



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99813** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
A61K 35/48 (2006.01)
C12N 5/0735 (2010.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2008 11727	(72) Винахідник(и):	Шрофф Гіта (IN)
(22) Дата подання заявки:	06.03.2007	(73) Власник(и):	Шрофф Гіта,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2012		487 Hardevpuri, Gautam Nagar, New Delhi 110049, India (IN)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	582/DEL/2006, 1500/DEL/2006, 60/844,350	(74) Представник:	Дубинський Михайло Іллєч, реєстр. №70
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.03.2006, 26.06.2006, 14.09.2006	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 71388 A, 15.11.2004 UA 64826 C2, 15.03.2006 UA 59678 A, 15.09.2003 WANG W-H ET AL: "Human embryonic stem cell lines are contaminated: What should we do?" HUMAN REPRODUCTION 2005 UNITED KINGDOM, vol. 20, no. 11, 2005, pages 2987-2989
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.01.2009, Бюл.№ 2		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2012, Бюл.№ 19		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2007/002292, 06.03.2007		

(54) КОМПОЗИЦІЯ ЛЮДСЬКИХ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН АБО ЇХНІХ ПОХІДНИХ, СПОСОБИ ЗАСТОСУВАННЯ ТА СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка включає препарати людських ембріональних стовбурових (hES) клітин та їх похідних, та способів її одержання. Вказані стовбурові клітин є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інших ніж β hCG та прогестерон, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембраноасоційованого фактора Стіла, розчинного фактора Стіла та кондиціонованих середовищ.

UA 99813 C2

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Галузь винаходу

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають людські ембріональні стовбурові (hES) клітини або їхні похідні, вищезгадані стовбурові клітини є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактор росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ, для застосування для лікування наразі невиліковних, термінальних та медичних захворювань, станів або порушень. тобто, винахід стосується способів лікування клінічних порушень і термінальних або наразі невиліковних станів з застосуванням hES клітин через протокол трансплантації. Винахід також стосується нових способів одержання нових ліній стовбурових клітин, які є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактор росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ. Цей винахід також стосується виділення, культивування, підтримання, поширення, диференціації, зберігання та консервації таких стовбурових клітин.

Рівень техніки

Велика кількість людських медичних порушень, станів та хвороб нині або не піддаються лікуванню з застосуванням існуючих засобів медикаментозної терапії, хірургії та трансплантації, або вони є термінальними.

Стовбурові клітини мають здатність до ділення для утворення "дочірніх" клітин, які зберігають властивості стовбурової клітини, або до вироблення дочірніх клітин, які починають видозмінюватися до більш пристосованого типу клітин, або до вироблення однієї дочірньої клітини кожного типу. Таким чином, стовбурові клітини є ключовими для нормального росту та розвитку людини і, завдяки своїм природним характеристикам, також є потенційними джерелами нових клітин для регенерації хворої або пошкодженої тканини. Стовбурові клітини є присутніми на всіх стадіях розвитку і у багатьох (можливо, у більшості) тканин дорослих організмів. Стовбурові клітини з різних тканин і з різних стадій розвитку є різними за кількістю та типами клітин, які вони зазвичай утворюють. Головними класами стовбурових клітин згідно з цією класифікацією є ембріональні стовбурові клітини, соматичні стовбурові клітини та ембріональні зародкові клітини.

На найперших стадіях після запліднення (до стадії восьми клітин) усі клітини ембріона є тотипотентними (тобто, вони мають здатність розвиватись у будь-який тип клітини, необхідний для повного розвитку, включаючи позаембріональні тканини, такі, як плацента та пуповина). Приблизно через два-п'ять днів досягається стадія бластоцист. У межах цієї кулі з 50-100 клітин знаходиться маса внутрішніх клітин, які розвиваються у власне ембріон. Маса внутрішніх клітин включає приблизно чверть від усіх клітин на цій стадії розвитку та унікальний клас стовбурових клітин; ембріональні стовбурові клітини. Ембріональні стовбурові клітини мають властиву здатність або потенціал до диференціації до кожного з приблизно 200 типів клітин організму і описуються як плюрипотентні. Здатність hES клітин до сприяння розвитку всіх типів тканин до цього часу повністю не доведено, але вони можуть вирощуватися протягом тривалих періодів часу у культурі і збільшуватися у кількості без зміни їх клітинного генотипу або фенотипу, зберігаючи свій плюрипотентний стан за цих умов.

Після стадії бластоцист стовбурові клітини складають дедалі зменшувану частку клітин в ембріоні, плоді та дорослому організмі. Багато, якщо не більшість, тканин у плоді та дорослому організмі містять стовбурові клітини, які в їх звичному місці мають потенціал до диференціації до обмеженої кількості конкретних типів клітин з метою регенерації тканини, в якій вони зазвичай перебувають. Ці стовбурові клітини (соматичні стовбурові клітини) є мультипотентними і можуть мати більш обмежений потенціал, ніж ембріональні стовбурові клітини, в тому, що вони зазвичай утворюють деякі, але не всі з типів клітин у людському організмі. Головними джерелами соматичних стовбурових клітин є кістковий мозок та пуповинна кров плоду та дорослого організму.

Ембріональні стовбурові клітини являють собою чудову *in vitro* систему для дослідження явищ диференціації клітин, лікарського скринінгу і як первинне джерело спеціалізованих диференційованих клітин для майбутнього регенеративного терапевтичного застосування.

Ембріональні стовбурові клітини, будучи плюрипотентними, мають потенціал розвитку до утворення будь-якого типу диференційованих клітин. Таким чином, хвороба, яка є результатом недостатності або дерегуляції, генетичної або набутої, конкретних типів клітин, можуть піддаватися лікуванню шляхом трансплантації hES клітин або їхніх похідних через заміну

дефектних клітин та регенерацію ураженого органа або тканини, а також через стимулювання неактивної й відмираючої тканини.

Вказувалося, що трансплантація hES клітин або їхніх похідних у людський організм має потенціал як засіб від нерозв'язаних медичних проблем.

5 Існує поширена думка, що трансплантація hES клітин має створити революцію у лікуванні багатьох різних хвороб, станів та порушень, але на разі дослідження обмежуються доклінічними дослідженнями на мишах та приматах. Існують сумніви стосовно того, що результати, які спостерігаються у тваринних моделях, дійсно є репрезентативними для явищ, які мають траплятися після трансплантації таких клітин у людський організм. Крім того, без клінічного застосування концепції фармацевтичні композиції, протоколи, шляхи введення та дозування для введення стовбурових клітин залишаються невизначеними і невиконуваними. Крім того, хоча в клінічних умовах застосовували людські стовбурові клітини, які походять із джерел, відмінних від ембріонів або ксенотрансплантатів клітин, тканин та органів з інших видів, ці спроби значною мірою були невдалими або викликали шкідливі для здоров'я побічні ефекти.

