det har blitt vist eksperimentelt at administreringen av kombinasjonen til pasienter med ikke-alvorlig nikotinavhengighet på > 4 som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighet fører til en reduksjon i røyking med minst 23 % i løpet av 4 uker, minst 36 % i løpet av 8 uker og med minst 41 % i løpet av 12 uker. Det har også blitt vist eksperimentelt at administreringen av kombinasjonen til pasienter med ikke-alvorlig nikotinavhengighet fører til en statistisk signifikant reduksjon i det innledningsvise gjennomsnittspunktet i Fagerströms test på minst $1,34 \pm 0,14$. Det har blitt vist eksperimentelt at administreringen av kombinasjonen til pasienter med alvorlig nikotinavhengighet på ≥ 7 som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighet fører til reduksjon i røyking på minst 11 % i løpet av 4 uker, på minst 22 % i løpet av 8 uker og minst 30 % i løpet av 12 uker. Det har også blitt vist eksperimentelt at administreringen av kombinasjonen til pasienter med ikke-alvorlig nikotinavhengighet fører til en statistisk signifikant reduksjon i det innledningsvise gjennomsnittstallet av punkter i Fagerströms test med minst $4,42 \pm 0,30$.

I en utførelsesform ble separat administrering av de to uavhengig fremstilte enhetsdoseformene, hver inneholdende én av de aktive-potenserte formene av antistoffer i kombinasjonen også vurdert.

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

EKSEMPLER

EKSEMPEL 1.

Effekten av ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot human cannabinoidreseptortype 1 (ULD anti-CB1), rensset på antigen, oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200) på funksjon av den cannabinoide reseptoren, type 1, ble testet *in vitro* i 2 regimer: i agonistregimet og i antagonistregimet.

Agonistregime:

Før introduksjon i brønnene i en plate (96 brønners plate, 250 µl brønnvolum) ble cellene suspendert i HBS-buffer (Invitrogen), som inneholdt 20 mM HEPES (pH=7,4). Cellene ble pre-inkubert i 10 minutter ved romtemperatur sammen med tilsetningen av 20 µl ULD anti-CB1-preparat. Etter pre-inkubasjon ble adenylatsyklaseaktivator NKH477 tilført. Cellene ble inkubert i 10 minutter ved 37 °C og lysert. En fluorescerende akseptor (cAMF, merket D2) og en fluorescerende donor (cAMF-antistoffer, merket med europiumkryptat) innført i brønnene. Som basal kontroll ble celleduspensjonen pre-inkubert i tilstedeværelse av HBSS-buffer (20 µl) i stedet for ULD anti-CB1. Som stimulert kontroll ble celleduspensjonen pre-inkubert ved tilstedeværelsen av referanse CP 55940-agonist (20 µl) i stedet for ULD anti-CB1.

Den funksjonelle aktiviteten (cAMF-konsentrasjon) ble evaluert ved hjelp av den homogene fluorescensmetoden med tidsoppløsning (HTRF). Fluorescensintensitet i den basale kontrollen ble vurdert som bakgrunnen og verdien av denne ble dedusert fra fluorescensintensitetene i forsøksdataene (ULD anti-CB1) og kontroll (CP 55940):

Den målte spesifikke responsen i cellen ved innføringen av ULD anti-CB1 ble beregnet ifølge formelen: fluorescensintensitet i forsøk (ULD anti-CB1) – fluorescensintensitet i basal kontroll.

Den målte spesifikke responsen til cellen på innføringen av referanseagonisten (CP 55940) ble beregnet ifølge formelen: fluorescensintensitet i kontrollen (CP 55940) – fluorescensintensitet i basalkontrollen.

Resultatene ble uttrykt i prosent av den spesifikke responsen til cellene på innføringen av referanseagonisten i den stimulerede kontrollen:

Prosent respons til referanseagonist = ((målt spesifikk respons/spesifikk respons i kontroll på introduksjon av referanseagonist) x 100 %).

Antagonistregime:

Før innføring i brønnene i en plate (96-brønners plate, 250 µl brønnvolum) ble cellene suspendert i HBSS-buffer (Invitrogen), som inneholdt 20 mM HEPES (pH=7,4). Cellene ble pre-inkubert i 5 minutter ved romtemperatur sammen med 20 µl ULD anti-CB1. Etter tilsetning i brønnene av referanse CP 55940-agonisten, ble

cellene inkubert i 10 minutter ved romtemperatur. Adenylatsyklaseaktivator NKH477 ble tilsatt til brønnene. Cellene ble inkubert i 10 minutter ved 37 °C og lysert. Fluorescensakseptoren (cAMF, merket D2) og fluorescensdonor (cAMF-antistoffer, merket med europiumkryptat) ble innført i brønnene.

5 Som basal kontroll ble cellesuspensjonen pre-inkubert ved tilstedeværelsen av referanseantagonisten AM 281 (20 µl) i stedet for ULD anti-CB1. Referansen CP 55940-agonist ble ikke tilsatt brønnene med basalkontrollen. Som stimulert kontroll ble cellesuspensjonen pre-inkubert ved tilstedeværelsen av HBSS-buffer, som inneholdt 20 mM HEPES (pH=7,4) og referanse CP 55940-agonisten (20 µl).

10 Funksjonell aktivitet (cAMF-konsentrasjon) ble evaluert ved hjelp av den homogene fluorescensmetoden med tidsoppløsning (HTRF). Fluorescensintensitet i basalkontrollen ble brukt som bakgrunn og verdien av denne ble bestemt fra fluorescensintensitetene i forsøket (ULD anti-Cb1) og kontroll (CP 55940):

15 Den målte spesifikke responsen til cellene ved innføringen av ULD anti-CB1 ble beregnet ifølge formelen: fluorescensintensitet i forsøket (ULD anti-CB1) – fluorescensintensitet i basal kontroll.

Den målte spesifikke responsen til cellene på innføringen av referanse-agonisten (CP 55940) ble beregnet ifølge formelen: fluorescensintensitet i kontroll (CP 55940) – fluorescensintensitet i basal kontroll.

20 Resultatene ble uttrykt i prosent av inhiberingen av spesifikk respons i cellene ved innføringen av referanseagonisten i kontrollen:

Prosent inhibering av respons til referanseagonist = $100 \% - ((\text{målt spesifikk respons} / \text{spesifikk respons i kontroll på innføring av referanseagonist}) \times 100 \%)$.

25 Som et resultat av undersøkelsen ble det vist (se tabell 1) at ULD anti-CB1 forandrer den funksjonelle aktiviteten til cannabinoidreseptortype 1 som målt ved intracellulær konsentrasjon av cAMF.

30 Testforbindelsen (ultra-lave doser av antistoffer mot cannabinoidreseptor type 1) (blanding av homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200) viste cannabinoidreseptortype 1-agonistaktivitet. Størrelsen på agonisteffekten var 21 % i forhold til effekten av standard CP-55490-agonist (standard agonisteffekt er gitt som 100 %).

Tabell 1

Reseptor	Testforbindelse	Innhold av ULD anti-CB1 i brønnen (volum %) (totalt volum i brønnen var 200 mikroliter)	Agonistregime		Antagonistregime		Forklaring
			% respons på ULD anti-CB1	Standard-agonist	% inhibering av antagonist	Standard antagonist	
CB1-reseptor	ULD anti-CB1	10 %	21	CP 55940	0	AM 281	ULD anti-CB1 har agonisteffekt, størrelsen er 21 % i forhold til effekten av standard agonist

EKSEMPEL 2

Testforbindelsen var i form av en vandig oppløsning av ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot human cannabinoidreseptor type 1 (ULD anti-CB1), rensset på antigen, oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matrikløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale, homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200).

40 hannmus fra C57B1-linjen ble anvendt i studien (vekt ved start av studien: 13,5-15, 5 g). 10 mus mottok vanlig standard fôr (standard diett); 30 mus mottok standard fôr med høye kaloriadditiver (høykaloridiett) og samtidig, enten destillert vann (kontroll, 0,4 ml/mus) eller Subutramine (Meridia 10 mg kapsler, Abbott GmbH, Tyskland) (10 mg/kg) eller ULD anti-CB1 (0,4 ml/mus). Alle preparater ble gitt intragastrisk en gang per dag i 5 måneder. Musenes inntak av fôr ble målt før testforbindelsene ble innført. Musenes inntak av fôr ble også målt hver påfølgende uke. Inntaket av fôr ble evaluert som en gjennomsnittlig mengde fôr (i gram), konsumert av en mus etter 1 og 2 måneder av studien, og som en gjennomsnittlig mengde fôr per 10 g musekroppsvekt.

Over hele observasjonsperioden inntok musene i lavkaloridietten i gjennomsnitt 15 % mindre fôr enn mus i høykaloridietten (tabell 2). Både Subutramine og ULD anti-CB1 reduserte inntaket av fôr. Effekten av Subutramine ble uttrykt noe høyere: inntaket av fôr ble redusert i løpet av en uke med 19,3 % ($p < 0,05$), mens ULD anti-CB1 reduserte inntaket av fôr med 9,3 % med referanse til kontrollen ($p > 0,05$). Tabell 2 viser resultatene av studien, spesifikt effekten av ULD-anti-CB1 og

Subutramine på næringsinntak av C57B1-mus (gjennomsnittlige verdier over 5 måneders observasjon), $M \pm m$.

Tabell 2

Preparat	Inntak av fôr (g/mus) per dag	Inntak av fôr (g per 10 g kroppsmasse) per dag
Standard diett	2,95 $\pm$ 1,42	1,35 $\pm$ 0,05
Høykaloridiett + destillert vann	3,4 $\pm$ 1,64#	1,54 $\pm$ 0,05#
Høykaloridiett + Subutramine	2,75 $\pm$ 1,36**	1,28 $\pm$ 0,05**
Høykaloridiett + ULD anti-CB1	3,10 $\pm$ 2,02	1,44 $\pm$ 0,08

** - differanser fra kontroll er statistisk signifikant med $p < 0,01$;

- differanser fra standard diett er statistisk signifikant med $p < 0,05$.

Ved den tyvende uken av forsøket inntok mus på høyfettdiett som mottok ULD anti-CB1 mer fôr sammenliknet med den første uken av forsøket, som er vist i figur 1.

Figur 1 viser effekten av ULD anti-CB1 og Subutramine på veksten i C57B1-musekroppsmassen og inntak av fôr per 10 g vekt etter den siste 20. uken i forsøket.

En reduksjon i kroppsmassevekst på 51,2 % ble observert i mus som mottok ULD-anti-CB1 sammenliknet med kontroll. Subutramine i den siste tjue uken av forsøket reduserte kroppsmassen med 51,5 % sammenliknet med kontrollgruppen.

EKSEMPEL 3

Testforbindelsen var i form av en vandig oppløsning av ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot human cannabinoidreseptor type 1 (ULD anti-CB1), rensset på antigen, oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200).

33 hannmus fra C57B1-linjen ble anvendt i studien (vekt ved oppstarten av studien: $13,09 \pm 0,738$ g). Musene mottok den modifiserte dietten med høy (45 %) fettinnhold og samtidig enten destillert vann (kontroll, 0,2 ml/mus) eller Subutramine (10 mg/kg) eller ULD anti-CB1 (0,2 ml/mus). Alle ULD anti-CB1-preparatene ble gitt intragastrisk en gang per dag i løpet av en 2 måneders periode. Musevekten ble målt på Philips Cucina HR 239016 (Ungarn) elektroniske skalaer inntil påbegynning for å innføre preparatene (initielt) og også hver uke etter oppstart for å innføre de. Kroppsmasseveksten av musene ble evaluert som en prosentandel av den innledningsvise vekten.

Med start 6 uker fra innføringen reduserte ULD anti-VB1 kroppsmasseveksten til musene som ble opprettholdt på dietten med høyt fettinnhold. Tabell 3 viser

gjennomsnittlig ukentlig masse (gram) til C57B16-mus som mottok dietten med høy fettinnhold og ULD anti-CB1 (0,2 ml/mus) eller Subutramine (10 mg/kg) ($M \pm m$).

Tabell 3 viser kroppsmasseveksten av musene.

5

Tabell 3

Gruppe	Kroppsmasse (gram), uker i studien								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Destillert vann	12,18 ■,501	15,27 ■,982	15,27 ■,488	16,00 ■,972	18,18 ■,569	17,27 ■,557	20,18 ■,501	20,55 ■,608	21,45 ■,857
Δ til innledning		25,4	25,4	31,3	49,3	41,8	65,7	68,7	76,1
Subutramine	13,82 ■,094	13,45 ■,474	16,73 ■,407 *	19,82 ■,501 **	20,18 ■,784	20,91 ■,563 **	22,36 ■,927	23,64 ■,343	22,91 ■,091
Δ til innledning		-2,6	21,1	43,4	46,1	51,3	61,8	71,1	65,8
ULD anti-CB1	13,27 ■,619	16,18 ■,182	17,45 ■,282 **	19,64 ■,453 **	20,18 ■,423 *	20,18 ■,423 **	19,82 ■,501	21,64 ■,364	22,00 ■,467
Δ til innledning		21,9	31,4	47,9	52,1	52,1	49,43	63,0	65,8

Note: * - $p < 0,05$ sammenliknet med kontrollgruppen;

** - $p < 0,001$ sammenliknet med kontrollgruppen

Som vist reduserer ULD anti-CB1 kroppsmasseveksten til mus på en diett med høyt fettinnhold, redusert næringsinntak og dette er ikke dårligere med tanke på effekt enn den kjente, vidt anvendte forbindelsen for reduksjon av kroppsmasse, Subutramine.

EKSEMPEL 4.

300 mg tabletter mettet med en vann-alkoholoppløsning (6 mg/tablett) av den aktiverte-potenserte formen av polyklonale kaninantistoffer mot human cannabinoid-reseptor type 1, rensset på antigen, i ultra-lav dose, oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksoppløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale, homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200 (ULD anti-CB1).

80 individer deltok i studien (20 menn og 60 kvinner) fra 20 til 69 år (gjennomsnittsalder var $40,2 \pm 1,26$ år), 68,7 % av disse led av overskuddskroppsmasse eller fedme (grad I-III). Individene fikk 1 tablett 2 ganger per dag. Tabell 4 viser de demografiske og antropometriske indikatorene for pasientene omfattet av studien. Data for alle individene som deltok i studien ($n=80$) ble omfattet i sikkerhetsanalysen. Under

hele individobservasjonsperioden ble en god toleranse for preparatet notert. Bivirkninger var fraværende. Alle individene i gruppene som ble studert fullførte behandlingen innen tidsgrensene etablert ved studieprotokollen; ingen pasienter falt ut tidlig. Under evaluering av effekten av ULD anti-CB1 på forandring i kroppsmasse hos individene, viste det seg at anvendelse av preparatet førte til en reduksjon i kroppsmassen hos 56 % (70 %) av pasientene. Hos 24 (30 %) pasienter forble vekten uforandret eller insignifikant økt. Imidlertid må det angis at blant slike pasienter hadde 14 (17,5 %) innledningsvis normal kroppsmasse ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$).

Tabell 4

Parameter		Verdi	
Alder (år)	M±m	40,2 ± 1,26	
Høyde (centimeter)	M±m	167,1 ± 0,89	
Vekt (kg)	M±m	80,3 ± 1,85	
Kjønn	mann	20 personer (25 %)	
	kvinne	60 personer (75 %)	
BMI, kg/m ²	M ± m	28,7 ± 0,6	
BMI, kg/m ²	Mindre enn 25	25 personer (31,3 %)	Normal kroppsmasse
	25 – 29,99	28 personer (35 %)	Overskuddskroppsmasse (pre-fedme)
	30 – 34,99	20 personer (25 %)	Fedme 1. grad
	35 – 39,99	5 personer (6,2 %)	Fedme 2. grad
	40 eller mer	2 personer (2,5 %)	Fedme 3. grad

Med hensyn til pasientene som responderte på behandlingen ble en statistisk signifikant reduksjon i kroppsmasse ($p < 0,001$) observert. Etter kun 15 dager med administrering av ULD anti-CB1, var reduksjonen i kroppsmasse 1,1 kg (1,3 %) og etter 1 måned nådde den 1,9 kg (2,2 %) av opprinnelig verdi (figur 2).

Med hensyn til pasientene som responderte på behandlingen ble en statistisk signifikant ($p < 0,001$) reduksjon i omkrets i midje og lår observert kun én (1) uke etter oppstart av administrering av ULD anti-CB1, som ved slutten av behandlingen nådde henholdsvis 2,3 % og 2,7 %. Tabell 5 presenterer dynamikken ved forandring i omkrets i midje og lår.