15 Даний винахід забезпечує трансплантацію фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та/або їхні похідні в організм людей, які страждають від різних наразі невиліковних або термінальних станів, хвороб або порушень.

У Патенті США № 5,453,457 описується композиція, яка включає плюрипотентні клітини відмінного від миші ссавця, які походять від первісних зародкових клітин і включають основний фактор росту фібробластів, мембрано-асоційований статевий фактор, розчинний статевий фактор та інгібіторний фактор лейкемії.

У Патенті США № 6,800,480 заявляється композиція, яка включає недиференційовані hES клітини, які проліферують на позаклітинному матриксі.

У Патентній заявці США № 2003/0017587 описується *in vitro* поширення недиференційованих ембріональних стовбурових клітин, які отримують з недоношеного плоду або свіжих або заморожених бластоцист у стадії розщеплення з застосуванням культурального середовища, яке не потребує живильних клітин. Відразу після виділення ембріональні стовбурові клітини вводять культуральне середовище для клітин, доповнене факторами росту, ембріональною сироваткою великої рогатої худоби, фактором росту нейронів, інгібіторним фактором лейкемії, фактором росту фібробластів, мембрано-асоційованим статевим фактором, розчинним статевим фактором або кондиціонованими середовищами, які є небажаними, якщо враховувати можливі побічні ефекти після трансплантації в організм пацієнта. Крім того, у вищезгаданій патентній заявці нічого не сказано про протокол, який має застосовуватися для лікування генетичних або клінічних порушень, за винятком випадків, коли пацієнт потребує однієї дози кожного типу клітин.

У Патентній заявці США № 2004/0071665 пропонується терапевтичний спосіб, який передбачає застосування стовбурових клітин ссавця для лікування від кардіопатологій. У прикладі пропонуються ембріональні стовбурові клітини, диференційовані для утворення кардіоміогенного кластера, який культивують на живильних клітинах, а потім шляхом ін'єкції вводять у три місця серця миші, яка має інфаркт міокарда.

У Патентній заявці США № 2004/0107453 описується спосіб одержання, підтримання та диференціації стовбурових клітин дорослого організму та їх застосування у терапевтичному лікуванні.

У Патентній заявці США № 2005/0124003 описується спосіб одержання, підтримання та диференціації ембріональних стовбурових клітин та їх застосування у терапевтичному лікуванні.

Зокрема, оскільки це особливо стосується даного винаходу, трансплантація ембріональних стовбурових клітин у мишачих моделях пошкодження спинного мозку (SCI) чітко продемонструвала їх майбутній потенціал як першочергового засобу у лікуванні гострого SCI (McDonald et al., (1999) *Nature Med.* 5:1410; Kerr et al., (2003) *J. Neurosci.* 23:5131; Roy et al., (2004) *Nature Biotechnology*, 22:297; Hori et al., (2003) *Stem Cells*, 21:405; Harper, (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101:7123). Незважаючи на продемонстровану ефективність у тваринних моделях, через скептицизм стосовно проблеми відторгнення "трансплантат проти хазяїна", перспективи довічного введення імуносупресорів і утворення пухлин та тератом, досі не отримано дозволу на відновлення експериментальних випробувань доклінічної безпеки та ефективності на людях. Ще одна проблема, пов'язана з проектуванням клінічних досліджень, яка, зокрема, стосується даного винаходу, полягає в тому, що не існує визначених протоколів або режимів введення, немає досліджень щодо терапевтично ефективної дози або активної фармацевтичної композиції, або щодо того, які типи клітин або комбінації клітин слід застосовувати.

Таким чином, метою даного винаходу є розробка фармацевтичних композицій, які включають hES клітини та їх похідні, які є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого

5 сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ, суспендованих у біосумісному розчині, носії або матриксі, і, таким чином, є придатними до застосування для людини.

Ще однією метою даного винаходу є розробка протоколу для лікування наразі невиліковних або термінальних порушень.

10 Ще однією метою даного винаходу є розробка протоколу для лікування SCI (пошкодження спинного мозку).

Композиції згідно з даним винаходом є простими у приготуванні, безпечними, дешевими, ефективними, легко піддаються транспортуванню, є масштабованими, мають добрий термін зберігання і не створюють побічних ефектів, таких, як реакції антитіла з антигеном, аберантні

15 іннервації, канцерогенність, утворення тератом або відторгнення трансплантата хазяїном. Також даний винахід вимагає лише одного ембріона, а отже, не вимагається постійного постачання людських ембріонів. Також протокол лікування згідно з даним винаходом не вимагає застосування імуносупресорів і не залежить від типу HLA, не залежить від раси, статі або віку суб'єкта, який піддається лікуванню, для ефективного лікування хвороб, станів або порушень,

20 не викликає рецидивів і не вимагає попередньої підготовки з введення. Таким чином, лікування суб'єктів фармацевтичними композиціями згідно з практикою даного винаходу є можливим у будь-якій належним чином оснащений клініці у будь-якій частині світу.

Для трансплантації людських ембріональних стовбурових клітин людині з терапевтичними цілями важливим є, щоб такі клітини були вільними від забруднень, таких, як бактерії, віруси, пріони та віроїди. Запровадження робочих стандартів лабораторної практики, таких, як належні

25 норми виробництва та клінічної практики, знижує ризик таких забруднень до прийнятного рівня.

Однак ризик для пацієнта виникає через існуючі способи культивування клітин.

Основний ризик полягає в тому, що вводяться компоненти культурального середовища для клітин, які зберігаються у фармацевтичному продукті для введення людині, і вони являють

30 загрозу для пацієнта через непередбачувані побічні ефекти, які неможливо передбачити лише на основі досліджень "безпеки" через випробування на тваринах.

Таким чином, існує потреба в усуненні ризику.

Характеристики джерела культивування ембріональних стовбурових клітин для введення людині було визначено за таким принципом: воно має бути здатним до проліферації протягом

35 тривалого періоду часу без диференціації, зберігає каріотип, у якому всі з характеристик донора надійно підтримуються протягом культивування, зберігає потенціал до диференціації у похідні ендодерми, мезодерми та ектодерми протягом усього культивування, не диференціюється при культивуванні за відсутності екзогенних чинників, не викликає виникнення тератом, не є імуногенним, не утворює аберантних зв'язків та ектопічної тканини, має вплив на ушкоджену

40 тканину і ділиться *in vivo* не безперервно, а тоді, коли ці клітини є запрограмованими на це у природному життєвому циклі. Спосіб культивування та описана згідно з винаходом клітинна лінія виключають наявність забруднювачів.