Tabell 5

	Dag 1 (initieell)	Dag 7	Dag 14	Dag 15	Dag 16	Dag 22	Dag 29	Dag 30
Midjeomkrets, cm								
M $\bar{x}$, cm	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 fra initieell, %		-1,1 %	-2,7 %	-2,2 %	-1,2 %	-1,9 %	-2,1 %	-2,3 %
Låromkrets, cm								
M $\bar{x}$, cm	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 fra initieell, %		0,0 %	-1,4 %	-0,8 %	-1,9 %	-2,3 %	-2,4 %	-2,7 %

** - $p < 0,01$ ved referanse til den innledningsvise verdien; *** - $p < 0,001$ ved referanse til den innledningsvise verdien

- 5 Ved evaluering av pasientenes følelse av sult og den visuelle, analoge skalaen (VAS) ble den høyeste intensiteten av følelse av sult notert i kveldstimene. Ved slutten av den 1. måneden etter oppstart av administrering av ULD anti-CB1 var nivået av sult i kveldstimene signifikant redusert (med $p < 0,001$) fra $49,4 \pm 3,75$ til $42,0 \pm 4,32$ punkter. Det ble også notert en tendens ved morgen- og dagtid av redusert sultfølelse
- 10 (fra $20,5 \pm 3,23$ til $13,6 \pm 1,78$ punkter i morgentimene, fra $44,7 \pm 3,45$ til $27,3 \pm 3,72$ punkter ved dagtid). Selv om dataene relatert til sult om morgenen ikke nådde statistisk signifikante verdier ved slutten av behandlingen, der observasjonen kunne relateres til de moderate, innledningsvise verdiene, kunne dynamikken ikke ignoreres.

- Den kliniske studien av ULD anti-CB1, som ble utført, bekreftet således den
- 15 høye toleransen til testpreparatet; det var ingen bivirkninger etter inntak av testpreparatet.

EKSEMPEL 5. Fagerströms test for nikotinavhengighet

- 20 Dette eksempelet tilveiebringer testen i seg selv. De relevante dataene er tilveiebrakt separat nedenfor. Fagerströms test for nikotinavhengighet er en test for vurdering av intensiteten av nikotinavhengighet. Se Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerström, K.O. The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86:1119-27, innført heri med referanse. I studiene beskrevet nedenfor besvarte pasientene alle
- 25 spørsmålene. Total scoring angir graden av nikotinavhengighet. Graden av nikotinavhengighet ble evaluert som summen av scoringene som følger: mindre enn 4 – svakt avhengig; 4-6 gjennomsnittlig grad av avhengighet; og 7-10 sterk avhengighet.

Tabell 6

1. Hvor raskt etter du våkner om morgenen tar du din første sigarett?	
Etter mer enn 60 minutter	0
I løpet av 31-60 minutter	1
I løpet av 6-30 minutter	2
I løpet av mindre enn 5 minutter	3
2. Er det vanskelig for deg å unngå å røyke på steder der røyking ikke er tillatt, for eksempel i møter, på fly, på kino, osv.?	
Nei	0
Ja	1
3. Hvilken sigarett er det vanskeligst å kutte ut?	
Den første om morgenen	1
Enhver annen	0
4. Hvor mange sigaretter røyker du per dag?	
10 eller mindre	0
11-20	1
21-30	2
31 eller mer	3
5. Røyker du oftere de første timene om morgenen enn noen annen tid på dagen?	
Nei	0
Ja	1
6. Røyker du selv om du er syk og må ligge i sengen for det meste av dagen?	
Nei	0
Ja	1

EKSEMPEL 6. Humør og fysiske symptomer skalatest (MPSS).

- 5 Dette eksempelet tilveiebringer testen i seg selv. De relevante dataene er tilveiebrakt separat nedenfor. I studiene beskrevet nedenfor besvarte pasientene som hadde sluttet å røyke 12 spørsmål (scoringen ble vurdert fra 1 til 5 punkter for hvert spørsmål) evaluering av følelser i løpet av de siste 24 timene (spørsmål 1-7), tiltrekning til røyking (spørsmål 8-9) og uttrykk for fysiske symptomer (spørsmål 10-12).
- 10 Pasientene sirklet kun inn ett tall for hvert spørsmål. Oppsummeringen av resultatene kan inndeles i tre domener (M – spørsmål 1-7, C – spørsmål 8-9 og P – spørsmål 10-12) eller som en total scoring, som kan variere fra minimum (12 punkter) til maksimum (60 punkter), som gjengir nivået av nikotinavslutningssymptomer.

Tabell 7

Vær vennlig å angi for hvert spørsmål hvordan du har hatt det i løpet av de siste 24 timene (*kun ett tall for hvert spørsmål skal ringes inn*)

	Ikke i det hele tatt	I svak grad	I middels grad	I stor grad	I meget stor grad
1. Deprimert	1	2	3	4	5
2. Engstelig	1	2	3	4	5
3. Irritert	1	2	3	4	5
4. Bekymret	1	2	3	4	5
5. Sulten	1	2	3	4	5
6. Dårlig oppmerksomhet	1	2	3	4	5
7. Søvnforstyrrelse	1	2	3	4	5

8. Hvor lenge ønsket du å røyke i løpet av de siste 24 timene? (sett kun ring rundt ett tall)

Ingen	Ikke særlig lenge	En kortere del av dagen	Det meste av dagen	Nesten alltid	Konstant
0	1	2	3	4	5

9. Hvor sterkt var ønsket om å røyke? (sett kun ring rundt ett tall)

Ingen	Lett	Moderat	Sterkt	Meget sterkt	Ekstremt sterkt
0	1	2	3	4	5

Var det noen utslag i løpet av de siste 24 timene? (sett kun ring rundt ett tall)

	Nei	Lett	Moderat	Sterkt	Meget sterkt
10. Munnsmerter	1	2	3	4	5
11. Treg mage	1	2	3	4	5
12. Hoste/smerte i munnen	1	2	3	4	5

West, R., Hajek, P. Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. Psychopharmacology, 2004; Volume 177, Numbers 1-2, 195-199, innført heri med referanse.

EKSEMPEL 7. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Dette eksempelet tilveiebringer testen i seg selv. De relevante dataene er tilveiebrakt separat heri nedenfor. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) er en subjektiv skala og for screening av tegn på angst og depresjon hos inn-pasienter og ut-pasienter på sykehus. Se Zigmond, A. S., Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67. - s. 361-370, innført heri med referanse.

Anvendt metode: skalaskjemaet gis til pasienten og skal fylles ut og ledsages av de følgende instruksjonene:

«Forskere tror at følelser spiller en viktig rolle ved start av de fleste sykdommer.

Dersom doktoren kjenner mer til dine erfaringer, kan han hjelpe deg bedre. Spørre-

5 skjemaet er laget for å hjelpe din doktor med å forstå hvordan du har det. Ikke ta hensyn til tallene og bokstavene på venstre side av spørreskjemaet. Les nøye hvert utsagn og i det tomme området på venstre side kan du sette en «X» ved siden av svaret som best samsvarer med hvordan du har hatt det den siste uken. Ikke tenk for mye på hvert utsagn. Din første reaksjon vil alltid være den beste.»

10 Skalaen inkluderer 14 utsagn inndelt i 2 underskalaer: «angst» (oddetallspørsmål – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) og «depresjon» (partallspørsmål – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Hvert utsagn har 4 mulige svar som gjengir graden av følelse eller emosjon og gradvis karakteriserer alvorlighetsgraden av symptomet fra 0 (fravær) til 3 (maksimum).

15 Ved vurdering av resultatene vurderes den generelle indikatoren for hvert spørsmål, delt på 3 verdinivåer: 0-7); indikerer «normal» (fravær av reliably? uttrykte symptomer på angst og depresjon; 8-10 indikerer «subklinisk angst/depresjon»; og 11 og høyere indikerer «klinisk angst/depresjon».