Основна увага у дослідженнях до цього часу приділялася розробці умов культивування, які відповідають цим вимогам, але на даний час такі умови не передбачаються або не

45 підтверджуються клінічними випробуваннями. Зокрема, до цього часу дослідження було зосереджено на усуненні потреби у мишачих живильних клітинах як матриксі для вирощування та дедиференціації культури людських ембріональних стовбурових клітин. Частковий захід з забезпечення невідомих факторів росту через видалення живильних клітин та доповнення "кондиціонованих середовищ" також виявив неприйнятний ризик в ідеальному культуральному

50 середовищі. Людські ембріональні стовбурові клітини, які культивували у присутності живильних кондиціонованих середовищ, все одно піддаються характерному ризикові забруднення, а отже, неприйнятному ризикові під час трансплантації в людський організм.

Додатковим чинником розробки умов культивування людських ембріональних стовбурових клітин, призначених для введення людині, є питання залишкових екзогенних додатків у

55 середовищах, які можуть бути присутні у фармацевтичній композиції, яка вводиться, але є суттєвими під час фази поширення клітин.

До них належать основний фактор росту фібробластів, інгібіторний фактор лейкемії, мембрано-асоційований сталеви фактор, розчинний сталеви фактор, сироватка, альбуміни або альбумінові додатки, додаткові амінокислоти, вітамінні домішки, трансферини або

60 трансферинові додатки, антиоксиданти, інсулін або замінники інсуліну, прекурсори колагену або

замісники прекурсорів колагену, мікроелементи, залишки "кондиціонованих середовищ", тваринні продукти, живильні клітини, фактори росту, додаткові мінеральні комбінації, додаткові амінокислоти та вітамінні домішки.

Вважається, що залишки таких додаткових домішок являють зайвий ризик для безпеки пацієнтів під час трансплантації людських ембріональних стовбурових клітин в організм таких суб'єктів. Крім того, додавання таких факторів до культурального середовища збільшує ризик забруднення з навколишнього середовища і збільшує майбутні витрати на терапію з застосуванням стовбурових клітин, а отже, обмежує можливість її застосування при багатьох захворюваннях, станах або порушеннях.

Пропонувалося багато підходів до зниження такого ризику, включаючи описані у патентах та патентних заявках США №№ 5,843,780; 5,690,926; 6,642,048; 6,800,480; 5,166,065; 6,200,806; 5,453,357; 6,090,622; 6,562,619; 6,921,632, 2006/0073587 та 2002/076747.

Однак жоден із цих підходів не забезпечує систему для створення фармацевтичного продукту, який містить людські ембріональні стовбурові клітини та їх похідні, які є вільними від потенційно забруднюючих факторів, які можуть впливати на ефективність та безпечність людських ембріональних стовбурових клітин та їх похідних після введення людині.

Таким чином, ще одна мета винаходу полягає у розробці спрощеної системи культивування клітин для поширення hES клітин та їх похідних у практично недиференційованому стані з метою вироблення фармацевтичного продукту, який є готовим до застосування при різних медичних порушеннях.

Тобто, мета винаходу полягає у забезпеченні способу культивування, який дозволяє одержувати лінію стовбурових клітин, вільну від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевго фактора, розчинного статевго фактора та кондиціонованих середовищ.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід забезпечує фармацевтичні композиції, які включають hES клітини та/або їхні похідні, та застосування hES клітин та їх похідних у лікуванні різних станів, хвороб та порушень, при яких стовбурові клітини вводять у людський організм різними шляхами введення, шляхом місцевого нанесення або введення в уражену тканину.

Даний винахід також забезпечує спосіб лікування суб'єкта, який страждає від термінального або нині невиліковного захворювання, порушення або стану, включаючи графік введення терапевтично ефективної кількості hES клітин або їхніх похідних через внутрішньом'язову, внутрішньовенну, каудальну, інтравітреальну, інтрастріарну, інтрапаренхімальну, інтратекальну, епідуральну, ретробульбарну, підшкірну, інтракардіальну, внутрішньоміхурову, внутрішньосуглобну або інтратекальну ін'єкцію, інфузію через епідуральний катетер, інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок, внутрішньовенну інфузію, через розпилювач, через аерозоль, внутрішньовагінальним шляхом, через місцеві очні та вушні краплі, і з застосуванням графіка введення hES клітин та їх похідних за місцем або всередину уражених тканин.

Перевагу віддають застосуванню hES клітини або їхні похідних, які є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, вітамінних домішок, додаткових амінокислот, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевго фактора, розчинного статевго фактора та кондиціонованих середовищ, для уникнення будь-якої можливості забруднення та виникнення негативних побічних ефектів. Клітини hES та їх похідні можуть бути одержані будь-якими відомими й визнаними способами з культури клітин, яка є вільною від живильних клітин та від забруднювачів з будь-якого джерела і є придатною для трансплантації до людського організму. До похідних hES належать диференційовані клітини з людського організму.

Даний винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування термінальних або нині невиліковних захворювань, порушень або станів, які включають терапевтично ефективну кількість hES клітин та/або їх похідних, причому вищезгадані hES клітини або їхні похідні є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевго фактора, розчинного статевго фактора та кондиціонованих середовищ, суспендованих у фармацевтично прийнятному біосумісному розчині або будь-якому іншому носії.

Даний винахід також включає hES клітини та/або їхні похідні, вільні від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів,

мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ, захоплених у біосумісний матеріал або матрикс. Біосумісний матеріал або матрикс може бути вибраний з-поміж біополімерів, включаючи поліпептиди або білки, полісахаридів, включаючи фібрoneктин, різних типів колагену, ламініну, кератину, фібріну, фібриногену, гіалуронової кислоти, гепаринсульфату, хондроїтинсульфату, агарози або желатину.

Композиції згідно з даним винаходом можуть бути у готовій до застосування лікарській формі, в якій стовбурові клітини мають достатню виживаність, тобто, вони мають виживаність, достатньо високу для застосування згідно з одним або кількома способами даного винаходу. В одному варіанті втілення стовбурові клітини мають виживаність, більшу, ніж приблизно 40 %, наприклад, більшу, ніж приблизно 50 %, 60 %, 70 % або 80 %. Композиції також можуть включати антимікробний агент, антибактеріальний агент, гормональний продукт або інший фармацевтичний засіб.

Для приготування композицій від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або одну або кілька з їхніх похідних, таких, як кровотворні стовбурові клітини-попередники, нейрональні стовбурові клітини-попередники, мезенхімальні стовбурові клітини-попередники, інсулін-продукуючі стовбурові клітини-попередники, гепатоцитарні стовбурові клітини-попередники, серцеві стовбурові клітини-попередники, епітеліальні стовбурові клітини-попередники або їх суміші, суспендують у приблизно від 0,25 мл до 100 мл носія-наповнювача. В одному варіанті втілення від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин суспендують у приблизно від 0,25 мл до 10 мл носія-наповнювача. Збагачення конкретними типами диференційованих стовбурових клітин-попередників у популяції є пріоритетним завданням, хоча пропорція недиференційованих стовбурових клітин у композиції зберігається. В одному варіанті втілення частка недиференційованих стовбурових клітин становить не більше, ніж приблизно 80 % від загальної популяції клітин. В іншому варіанті втілення частка недиференційованих стовбурових клітин становить не більше, ніж приблизно 40 % від загальної популяції клітин.

До термінальних захворювань та інших порушень або станів, які піддаються лікуванню або можуть бути послаблені згідно з даним винаходом, крім інших, належать рак, порушення печінки та нирок, порушення нервової системи, порушення шкіри, аутоімунні порушення, генетичні порушення, очні порушення, кістково-м'язові порушення, порушення фертильності та репродуктивної функції та серцево-судинні порушення, включаючи, крім інших, гостру мієлоїдну лейкемію, аденокарциному, артрит, астроцитому, атрофію слухового нерва, аутизм, аутоімунні порушення, хворобу Альцгеймера, анкілозуючий спондилоартрит, м'язову дистрофію Беккера, пошкодження головного мозку, опіки, цереброваскулярний інсульт, кірковий параліч, кому, виразки рогівки, відторгнення рогівкових трансплантатів, кортикобазальну дегенерацію нервової системи, хворобу коронарної артерії, діабет, деменцію, синдром Дауна, м'язову дистрофію Дюшена, абсолютну ниркову недостатність, спінальний параліч Ерба, фасціоскапулярну м'язову дистрофію, порушення фертильності, атаксію Фридрейха, серцеву недостатність, гепатоцелюлярну карциному, спадковий боковий аміотрофічний склероз, хорею Хантінгтона, хворобу Краббе, дистрофію плечового (тазового) пояса, цироз печінки, дегенерацію жовтої плями, уроджене слабоумство, розсіяний склероз, хворобу рухових нейронів, інфаркт міокарда, нефротичний синдром, хворобу Німанна-Піка, незагойну виразку шкіри, церебелярну атрофію Олівіо-Понто, атрофію зорового нерва, хворобу Паркінсона, енцефалопатію після електричного шоку, енцефалопатію після вакцини проти сказу, пролежні, прогресуючий над'ядерний параліч, псоріаз, фтизис очного яблука, облітеруючу кардіоміопатію, пігментозний ретиніт, блокаду правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка, саркоїдоз, синусову брадикардію, спінальну м'язову дистрофію, спіноцеребральну атаксію, синдром Стивена-Джонсона, системний червоний вовчак, тромбоцитопенію, таласемію, виразковий коліт, вегетативний стан, кістозний фіброз, інтерстиціальну хворобу легенів, азооспермію, первинне порушення овуляції, афтозні виразки, гормональний дисбаланс, остеоартрит, синдром Гомера та Osteogenic Imperfecta, разом з шанелопатією та гіпогаммаглобулінемією.

Зокрема, даний винахід забезпечує спосіб лікування SCI у суб'єкта, який включає:

a) введення від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітини та/або їхніх похідних шляхом підшкірної ін'єкції;

b) повторення етапу (a) після заданого періоду з наступним введенням hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньом'язову ін'єкцію;

c) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію або інфузію;

d) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через епідуральну ін'єкцію і повторення вищезгаданої дози після заданого періоду, залежно від стану суб'єкта який визначають шляхом клінічного та/або неврологічного обстеження;

5 е) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через каудальну ін'єкцію;

f) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через інтратекальну ін'єкцію або за допомогою катетера у субарахноїдальний блок;

10 g) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через епідуральну ін'єкцію або епідуральний катетер;

h) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних через 15 глибоку спінальну ін'єкцію з будь-якого боку хребта; та

i) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньовенну інфузію;

причому етапи (a) та (b) здійснюють першими, а решта етапів може здійснюватись у будь-якому порядку. В одному варіанті втілення етап (f) повторюють з наступним здійсненням етапу 20 (g), принаймні одноразово, доти, доки суб'єкт не почне виявляти клінічні ознаки одужання від вищезгаданого SCI.

Винахід також забезпечує спосіб лікування суб'єкта з хворобою, порушенням або станом, включаючи введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, культивованих у середовищах, вільних від тваринних продуктів, живильних клітин, 25 кондиціонованих середовищ, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевго фактора або розчинного статевго фактора, через внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну ін'єкцію або епідуральну ін'єкцію або епідуральний катетер або ретробульбарну ін'єкцію або підшкірну ін'єкцію або інтракардіальну ін'єкцію або внутрішньоміхурову ін'єкцію або інтратекальну ін'єкцію, або шляхом місцевого нанесення або введення всередину ураженої тканини. В одному варіанті втілення хвороба, порушення або стан є термінальною або нині невиліковною хворобою, порушенням або станом.