20

Tabell 8

1	Jeg er spent, jeg er ikke meg selv --- alltid --- ofte --- fra tid til annen, av og til --- aldri	3 2 1 0
2	Det som ga meg en stor tilfredsstillende før, gir meg fortsatt den samme følelsen --- absolutt --- antakelig --- kun i liten grad --- ikke i det hele tatt	0 1 2 3
3	Jeg er redd og føler at noe fælt kan komme til å skje --- absolutt, og frykten er veldig sterk --- ja, det er slik, men frykten er ikke veldig sterk --- av og til, men det uroer meg ikke --- opplever ikke dette over hodet	3 2 1 0
4	Jeg har evnen til å le og se noe artig i en og annen hendelse --- absolutt --- antakelig	0 1

	--- kun i liten grad	2
	--- ikke i det hele tatt	3
5	Foruroligende tanker surrer rundt i hodet mitt	
	--- hele tiden	3
	--- mesteparten av tiden	2
	--- fra tid til annen	1
	--- kun av og til	0
6	Jeg er i godt humør	
	--- ikke i det hele tatt	3
	--- meget sjelden	2
	--- av og til	1
	--- omtrent alltid	0
7	Det er lett for meg å sitte ned og slappe av	
	--- absolutt	0
	--- antakelig	1
	--- kun sjelden	2
	--- ikke i det hele tatt	3
8	Det virker som om jeg har begynt å gjøre alt sakte	
	--- nesten alltid	3
	--- ofte	2
	--- av og til	1
	--- ikke i det hele tatt	0
9	Jeg opplever indre spenning eller skjelving	
	--- ikke i det hele tatt	0
	--- av og til	1
	--- ofte	2
	--- meget ofte	3
10	Jeg bryr meg ikke om mitt utseende	
	--- det stemmer	3
	--- jeg bruker ikke så mye tid på det som jeg burde	2
	--- kanskje ikke, jeg har begynt å bry meg mindre om det	1
	--- jeg tar vare på meg selv i samme grad som tidligere	0
11	Jeg er rastløs, som om jeg konstant må bevege meg	
	--- det stemmer	3
	--- antakelig	2
	--- kun i liten grad	1
	--- jeg opplever ikke dette i det hele tatt	0
12	Jeg føler at mine anliggender (gjøremål, interesser) kan gi meg en grad av tilfredsstillelse	

	--- jeg føler det samme som før	0
	--- ja, men ikke i samme grad som tidligere	1
	--- signifikant mindre enn vanlig	2
	--- jeg føler ikke dette i det hele tatt	3
1	Jeg får plutselige panikkfølelser	
3	--- meget ofte	3
	--- ganske ofte	2
	--- ikke så ofte	1
	--- hender ikke i det hele tatt	0
1	Jeg kan føle tilfredsstillelse ved å lese en god bok, høre på radio eller se på et tv-program	
4	--- ofte	0
	--- av og til	1
	--- sjelden	2
	--- meget sjelden	3

Zigmond, A. S., Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67. - s. 361-370, innført heri med referanse.

EKSEMPEL 8. Komparativ, dobbelt-blind, placebo-kontrollert klinisk studie for å evaluere kombinasjonen av ultra-lav dose av antistoffer mot S-100-protein og ultra-lave doser av antistoffer mot CB1-reseptor og ultra-lave doser av antistoffer mot CB1-reseptoren for behandling av moderat nikotinavhengighet og fedme.

300 mg tabletter mettet med vann-alkoholoppløsninger (6 mg/tab.) med ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot hjerne-spesifikt protein S-100 (ULD anti-S100) og mot cannabinoid reseptortype 1 (ULD anti-CB1), hver oppnådd ved hyperfortynning av den initielle matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale, homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200) ble anvendt i studien (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1). 300 mg tabletter mettet med en vann-alkoholoppløsning (6 mg/tab.) med ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot cannabinoidreseptortype 1 (ULD anti-CB1) oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30 og C200) ble også anvendt i studien.

59 pasienter som hadde ønske om å slutte å røyke ble innført i en komparativ, dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie for evaluering av effekten av ULD anti-S100 + ULD anti-CB1-kombinasjonen og anti-CB1 ved behandling av nikotinavhengighet. 22 pasienter ble inkludert i gruppen med aktivt preparat og fikk ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, 1 tablett, 3 ganger daglig. 17 pasienter ble inkludert i sammenlikningspreparatgruppen og fikk ULD anti-Cb1, 1 tablett, 3 ganger daglig. 20 pasienter ble

inkludert i placebogruppen og fikk 1 tablett, 3 ganger daglig (en tablett av granulert laktose og eksipienter uten noen aktive bestanddeler). Behandlingen varte i 12 uker. Alle tre pasientgruppene var sammenliknbare i de innledningsvise demografiske, antropometriske og kliniske laboratorieindikatorer. Alle pasientene hadde nikotin-
 5 avhengighet av mindre grad ifølge Fagerströms test (mindre enn 4 punkter), hadde ikke røykt på mindre enn ett år og hadde grad en (1) fedme (kroppsmasseindeks [BMI] = $30,0\text{--}34,9\text{ kg/m}^2$). Alle pasientene i studien fullførte behandlingen innen perioden krevet av studieprotokollen, ingen pasienter avsluttet tidlig.

Analysen av dataene viste at antallet pasienter som sluttet å røyke økte blant
 10 pasientene som mottok ULD anti-S100+ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1 (tabell 9). I gruppen med ULD anti-S100+ULD var antallet pasienter som sluttet å røyke i løpet av 4 uker med behandling 23 %, i løpet av 8 uker, 36 %, og ved slutten av de 12 ukene nådde det 41 %. I ULD anti-CB1-gruppen var de tilsvarende indikasjonene henholdsvis 12 %, 24 % og 29 % (versus 5 %, 5 % og 10 % i placebogruppen). Differansen i
 15 behandlingseffektivitet i overensstemmelse med hovedeffektivitetsparameteret sammenliknet med placebobehandling var 31 % (for ULD anti-S100+ULD-gruppen) og 19 % (for ULD anti-CB1-gruppen), og dette var statistisk signifikant.

Evalueringen av effekten av ULD anti-S100+ULD anti-CB1 viste tydelig reduksjon i nikotinavhengighet, både for gruppen som helhet og for undergruppen av
 20 pasienter som ikke kunne slutte å røyke. Den innledningsvise gjennomsnittlige totale scoren på Fagerströms test var $2,67 \pm 0,14$. I løpet av 12 uker med behandling ble den redusert til $1,33 \pm 0,14$; videre var reduksjonen statistisk signifikant, ikke bare i sammenlikning med de innledningsvise indikatorer, men også i sammenlikning med placebogruppen. Pasienter som mottok ULD-anti-CB1 og som ikke sluttet å røyke viste
 25 også positiv dynamikk med hensyn til utslag av deres nikotinavhengighet, som ved slutten av 3 måneder med behandling var signifikant lavere sammenliknet med de innledningsvise nivåene og med placebo.

Analysen av data ved Humør og fysiske symptomer skalatest (MPSS) viste at nikotinavslutningssymptomer gradvis minket blant pasientene som sluttet å røyke, man
 30 nådde minimumsverdier 12 uker etter start av behandlingen for både ULD anti-S100+ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1 (tabell 9). Den laveste totalscoren ble registrert i ULD anti-S100+ULD anti-CB1-gruppen, som viste at administreringen av ULD anti-S100+ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1-kombinasjonen gjorde det mulig å greie å slutte å røyke lettere og mindre plagsomt, inkludert sammenlikning med ULD anti-CB1
 35 alene.