Винахід також забезпечує спосіб лікування пов'язаних з розвитком, дегенеративних, родинних та травматичних порушень нервової системи та цереброваскулярних нападів, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхні 35 похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники окремо або у комбінації, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратекальну ін'єкцію, інфузію через епідуральний катетер та інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від порушень шкіри, включаючи введення від 40 приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через підшкірну або внутрішньовенну ін'єкцію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування пролежнів, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних через локальне або 45 місцеве нанесення та через внутрішньом'язову ін'єкцію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від аутоімунних порушень, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через 50 внутрішньом'язову ін'єкцію, або внутрішньовенну ін'єкцію, або підшкірну ін'єкцію, або внутрішньосуглобну ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію, або їх комбінацію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від генетичних порушень, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники окремо або у комбінації, через внутрішньовенну ін'єкцію, 55 підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратекальну ін'єкцію, інфузію через епідуральний катетер або інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок, або їх комбінацію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від гангрен, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньовенну

ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію або місцеве нанесення на межі живої та відмерлої тканини, або їх комбінацію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від станів, пов'язаних зі старінням, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію або місцеве нанесення у суспензії або у суміші з біосумісним носієм, таким, як гель, мазь, матрикс, паста або аерозоль.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від цукрового діабету, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать інсулін-продукуючі клітини-попередники, через внутрішньовенну або внутрішньом'язову ін'єкцію або їх комбінацію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від серцево-судинних порушень, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтракардіальну ін'єкцію, ангіографію або пряму ін'єкцію під час хірургічної операції.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від порушень печінки та нирок, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, альбумін-продукуючі стовбурові клітини-попередники та білірубін-продукуючі стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну інфузію або місцеву ін'єкцію.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від порушень фертильності та репродуктивної функції включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через місцеву внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратестикулярну ін'єкцію, або через підшкірну ін'єкцію поблизу від епідермісу.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від кістково-м'язових порушень, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники окремо або у комбінації, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію за допомогою катетера.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від очних порушень, включаючи введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, кровотворні стовбурові клітини-попередники та мезенхімальні стовбурові клітини-попередники окремо або у комбінації, через місцеву внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, ретробульбарну ін'єкцію, інтравітреальну ін'єкцію або місцеве застосування. В одному варіанті втілення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, які включають нейрональні стовбурові клітини-попередники, вводять через ретробульбарну ін'єкцію. В іншому варіанті втілення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, які включають нейрональні стовбурові клітини-попередники, вводять через інтравітреальну ін'єкцію. В іншому варіанті втілення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, які включають мезенхімальні стовбурові клітини-попередники, наносять на контактні лінзи для поміщення на око для лікування від стирання рогівки (наприклад, контактну лінзу культивують з hES клітинами та/або їхніми похідними для вкривання контактної лінзи клітинами, а потім лінзу поміщають на око приблизно на 24 години).

Винахід також забезпечує спосіб лікування від легеневих порушень, включаючи введення від 750 000 до 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники окремо або у комбінації з нейрональними стовбуровими клітинами-попередниками, через внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію, за допомогою аерозолу або розпилювача. В одному варіанті втілення від 750 000 до 160 мільйонів кровотворних стовбурових клітин-попередників вводять через розпилювач, у який додають 2 мл нормального сольового розчину. В іншому варіанті втілення від 750 000 до 160 мільйонів кровотворних стовбурових клітин-попередників вводять через аерозоль (puff).

Винахід також забезпечує спосіб лікування від гормональних порушень, включаючи введення від 750 000 до 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до

вищезгаданих клітин належать кровотворні та нейрональні стовбурові клітини, внутрішньом'язовим та внутрішньовенним шляхами.

Винахід також забезпечує спосіб лікування афтозних виразок та інших виразок, включаючи введення від 750 000 до 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні та нейрональні стовбурові клітини у комбінації або окремо внутрішньом'язовим та внутрішньовенним шляхами.

Винахід також забезпечує спосіб лікування від остеоартриту колінних та тазостегнових суглобів, включаючи введення від 750 000 до 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньом'язову, внутрішньовенну або внутрішньосуглобну ін'єкції. В одному варіанті втілення від 750 000 до 160 мільйонів кровотворних стовбурових клітин-попередників вводять внутрішньосуглобно.

Даний винахід забезпечує методологію культивування клітин, яка може застосовуватися для культури hES клітин та їх похідних, які можуть застосовуватися для трансплантації в організм людини без будь-яких побічних ефектів, таких, як утворення тератом, утворення пухлин, проблеми антигенності або відторгнення трансплантата хазяїном.

Методологія культивування є розробленою спеціально для вироблення hES клітин та їх похідних з достатньою життєздатністю та відповідними характеристиками для оптимальної терапевтичної активності після трансплантації в організм людини.

В оптимальному варіанті втілення методологію культивування клітин застосовують для вирощування, поширення, диференціації та зберігання hES клітин. Крім того, винахід стосується готових для ін'єкцій композицій, які включають hES клітини та/або їхні похідні, які зберігаються в умовах зберігання, які є придатними для трансплантації безпосередньо після розморожування.

На відміну від існуючих методологій культивування клітин для підтримання hES клітин у практично недиференційованому стані, культуральне середовище не містить домішок, таких, як основний фактор росту фібробластів, інгібіторний фактор лейкемії, мембрано-асоційований статевий фактор, розчинний статевий фактор, сироватка, альбуміни або альбумінові добавки, додаткові амінокислоти, вітамінні домішки, трансферини або трансферинові добавки, антиоксиданти, інсулін або замісники інсуліну, прекурсори колагену або замісники прекурсорів колагену, мікроелементи, залишки "кондиціонованих середовищ", тваринні продукти, живильні клітини, фактори росту, додаткові мінеральні комбінації, додаткові амінокислоти та вітамінні домішки. Також на відміну від інших методологій культивування клітин для поширення hES клітин, практичне втілення даного винаходу не призводить до утворення ембріодних тіл, що звільняє від необхідності у хірургічному втручанні. У даному разі варто зазначити, що продукт згідно з винаходом є цілковито людським продуктом, і ксенотрансплантація (наприклад, випробування на тваринах) може не вимагатися. Отже, прикладом є перша вагітність при in vitro заплідненні (IVF).

На відміну від інших методологій культивування клітин, способи культивування клітин згідно з даним винаходом дозволяють здійснювати майже необмежене поширення hES клітин без суттєвої диференціації. Головна перевага даного винаходу полягає в тому, що єдиний ембріон є достатнім для забезпечення терапевтично ефективною кількістю hES клітин та/або їхніх похідних для лікування багатьох пацієнтів. Таким чином, немає потреби у багаторазовому придбанні людських ембріонів, і можна уникнути багатьох етичних проблем, пов'язаних із застосуванням людських ембріонів.

Ще одна перевага даного винаходу полягає в тому, що hES клітини та їхні похідні є загальноприйнятими продуктами з точки зору імунології, тому не вимагається перевірки сумісності пацієнтів та клітин, а також імуносупресії.

Один аспект винаходу стосується способів виділення hES клітин, який включає:

- (a) збирання 2-7-денних ембріонів у мінімальному підтримувальному середовищі,
- (b) відокремлення hES клітин від ембріона механічними засобами.