Tabell 9

Dynamikk ved grunnindikasjoner avhengig av form for behandling

Periode	ULD anti-S100+ULD anti-CB1 (M±SE)	ULD anti-CB1 (M±SE)	Placebo (M±SE)
	Fagerströms test, punkter (n – antall røykere)		
Innledningsvis	2,64±0,10 (n=22)	2,65±0,12 (n=17)	2,65±0,11 (n=20)
Innledningsvis	2,67±0,14 (n=12)	2,58±0,14 (n=12)	2,66±0,11 (n=18)
12 uker	1,33±0,14* # (n=12)	1,25±0,13* (n=12)	2,39±0,26 (n=18)
	Andel pasienter som sluttet å røyke, %		
4 uker	23 % (n=5)	12 % (n=2)	5 % (n=1)
8 uker	36 % (n=8)	24 % (n=4)	5 % (n=1)
12 uker	41 % (n=10)	29 % (n=5)	10 % (n=2)
	Symptomskala (MPSS) kansellert, punkter (n – antall som sluttet å røyke)		
4 uker	33,4±1,25 (n=5)	33,00±2,00 (n=2)	36 (n=1)
8 uker	28,12±1,02 (n=8)	25,50±2,22 (n=4)	34 (n=1)
12 uker	14,85± 2,41* ** (n=10)	20,80±1,62* (n=5)	32,50±0,50 (n=2)
	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), punkter (n – antall pasienter undersøkt)		
Innledningsvis	11,73±0,36 (n=22)	11,41±0,50 (n=17)	11,4±0,44 (n=20)
4 uker	10,32±0,32 (n=22)	10,47±0,30 (n=17)	11,95±0,45 (n=20)
8 uker	8,59±0,33 (n=22)	9,88±0,32 (n=17)	12,55±0,35 (n=20)
12 uker	7,68± 0,46* # (n=22)	9,41±0,35 (n=17)	12,05±0,18 (n=20)

Note: * statistisk signifikans med differanser med placebogruppen, p<0,05;

** statistisk signifikans med differanser mellom ULD anti-S100+ULD anti-CB1- og ULD anti-CB1-grupper, p<0,05;

statistisk signifikans med differansene med innledningsvis verdier

Alle pasientgruppene inkludert i studien hadde pasienter med første grad av fedme. Kroppsmasseindeks (BMI) ble målt for pasienter i alle grupper i studien med regelmessige intervaller. Resultatene av studien er presentert i tabell 10.

Tabell 10

Gjennomsnittlige forandringer mellom innledningsvis og løpende vekt (i kg) ved hvert besøk

Periode	ULD anti-S100+ULD anti-CB1 (n=22; M±SE)	ULD anti-CB1 (n=17; M±SE)	Placebo (n=20; M±SE)
0	0±0,0	0±0,0	0±0,0

Periode	ULD anti-S100+ULD anti-CB1 (n=22; M±SE)	ULD anti-CB1 (n=17; M±SE)	Placebo (n=20; M±SE)
2 uker	-1,2±0,5	-0,9±0,3	-0,4±0,2
4 uker	-1,7±0,4	-1,5±0,5	-0,5±0,4
6 uker	-2,5±0,4	-2,2±0,6	-1,3±0,4
8 uker	-3,1±0,7*	-2,8±0,7*	-1,3±0,4
10 uker	-3,8±0,6*	-3,4±0,8*	-1,8±0,5*
12 uker	-4,2±0,9*	-3,8±1,0*	-1,8±0,6*

Note: For evaluering av statistisk signifikans av forandringen ble Students dobbeltsidede kriterium i Dunnett-modifikasjonen anvendt for å gjøre sammenlikninger av vekt ved kontrollbesøket (besøk 0) for alle etterfølgende besøk.

5 Signifikante differanser ($p < 0,05$) er angitt med stjerner.

Som et resultat av 12 ukers forløpet med behandling ble kroppsmassen i begge testgruppene signifikant redusert sammenliknet med placeboet. I løpet av 3 måneder med behandling reduserte omtrent halvparten av pasientene (52 % og 47 %) i de to testgruppene sin kroppsvekt med 5 % eller mer sammenliknet med den innledningsvise tilstanden (ved sammenlikning med 15 % av pasientene i placebogruppen, med $p < 0,05$) (figur 3).

15 Evaluering av sikkerheten ved behandlingen utført på grunnlag av registrering av skadelige hendelser i perioden med behandling og oppfølgingsstudiet av laboratorieindikatorer viste god toleranse for både ULD anti-S100+ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1. Sikkerhetsanalysen inkluderte dataene fra alle pasientene som deltok i studien (n=59). Ingen negative effekter av behandlingen på sentralnervesystemet viste seg, indikatorer for psykiatriske konsekvenser var fraværende. Konklusjonen ble bekreftet av måling av indikatorer ved anvendelse av Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (tabell 9). ULD anti-S100+ULD anti-CB1 viste en positiv effekt på symptomer av angst og depresjon, som var signifikant redusert ved slutten av behandlingen sammenliknet med både innledningsvise verdier og placebo. Skadelige hendelser var fraværende. Laboratorieindikatorerne, deriblant generelle og biokjemiske analyser av blodet og klinisk analyse av urin viste ingen signifikante avvik fra normale verdier.

25 Studien viste således effekten og sikkerheten til ULD anti-S100+ULD anti-CB1-kombinasjonen og ULD anti-CB1 ved behandling av nikotinavhengighet. Effektene av behandlingene viste seg i form av den høye prosentandelen av pasienter som sluttet å røyke, reduksjonen i avslutning av symptomer i løpet av behandlingen og reduksjonen av nikotinavhengighet for de pasientene som ikke sluttet å røyke. Alle de observerte effektene var statistisk signifikante sammenliknet med placebogruppen.

Effekten til ULD anti-S100+ULD anti-CB1-kombinasjonen overskred effekten til ULD anti-CB1 alene. Sikkerhetsprofilen var utmerket for både ULD anti-S100+ULD anti-CB1-kombinasjonen og ULF anti-CB1. Både ULD anti-S100+ULD anti-CB1-kombinasjonen og ULD anti-CB1 førte ikke til tilstedeværelsen av kliniske utslag av angst og/eller depresjon. Det ble også vist en reduksjon i kroppsmasse til pasienter med grad 1 av fedme.

EKSEMPEL 9. Komparativ, dobbelt-blind, placebo-kontrollert klinisk studie for å evaluere kombinasjonen av ultra-lav dose av antistoffer mot S-100-protein og ultra-lave doser av antistoffer mot CB1-reseptor og ultra-lave doser av antistoffer mot CB1-reseptor for behandling av tung nikotinavhengighet.

300 mg tabletter mettet med vann-alkoholoppløsninger (6 mg/tab.) med ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot hjerne-spesifikt protein S-100 (ULD anti-S100) og mot cannabinoidreseptor type 1 (ULD anti-CB1), hver oppnådd ved hyperfortynning av den initielle matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) ble anvendt i studien (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1). 300 mg tabletter mettet med en vann-alkohol-oppløsning (6 mg/tab.) av ultra-lave doser av polyklonale kaninantistoffer mot cannabinoidreseptortype 1 (ULD anti-CB1) oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvise matriksløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) ble også anvendt i studien.

For å evaluere effekten av ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 ved behandling av sterk nikotinavhengighet ble en komparativ, placebo-kontrollert dobbelt-blindstudie utført med deltakelsen av 61 pasienter som ble randomisert i tre grupper som følger: 18 pasienter i den første gruppen (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, 1 tablett, 4 ganger daglig), 22 pasienter i den andre gruppen (ULD anti-CB1, 1 tablett, 4 ganger daglig) og 21 pasienter i placebogruppen (1 tablett, 4 ganger daglig) (en tablett av granulert laktose og eksipienter uten aktive bestanddeler). Behandlingen varte i 12 uker. Pasienter i de tre gruppene var sammenliknbare med hensyn til innledningsvise indikatorer, deriblant demografiske, fysiske og laboratoriemessige. Ifølge de primære resultatene av Fagerströms test hadde alle deltakerne sterk nikotinavhengighet (≥ 7 punkter) og hadde røykt i mer enn tre år. I løpet av månedlige forsøk ble pasientene målt og fikk fysiske og laboratoriemessige undersøkelser og tester (Fagerströms test, Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]). Hos pasienter som hadde sluttet å røyke ble avslutning av symptomer målt (Mood and Physical Symptoms Scale [MPSS]). Alle pasientene fullførte behandling i periodene etablert i studieprotokollen, ingen pasienter avsluttet tidlig.

Resultatene av studien er presentert i tabell 11:

Tabell 11. Dynamikk ved grunnindikatorer avhengig av form for behandling 11.

Periode	ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 (M±SE)	ULD anti-CB1 (M±SE)	Placebo (M±SE)
Fagerströms test, punkter (n – antall røykere)			
Innledningsvis	8,78±0,26 (n=18)	8,55±0,26 (n=22)	8,52±0,24 (n=21)
Innledningsvis	8,92±0,34 (n=12)	8,47±0,24 (n=17)	8,47±0,25 (n=20)
12 uker	4,50±0,26* ** # (n=12)	6,11±0,26* (n=17)	8,73±0,23 (n=19)
Andel pasienter som sluttet å røyke, %			
4 uker	11 % (n=2)	9 % (n=2)	5 % (n=1)
8 uker	22 % (n=4)	14 % (n=3)	5 % (n=1)
12 uker	30 % (n=6)	23 % (n=5)	10 % (n=2)
Avslutning av symptomer skala (MPSS), punkter (n – antall som sluttet å røyke)			
4 uker	54,33±1,2 (n=2)	54,50±0,50 (n=2)	54 (n=1)
8 uker	46,75±1,89 (n=4)	47,33±0,67 (n=3)	50 (n=1)
12 uker	38,67± 0,88* ** (n=6)	45,22±1,11* (n=5)	53,00±1,00 (n=2)
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), punkter (n – antall pasienter undersøkt)			
Innledningsvis	12,61±0,36 (n=18)	12,50±0,29 (n=22)	11,81±0,38 (n=21)
4 uker	11,17±0,31 (n=18)	11,95±0,25 (n=22)	13,05±0,47 (n=21)
8 uker	9,56±0,30 (n=18)	10,86±0,22 (n=22)	13,24±0,39 (n=21)
12 uker	7,72± 0,32* # (n=18)	9,50±0,19 (n=22)	12,67±0,23 (n=21)

Note: * differanser med placebogruppen er statistisk signifikant med $p<0,05$;

** differanser mellom ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1-gruppene er statistisk signifikant med $p<0,05$;

differanser med de innledningsvise parameterne er statistisk signifikante med $p<0,05$.

I ULD anti-S100 + ULD anti-CB1-gruppen var andelen pasienter som sluttet å røyke i løpet av 4 uker med behandling 11 %, i løpet av 8 uker, 22 %, og ved slutten av den 12. uken, nådde den 30 %. I ULD anti-CB1-gruppen var de tilsvarende indikatorene 9 %, 14 % og 23 % (versus henholdsvis 5 %, 5 % og 10 % i placebo-gruppen).

Utslag av nikotinavhengighet ble vesentlig redusert etter administrering av ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, både for gruppen som helhet og for subgruppen av pasienter som ikke klarte å slutte å røyke (se tabell 11). Deres innledningsvise gjennomsnittlige totale punkter på Fagerströms test var 8,92±0,34, som i løpet av 12 uker med behandling ble redusert til omtrent halvparten, til 4,50±0,26. Reduksjonen var videre statistisk signifikant, ikke bare i sammenlikning med de innledningsvise

verdiene, men også i sammenlikning med ULD anti-CB1-gruppen og placebo. Etter administrering av ULD anti-S100 + ULD anti-CB1-kombinasjonen viste pasientene også statistisk signifikant reduksjon i avslutning av symptomer sammenliknet med både ULD anti-CB1 (med $p < 0,05$) og placebo ($p < 0,005$) basert på data fra MPSS-skalaen, som nådde maksimale verdier 12 uker etter oppstart av behandlingen.

Sikkerhetsevalueringen ble også utført. Sikkerhetsanalysen inkluderte data fra alle pasienter som deltok i studien ($n=61$), og den var utført på grunnlag av registrering av skadelige hendelser og oppfølgingsstudie av laboratorieindikasjoner. Resultatene av studien viste ikke noen god toleranse for ULD anti-S100 + ULD anti-CB1-

kombinasjonen og ULD anti-CB1 alene, men også mangel på noen skadelige hendelser forbundet med inntaket av medisiner. Ingen negativ effekt av behandlingen på sentralnervesystemet ble registrert, indikatorene på psykiatriske konsekvenser var fraværende. Denne konklusjonen ble bekreftet ved overvåking av indikatorene ved anvendelse av Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (tabell 11). ULD anti-S100+ULD anti-CB1 viste en positiv effekt på symptomer av angst og depresjon, som var signifikant redusert mot slutten av behandlingen sammenliknet med både innledningsvis verdier og placebo. Skadelige hendelser var fraværende. Laboratorieindikatorene, deriblant generelle og biokjemiske analyser av blodet og kliniske analyser av urin viste ingen signifikante avvik fra normale verdier.

Resultatene av studien viste således effekten og sikkerheten ved ULD anti-S100+ULD anti-CB1 ved behandling av sterk nikotinavhengighet. I løpet av de 12 ukene med behandling hadde nesten en tredjedel av røykerne mulighet til å frigjøre seg fra deres avhengighet av nikotin. Som vist i tabell 11 overskred effekten av ULD anti-S100+ULD anti-CB1 effekten av placebo på en statistisk signifikant måte. ULD anti-S100+ULD anti-CB1 forbedret generelt pasientenes evne til lettere og smertefritt holde ut opphør av røyking. Blant pasientene som ikke kunne slutte å røyke i løpet av observasjonen minket utslag av nikotinavhengighet etter administrering av ULD anti-S100+ULD anti-CB1 sammenliknet med både ULD anti-CB1 og placebo.

Både ULD anti-S100+ULD anti-CB1 og ULD anti-CB1 ble karakterisert ved utmerket sikkerhetsprofil og fravær av skadelige effekter på sentralnervesystemet.

EKSEMPEL 10.

Effektene av i) kombinasjonen av ultra-lave doser av polyklonale kanin-antistoffer mot hjerne-spesifikt protein S-100 (ULD anti-S100) og ultra-lave doser av antistoffer mot cannabinoidreseptor type 1 (ULD anti-CB1), hver oppnådd ved hyperfortynning av den innledningsvis matriksoppløsningen 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} ganger (blanding av centesimale homøopatiske fortynninger C12, C30, C200) (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1), ii) ULD anti-CB1 alene og iii) ULD anti-S100 alene, på motorisk aktivitet hos mus ble studert for å evaluere anti-nikotinegenskapene til disse.

40 hvite outbred? hannmus (22-25 g, 1,5 mo.) ble anvendt. 10 mus var uberørt. Resten av musene fikk administrert nikotin subkutan i løpet av 4 dager med en dose på 0,3 mg/kg, nikotinadministrering forløp (1 time før) ved intragastrisk administrering av enten destillert vann (kontroll, 0,4 ml/mus) eller ULD anti-S100 (0,4 ml/mus) eller
 5 ULD anti-CB1 (0,4 ml/mus) eller ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 (0,4 ml/mus). 30 minutter etter siste administrering av nikotin ble en «open field» test utført. Dyrene ble plassert i senteret av en TruScan foto-sensorisk installasjon (Coulbourn, USA), der den vertikale og horisontale lokomotoraktiviteten til dyrene automatisk ble registrert i løpet av to (2) minutter. «open field»-modellen gjør det mulig å evaluere effekten av
 10 forbindelsene på lokomotoraktiviteten til dyrene (Gershenfield H.K., Neumann P.E., Mathis C., Crawley J.N., Li X., Paul S.M. Mapping quantitative Trait Loci for Open-Field Behavior in Mice. Behavioral Genetics. - 1997. - Vol. 27. – nr. 3. – s. 201-209, som er innført heri med referanse i sin helhet og for det ønskede formålet). Installeringsparameterne: størrelse: 270x270x360 mm, inndelt i 64 kvadrater, 2,5 x 2,5, med 25 mm
 15 åpninger plassert på plattformgulvet, belysning med en 150 watts lampe.

Nikotin er et alkaloid funnet i planter i Solanaceae-familien, fortrinnsvis i tobakk og har psykotropisk aktivitet. Effekten av nikotin er antatt å være indirekte gjennom perifere og sentrale N-kolinreseptorer. Avhengig av dosen kan innføring av dette alkaloidet i kroppen forårsake utvikling av angst-depresjonssymptomer, eufori,
 20 opphisselse eller vice versa, ro. Videre fører forlenget applisering av nikotin til avhengighet. Preparater anvendt for å gjøre det lettere å slutte å røyke, blant annet målsetning om å eliminere patologiske forandringer i det psykoemosjonelle området, som fremmer frigjøringen av pasienter fra patologisk legning mot tobakk.

I den foreliggende studien førte administreringen av nikotinet til en økning i
 25 motoraktiviteten til mus: aktivitetstid økte med 8,2 % ($p < 0,05$), distanse tilbakelagt med 5,1 %, mengde åpninger undersøkt med 78,2 % ($p < 0,05$), studiereaksjonstid med 76,9 %, mens immobilitetstid motsatt ble redusert med 13,5 % ($p < 0,05$) sammenliknet med de intakte dyrene.