Один аспект винаходу стосується способу поширення людських ембріональних стовбурових клітин, вільних від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевого фактора, розчинного статевого фактора та кондиціонованих середовищ, який включає етапи:

(a) введення людських ембріональних стовбурових клітин у середовище для клітин, яке складається з мінімального підтримувального середовища, прогестину та агоніста β -хоріонічного гонадотропіну людини (β hCG); та

(b) інкубування стовбурових клітин при температурі від приблизно 34 °C до приблизно 38 °C в умовах від приблизно 3,5 % до приблизно 6 % діоксиду вуглецю протягом періоду від приблизно 12 годин до приблизно 48 годин.

Інший аспект винаходу стосується способів вирощування hES клітин таким чином, щоб вони перебували у стадії, яка передує частково диференційованій стадії, і були вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора

5

росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ, включаючи етапи:

(а) введення hES клітин у середовище для культивування клітин, яке складається з мінімального підтримувального середовища; та

(b) інкубування стовбурових клітин при температурі від приблизно 34 °C до приблизно 38 °C в умовах від приблизно 3,5 % до приблизно 6 % діоксиду вуглецю протягом періоду від

10

приблизно 12 годин до приблизно 48 годин.

Інший аспект винаходу стосується способу приготування готової для застосування композиції людських ембріональних стовбурових клітин для трансплантації в організм людини, який включає:

(а) отримання людських ембріональних стовбурових клітин, вільних від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ,

15

(b) центрифугування вищезгаданих стовбурових клітин для одержання осаду та

(c) суспендування осаду у біосумісному розчині.

20

Інший аспект винаходу стосується способу зберігання людських ембріональних стовбурових клітин у життєздатному стані, який включає

(а) збирання стовбурових клітин, одержаних способами згідно з даним винаходом,

(b) додавання засобу кріоконсервації та

(c) заморожування клітин при температурі від -4 до -80 °C.

25

Мета вирощування hES клітин згідно з практикою даного винаходу за відсутності таких додатків полягає у зниженні ризику занесення у культуру бактеріальних, грибових, вірусних або інших забруднювачів. Це знижує ризик інфекції та мішливості характеристик клітин.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення простих, ефективних, масштабованих способів продукування та поширення hES клітин та їх похідних у формі, вільній від будь-яких забруднюючих залишків і безпечній у застосуванні для людини.

30

Таким чином, метою цього винаходу є забезпечення фармацевтичних продуктів, у яких ризик введення всіх супутніх забруднювачів є зниженим, і усувається залишкове забруднення додаткових факторів.

35

Іншою метою даного винаходу є забезпечення методології культивування клітин, яка знижує ризик хромосомних аберацій або генетичної нестійкості.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення методології культивування клітин, яка знижує ризик утворення тератом у пацієнтів, яким трансплантують вищезгадану культуру.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення методології культивування клітин, яка знижує ризик утворення пухлин у пацієнтів, яким трансплантують вищезгадану культуру.

40

Іншою метою даного винаходу є забезпечення методології культивування клітин, яка знижує ризик проблем антигенності або проблем відторгнення "трансплантат проти хазяїна" у пацієнтів, яким трансплантують вищезгадану культуру.

Зокрема, даний винахід забезпечує композиції, які включають hES клітини та їх похідні, та біосумісне середовище, які передбачено у формі, яка відповідає міжнародним регулятивним нормам безпеки та якості, а отже, у формі, яка є готовою для ін'єкцій людям з терапевтичними цілями.

45

Даний винахід також забезпечує продукт виробництва, який включає суспензію hES клітин та/або їхніх похідних, які суспендують у біосумісному розчині і поміщують у тару для зберігання, транспортування або трансплантації безпосередньо в людський організм.

50

Даний винахід також забезпечує спосіб поширення hES клітин та їх похідних.

Даний винахід також забезпечує спосіб поширення hES клітин та їх похідних та інгібування їх диференціації.

Даний винахід також забезпечує спосіб вирощування hES клітин та їх похідних, який робить їх терапевтично ефективними після трансплантації в людський організм, який страждає від хвороби, стану або порушення.

55

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

У представлених нижче описі та прикладах авторами вжито багато термінів. Для забезпечення чіткого й стійкого розуміння опису та формули винаходу, включаючи обсяг значень таких термінів, пропонуються нижчезазначені визначення.

Слід зазначити, що терміни, вжиті для загального опису даного винаходу, вживаються у загальноприйнятих значеннях з точки зору спеціаліста у даній галузі.

"Ембріональна стовбурова клітина" означає плюрипотентні клітини людини (тобто, hES клітини). В одному варіанті втілення hES клітини є виділеними з ембріона до стадії бластоцист. В іншому варіанті втілення hES клітини одержують шляхом диференціації принаймні частково диференційованих клітин (наприклад, мультипотентних клітин), і на практиці вони є тотипотентними. Способи одержання hES клітин є загальновідомими і описуються, наприклад, у патентах США №№ 5,843,780, 6,200,806, 7,029,913, 5,453,357, 5,690,926, 6,642,048, 6,800,480, 5,166,065, 6,090,622, 6,562,619, 6,921,632 та 5,914,268, опублікованій патентній заявці США 2005/0176707 та Міжнародній заявці № WO2001085917.

"Ембріональні стовбурові клітини" означають стовбурові клітини, взяті з ембріональної тканини, тобто, тканин недорозвиненого людського організму після імплантації ембріона у матку.

Термін "мультипотентні" стосується стовбурових клітин, які можуть продукувати лише клітини з родини близько споріднених клітин.

Термін "плюрипотентні" стосується стовбурових клітин, які є потомством тотипотентних клітин і можуть розвинути у будь-який тип клітин, за винятком тотипотентних стовбурових клітин.

Термін "тотипотентні" стосується стовбурових клітин, які виробляються через злиття яйцеклітини та сперматозоїда. Клітини, вироблені через перші кілька ділень заплідненої яйцеклітини також є тотипотентними. Ці клітини можуть розвинути у будь-який тип клітини без винятку.

Термін "терапевтично ефективна кількість" вжито для опису концентрації або кількості компонентів, таких, як ембріональні стовбурові клітини, попередники нейронів, нейрональні клітини, кровотворні стовбурові клітини-попередники, серцеві стовбурові клітини-попередники, або будь-яка інша похідна стовбурових клітин або інші агенти та їх суміші, які є ефективними для забезпечення потрібного результату у контексті практичного втілення одного або кількох аспектів даного винаходу.