ULD anti-S100 alene hadde ikke en signifikant effekt med referanse til
 30 kontrollen med hensyn til spesifikke parametere undersøkt. ULD anti-CB1 reduserte aktivitetstiden og tilbakelagt distanse til musene i testgruppen til nivået hos intakte mus. Imidlertid hadde ikke ULD anti-CB1 noen effekt på immobilitetsperiode, mengde åpninger og reaksjonsperiode. Samtidig reduserte den kombinerte administreringen av ULD anti-CB1 og ULD anti-S100-aktivitetstiden, tilsvarende, økte immobilitetstiden
 35 til nivået hos intakte dyr, reduserte betydelig tilbakelagt distanse (med 29,2 % sammenliknet med kontrollen og med 25,5 % sammenliknet med de intakte dyrene) og noe reduserte aktiviteten noe (mengde åpninger falt med 15,3 %, reaksjonstiden falt med 17,4 %).

Administrasjonen av ULD anti-CB1 og kombinert administrering av ULD anti-CB1 og ULD anti-S100 bidrar til elimineringen av forandringer i oppførsel hos dyr forårsaket av administrasjonen av nikotin. Anvendelsen av en ULD anti-CB1+ULD anti-S100-kombinasjon var mer effektiv sammenliknet med administrasjonen av ULD anti-CB1 alene.

Tabell 12. Effekt av preparater på motoraktiviteten hos mus (open field test), $M \pm m$

	Aktivitets- tid, sek	Distanse med bevegelse, cm	Immobil- tetstid, sek	Mengde åpninger undersøkt	Reaksjons- studietid
Intakt	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
Kontroll	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#
ULD anti-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#
ULD anti-CB1	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*#
ULD anti-CB1+ULD anti-S100	74,5 $\pm$ 2,8	393,1 $\pm$ 28	45,5 $\pm$ 2,9	8,3 $\pm$ 1,5	3,8 $\pm$ 0,7

differanser fra de intakte er statistisk signifikant: *- med $p < 0,05$; ** - med $p < 0,01$

differanse fra kontrollen er statistisk signifikant: # - med $p < 0,05$; ## - med $p < 0,01$

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning, **karakterisert ved at** den omfatter en aktivert-potensert form av et antistoff mot human cannabinoidreseptor.
2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den humane cannabinoidreseptoren er cannabinoidreseptor 1 (CB1).
3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, **karakterisert ved at** den aktivert-potenserte formen av et antistoff er mot hele cannabinoid-reseptor 1.
4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 3, **karakterisert ved at** hele humane cannabinoidreseptor 1 består av sekvensen tilveiebrakt i SEQ ID NR.: 1.
5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, **karakterisert ved at** den aktiverte-potenserte formen av et antistoff er mot et polypeptidfragment av human cannabinoidreseptor 1.
6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 5, **karakterisert ved at** polypeptidfragmentet av human cannabinoidreseptor 1 er utvalgt fra gruppen bestående av sekvensene tilveiebrakt i SEQ ID NR.: 3-16.
7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den aktiverte-potenserte formen av et antistoff er i form av en blanding på C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger.
8. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den aktiverte-potenserte formen av et antistoff er i form av en blanding av C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger impregnert i en fast bærer.
9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den aktiverte-potenserte formen av antistoffet mot human cannabinoid-reseptor er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff.
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 9, **karakterisert ved at** den aktiverte-potenserte formen av et antistoff mot en human cannabinoid-reseptor er et polyklonalt antistoff.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, **karakterisert ved at** antistoffet mot human cannabinoidreseptor er fremstilt ved suksessive, centesimale fortyninger koblet med risting av hver fortykning.

5 12. Fremgangsmåte for behandling av fedme og relaterte metabolske lidelser, hvor fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 2.

10 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvor det farmasøytiske preparatet administreres til en pasient i form av én eller to enhetsdoseformer fra én gang daglig til fire ganger daglig.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor doseformen(ene) administreres to ganger daglig.

15 15. Fremgangsmåte for forandring av antropometriske parametere hos et pattedyr som er forventet å ha nytte av slik forandring, der fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 2.

20 16. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor det antropometriske parameteret er midjeomkrets.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor det antropometriske parameteret er midje-høydeforhold.

25 18. Fremgangsmåte ifølge krav 15, hvor det antropometriske parameteret er midje-til-hofteforhold.

30 19. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor midjeomkretsen reduseres med minst 1 %.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor midjeomkretsen reduseres med minst 2 %.

35 21. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor midjeomkretsen reduseres med minst 3 %.

22. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor midjeomfanget reduseres med minst 1 cm.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 16, hvor midjeomfanget reduseres med minst 3 cm.
24. Fremgangsmåte for reduksjon av kroppsmasse hos et pattedyr, der
5 fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 2.
25. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor kroppsmassen reduseres med minst 5 %.
- 10 26. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor kroppsmassen reduseres med minst 10 %.
27. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor kroppsmassen reduseres med minst 15 %.
- 15 28. Fremgangsmåte ifølge krav 24, hvor kroppsmassen reduseres med minst 5 %.
29. Fremgangsmåte for reduksjon av kroppsmassevekst hos et pattedyr,
20 **karakterisert ved at** fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1 eller 2.
30. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor kroppsmassen reduseres med minst 10 %.
- 25 31. Fremgangsmåte ifølge krav 29, hvor kroppsmassen reduseres med minst 30 %.
32. Fremgangsmåte for å fremme en reduksjon av næringsinntak hos et pattedyr som forventes å dra fordel av slik reduksjon, **karakterisert ved at** fremgangsmåten
30 omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 1.
33. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved at** det videre omfatter aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein.
- 35 34. Farmasøytisk preparat ifølge krav 33, **karakterisert ved at** antistoffet mot S-100-proteinet er et antistoff mot hele S-100-proteinet.
35. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 34, hvor hele S-100-proteinet består av sekvensen tilveiebrakt i SEQ ID NR.: 17.

36. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 33, **karakterisert ved at** antistoffet mot S-100-proteinet er i form av en blanding på C12-, C30- og C200-homøopatiske fortynninger impregnert inn i den faste bæreren.

5 37. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 33, **karakterisert ved at** antistoffet mot S-100-proteinet er et monoklonalt, polyklonalt eller naturlig antistoff.

38. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 37, **karakterisert ved at** antistoffet mot S-100-proteinet er et polyklonalt antistoff.

10

39. Farmasøytisk preparat ifølge krav 36, hvor antistoffet mot S-100-proteinet fremstilles ved etterfølgende centesimale fortynninger koblet med risting av enhver fortynning.

15 40. Fremgangsmåte for behandling av en pasient som lider av avhengighet av en forbindelse som påvirker psyken, kjennetegnet ved at fremgangsmåten omfatter administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 33.

20 41. Fremgangsmåte ifølge krav 40, hvor forbindelsen som påvirker psyken er nikotin.

42. Fremgangsmåte ifølge krav 41, hvor administreringen av kombinasjonen fører til en statistisk signifikant forbedring i evnen til å tolerere å slutte å røyke målt ved analysedataene i MPSS-testen.

25

43. Fremgangsmåte ifølge krav 41, hvor administreringen av kombinasjonen fører til en statistisk signifikant reduksjon i røyking hos pasienter med moderat nikotinavhengighet som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighetstest.

30 44. Fremgangsmåte ifølge krav 41, hvor administrasjonen av kombinasjonen fører til en statistisk signifikant reduksjon i røyking hos pasienter med sterk nikotinavhengighet som målt ved Fagerströms test for nikotinavhengighetstesten.