Терміни "пересадження" та "трансплантація" вжито авторами як синоніми для опису процесу, за допомогою якого ембріональні стовбурові клітини та/або їхні похідні згідно з даним винаходом доставляють до місця в людському організмі, де клітини мають виявити свій передбачений сприятливий вплив у зв'язку з лікуванням або послабленням описаних авторами хвороби, порушення або стану, включаючи, крім іншого, відновлення пошкодженої центральної нервової системи пацієнта, лікування нейродегенеративного захворювання або лікування від впливу пошкодження нервів, викликаного інсультом, серцево-судинною хворобою, серцевим нападом або фізичним пошкодженням або травмою, або генетичним пошкодженням або несприятливим впливом середовища на головний мозок та/або спинний мозок або інші органи, викликаним, наприклад, через нещасний випадок або інші події, пошкодження печінки, аутоімунне порушення, статеву або репродуктивну дисфункцію, дегенерацію різних частин ока, пошкодження нирок та ін.

Вжитий авторами термін "біосумісний розчин" означає розчини, в яких hES клітини та/або їхні похідні є суспендованими для застосування згідно з протоколом трансплантації або для будь-якого іншого подальшого застосування. Такі біосумісні розчини включають сольовий розчин, а також можуть включати інші інгредієнти, такі, як консерванти, антимікробні засоби і т. ін., а також інші фармацевтичні засоби.

Вжитий авторами термін "біосумісний носій" означає тверді носії, розчини та суміші, в яких hES клітини та/або їхні похідні є суспендованими для застосування згідно з протоколом для місцевого введення, трансплантації або для будь-якого іншого подальшого застосування. До таких біосумісних носіїв належать гелі, мазі, пасти та аерозолі.

Вжитий авторами термін "біосумісне вмістище" означає вмістища (наприклад, вмістища для культивування або зберігання), в які поміщують hES клітини та/або їхні похідні та які не перешкоджають застосуванню клітин для трансплантації, тобто, не забруднюють клітини сполуками, які не можуть бути введені суб'єктам. Прикладами матеріалів для біосумісних вмістищ є, крім інших, скло, нержавіюча сталь та полістирол.

"Прогестин" є будь-яким природним або синтетичним гормоном, який має подібну до прогестерону активність, тобто, має принаймні 25 % активності прогестерону в одному з будь-яких аналізів на біологічну активність. Прикладами, крім інших, є прогестерон, дидрогестерон,

медроксипрогестерон, норетистерон, левоноргестрел, норгестрел, гестоден та дроспіренон. Приклади інших прогестинів описуються у патентах США №№ 7,091,234, 7,084,151, 7,081,457, 7,071,205, 6,562,857, 6,319,911, 6,245,757, 6,043,235 та 6,028,064.

"Агоністи β -хоріонічного гонадотропіну людини (β hCG)" визначаються як будь-які природні або синтетичні β hCG або їх фрагменти або похідні, які мають принаймні 25 % активності природного β hCG в одному з будь-яких аналізів на біологічну активність. Прикладами агоністів β hCG, крім інших, є β hCG та ті, які описуються у патентах США №№ 6,635,445, 6,585,982, 6,583,109, 6,469,139 та 5,997,871.

Вжитий авторами термін "мінімальне підтримувальне середовище" означає культуральне середовище для клітин, яке включає амінокислоти, солі, глюкозу та вітаміни. Прикладами є RPMI, DMEM, EMEM та GMEM.

"Розпилення" означає введення медикаменту або речовини у легені за допомогою розпилювача.

"Внутрішньосуглобне" означає введення у внутрішньосуглобний простір.

"Ретробульбарне" означає введення у ретробульбарний простір.

"Внутрішньовенна інфузія" означає введення у вену з застосуванням придатної для внутрішньовенного введення рідини, яка включає продукт або медикамент.

"Епідуральна" ін'єкція або катетерна інфузія означає введення у ділянку за межами твердої мозкової оболонки мозку.

"Інtrateкальна" ін'єкція або катетерна інфузія означає введення у найглибший шар оболонки мозку, тобто, павутинної оболонки, у цереброспінальну рідину, яка складає одне ціле з головним мозком.

"Каудальна" ін'єкція означає введення через сакральну оболонку, яка знаходиться приблизно на три сантиметри вище кінця куприка і складає одне ціле з епідуральним простором.

"Глибока спінальна ін'єкція" означає ін'єкцію у розгинальні остисті м'язи з будь-якого боку хребта.

"Внутрішньом'язова" ін'єкція означає введення між м'язовими шарами.

"Внутрішньовенна" ін'єкція означає введення у вену.

"Гостре SCI" означає термін до трьох місяців після дати SCI.

"Підгостре SCI" означає термін від трьох місяців після дати SCI до дев'яти місяців після дати пошкодження.

"Хронічне SCI" означає термін понад дев'ять місяців після дати SCI.

"Похідні" hES клітин означають мультипотентні стовбурові клітини, плюрипотентні стовбурові клітини, стовбурові клітини дорослого організму та тканиноспецифічні стовбурові клітини, не включаючи повністю диференційовані клітини. Приклади тканиноспецифічних стовбурових клітин представлено нижче у таблиці.

Тип клітини	Номер патенту
Стовбурова клітина жирового походження	6,777,231
Стовбурові клітини епітелію молочної залози	5,814,511
Ендотеліальні стовбурові клітини	6,852,533
Клітини-попередники гангліоцитів дорсального корінця	6,835,567
Кровотворні клітини-попередники CD34 ⁻ , CD7 ⁺ , Lin ⁻ , Lin ⁻ , CD45RA ⁺ ,	6,537,807
Кровотворні стовбурові клітини Thy-1 ⁺	5,061,620
Кровотворні стовбурові клітини Thy-1 ⁺ , CD34 ⁺	5,750,397
Кровотворні стовбурові клітини CD34 ⁺ , CD38 ⁻ , HLA-DR ⁺	5,840,580
Кровотворні лімфоїдні та дендритні клітини CD34 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD10 ⁺ ;	5,972,627
Кровотворні дендритні клітини CD34 ⁺ , CD45RA ⁺ , CD10 ⁺ ,	
Кровотворні стовбурові клітини c-kit ⁻ , Thy-1 ⁻	5,876,956
Кровотворні стовбурові клітини CD34 ⁺	5,681,559
Кровотворні стовбурові клітини HCC-1 ⁺	5,677,136
Кровотворні клітини-попередники CD34 ⁺ , галактоза-специфічний лектин ⁺	5,858,782
Кровотворні стовбурові клітини (спочиваючі) CD34 ⁺	5,807,686
Стовбурові клітини кератиноцити	6,485,971
Стовбурові клітини печінки	6,129,911
Не експресують OC2	6,872,389
Лімфокровотворні стовбурові клітини-попередники	5,256,560
My 10 ⁻	