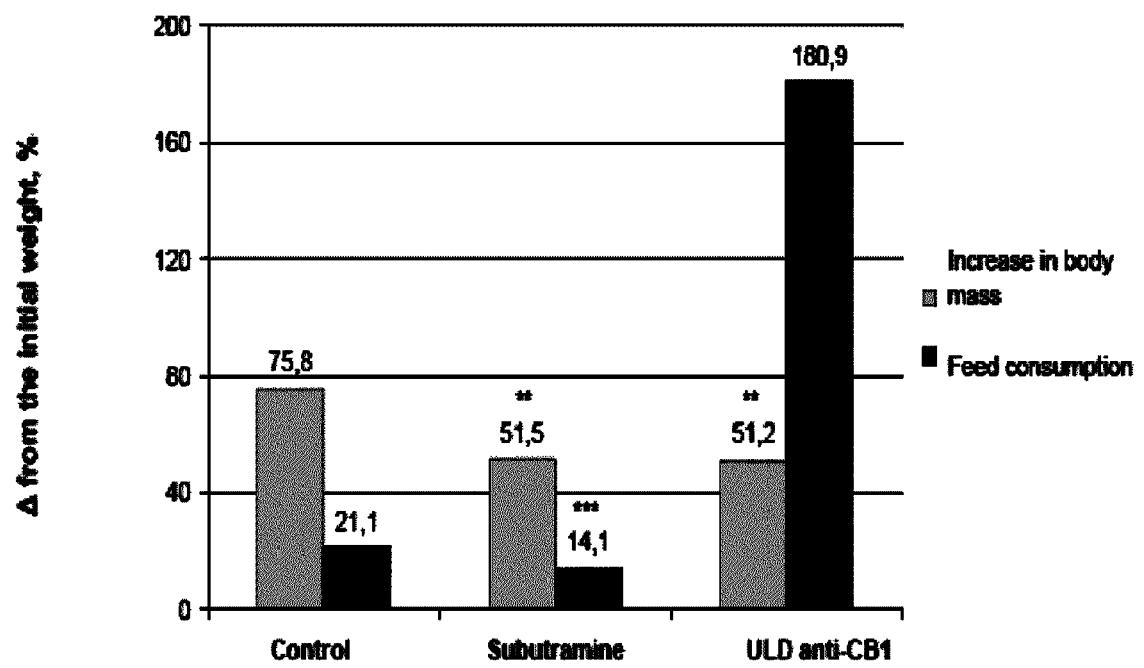
35 45. Fremgangsmåte for avhengighet av en forbindelse som påvirker psyken omfattende administrering av den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 33.

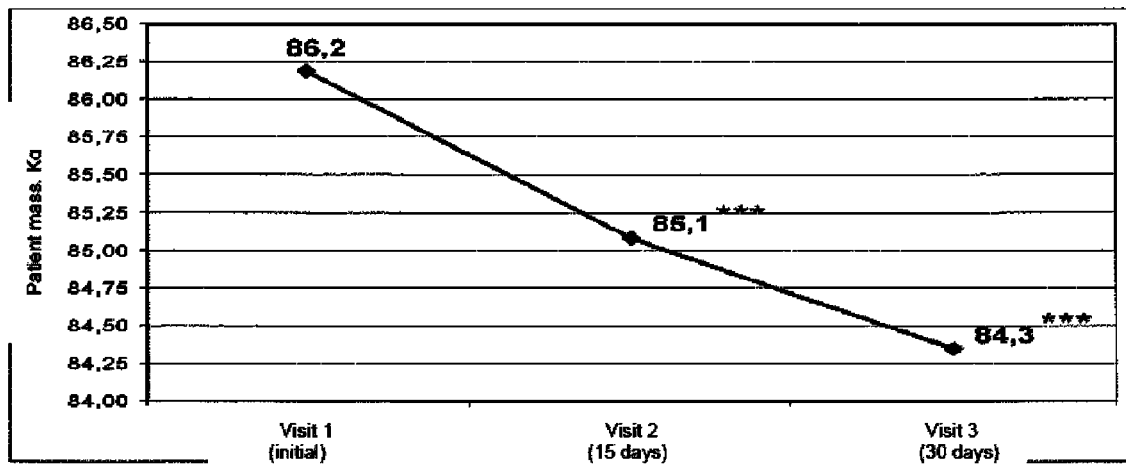
46. Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ved behandling av en pasient som lider av avhengighet av en forbindelse som påvirker psyken der preparatet er oppnådd ved å tilveiebringe a) en potensert oppløsning av et antistoff mot human cannabinoid

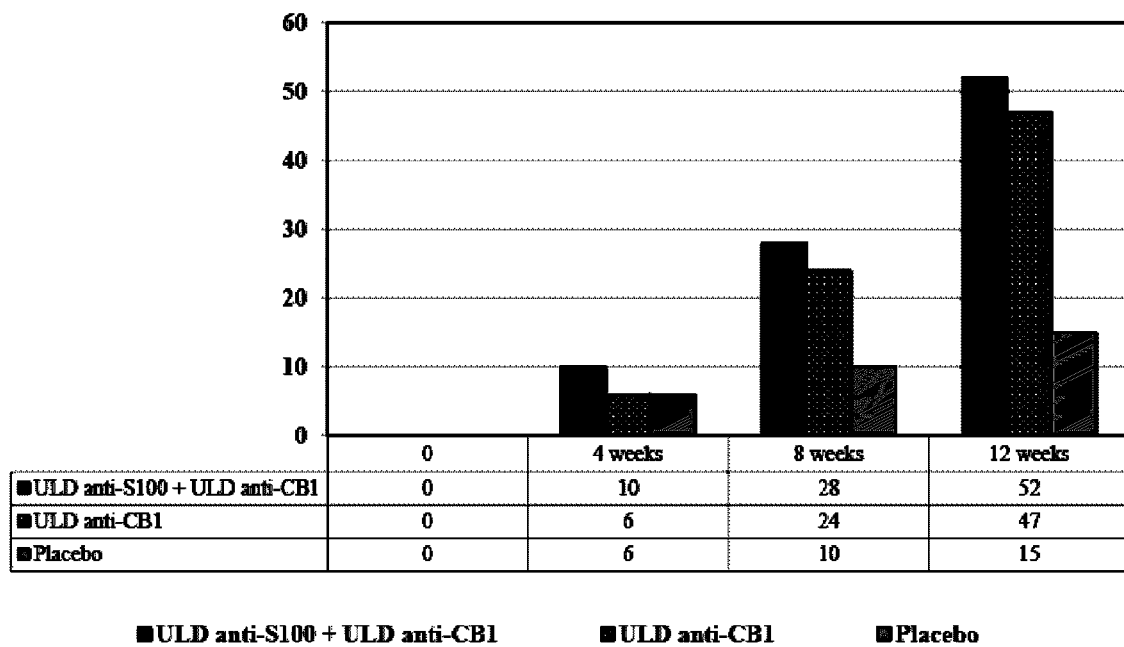
reseptor, og b) en potensert oppløsning av en aktivert-potensert form av et antistoff mot S-100-protein, hver fremstilt ved etterfølgende repetert fortykning og multippel vertikal risting av hver oppnådde oppløsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi og deretter enten kombinerer av de potenserte løsningene ved å riste disse eller,
5 alternativt, impregnering av en bæreremasse med den kombinerte oppløsningen eller med oppløsningene separat.

47. Farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling av fedme og relaterte metabolske lidelser, der preparatet har blitt oppnådd ved å tilveiebringe en potensert
10 oppløsning av et antistoff mot human cannabinoid reseptor, fremstilt ved etterfølgende repetert fortykning og multippel vertikal risting av hver oppnådde løsning i overensstemmelse med homøopatisk teknologi, og deretter eventuelt impregnering av bæreremassen med oppløsningen.

15 48. Fremgangsmåte ifølge krav 40, hvor avhengigheten av forbindelse som påvirker psyken er nikotin.







841-032-PCT SEQUENCE LISTING.txt
SEQUENCE LISTING

120> Pharmaceutical compositions and methods of treatment

<130> 841-032-PCT

<140> PCT/IB2011/002404

<141> 2011-07-15

<150> RU2010129289

<151> 2010-07-15

<150> RU2010130350

<151> 2010-07-21

<150> RU2011122407

<151> 2011-06-02

<160> 20

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..472

<223> /mol_type="protein"
/organism="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 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> SOURCE

<222> 1..360

<223> /mol_type="protein"

/organism="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 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 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 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> SOURCE
 <222> 1..19
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="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> SOURCE
 <222> 1..10
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="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> SOURCE

<222> 1..29

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE

<222> 1..45

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE
 <222> 1..12
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="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> SOURCE
 <222> 1..36
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="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> SOURCE

<222> 1..18

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..14

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..51

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..14

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..47

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..9

<223> /mol_type="protein"
/organism="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> SOURCE

<222> 1..32

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE

<222> 1..34

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE

<222> 1..92

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE

<222> 1..92

<223> /mol_type="protein"

/organism="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> SOURCE

<222> 1..94

<223> /mol_type="protein"

 /organism="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> SOURCE

<222> 1..94

<223> /mol_type="protein"

/organism="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