Тип клітини	Номер патенту
Лімфоїдні клітини-попередники	6,908,763
Невральні клітини-попередники середнього мозку	6,913,925
Мезенхімальні стовбурові клітини CD45 ⁺	6,387,367
Мезенхімальні стовбурові клітини	5,486,359
Мезенхімальні стовбурові клітини	5,827,735
Мезенхімальні стовбурові клітини	5,908,782
Мезенхімальні стовбурові клітини	6,936,281
Мезенхімальні стовбурові клітини	6,908,764
Плюрипотентні епітеліальні клітини мюллерового протоку	6,416,999
Міелоїдні клітини-попередники c-kit ^m , IL-7Rα ⁻	6,465,247
Міелоїдні клітини-попередники Thy-1 ⁻ , IL-7Rα ⁻	6,761,883
Невральні клітини-попередники	5,753,505
Невральні стовбурові клітини	5,851,832
Нейрональні клітини-попередники	6,251,669
Нейрональні стовбурові клітини	6,969,608
Нейрональні клітини-попередники, які не експресують білок Hu	6,852,532
Лінієспецифічні нейрональні клітини-попередники E-NCAM ⁺	6,734,015
Нейроепітеліальні стовбурові клітини	7,037,702
Невральні стовбурові клітини центральної нервової системи	5,968,829
Нейрональні клітини-попередники	6,812,027
Невральні клітини-попередники	6,913,925
Нейрон-специфічні клітини-попередники центральної нервової системи	6,787,353
Клітини-попередники нейронів вентрального середнього мозку	5,411,883
Стовбурові клітини нервового валіка	5,589,376
Мультипотентні клітини нервового валіка, які містять RET білок	6,890,724
Клітини-попередники нейтрофілів	5,955,357
Клітини-попередники підшлункової залози	6,436,704
Клітини-попередники панкреатичних островців експресують ErbB2	6,753,153
Плюрипотентні клітини	5,914,268
Плюрипотентні клітини, трансформовані геном HOX11	5,874,301
Клітини-попередники периферичної крові	5,541,103
Ниркові стовбурові клітини	6,410,320
Ниркові стовбурові клітини	6,458,588
Стовбурові клітини сітківки	6,117,675
Скелетні клітини-попередники	6,517,872
Стовбурові клітини FGFR ⁺ , не ES клітини	6,767,737
Стовбурові клітини, які утворюють клітини крові CD34 ⁻ , MHC-I ⁻ , MHC-II ⁻	5,744,347
Клітини-попередники Т-лінії CD8 ^{int} , CD4 ^{int} , c-kit ^{hi} , high bcl-2; CD8 ^{lo} , CD4 ^{lo} , c-kit ^{hi} , high bcl-2	5,821,108
Клітини-попередники Т-лімфоцитів CD34 ⁺ , CD7 ⁺ , Leu 8 ⁺	5,622,853

- Цей даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які включають hES клітини та/або їхні похідні, вищезгадані стовбурові клітини є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ, для застосування у клінічному лікуванні наразі невиліковних або термінальних захворювань, станів або порушень. В іншому варіанті втілення винахід стосується способу лікування наразі невиліковних або термінальних станів з застосуванням hES клітин та/або їхніх похідних через протокол трансплантації.

- Визначення "вільні від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого сталевого фактора, розчинного сталевого фактора та кондиціонованих середовищ" не виключає слідової кількості прогестину та агоніста βhCG, які можуть бути присутні у фармацевтичній композиції в результаті застосування способу культивування згідно з даним винаходом. Термін "тваринні продукти" стосується продукту нелюдського походження.

В іншому варіанті втілення процес згідно з цим винаходом забезпечує простий, безпечний, широко застосовуваний, відтворюваний і ефективний спосіб трансплантації фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та/або їхні похідні у готовій для застосування формі, вільної від живильних клітин та будь-яких інших забруднювачів. Ці клітини можуть бути одержані

будь-яким способом культивування і трансплантовані у людський організм незалежно від генетичного середовища пацієнта, його віку, раси та статі і без реакції антитіла з антигеном або відторгнення трансплантата хазяїном, без утворення тератом або пухлин, або інших послаблювальних побічних ефектів, без виникаючих в результаті аберантних іннервацій і без потреби у введенні імуносупресорів для лікування від різних хвороб, станів та порушень.

На відміну від інших відомих способів, hES клітини, які застосовують для одержання фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом, вирощують у культуральному середовищі, яке є вільним від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інгібіторного фактора лейкемії, додаткових мінеральних комбінацій, додаткових амінокислот, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого статевого фактора, розчинного статевого фактора та кондиціонованих середовищ, а отже, не викликають будь-якого забруднення, що може вплинути на безпечність або ефективність передбаченого клінічного застосування.

Згідно з практикою винаходу, hES клітини та/або їхні похідні вводять у людський організм шляхом внутрішньом'язової, внутрішньовенної, каудальної, інтравітреальної, інтрастріарної, інтрапаренхімальної, інтратекальної, епідуральної, ретробульбарної, підшкірної, пероральної, інтракардіальної, внутрішньоміхурової, внутрішньосуглобної або інтратекальної ін'єкції або через епідуральний катетер, за допомогою катетера у субарахноїдальний блок, шляхом внутрішньовенної інфузії, через розпилювач, через аерозоль, внутрішньовагінальним шляхом і/або через місцеві очні та вушні краплі. В іншому варіанті втілення hES клітини та/або їхні похідні вводять за місцем або всередину уражених тканин.

Кожен шлях введення передбачає застосування конкретного об'єму для ін'єкції, а отже, конкретної кількості клітин з вихідних розчинів hES клітин та/або їхніх похідних, як вказано у Таблиці 1. Якщо розпізнають типи клітин (наприклад, у представленій нижче таблиці графіку ін'єкцій, вказані тип клітин є типом, який є домінуючим у популяції клітин.

ТАБЛИЦЯ 1

Шлях введення	Об'єм	Кількість клітин
внутрішньом'язово	0,25 мл	750 000-1,5 мільйона
внутрішньовенно	0,25 мл	750 000-1,5 мільйона
підшкірно	0,25 мл	750 000-1,5 мільйона
каудально	2 мл	6-16 мільйонів
епідурально	2 мл	6-16 мільйонів
інтратекально	2 мл	6-16 мільйонів
внутрішньосуглобно	2 мл	6-16 мільйонів
ретробульбарно	2 мл	6-16 мільйонів
епідуральний катетер	4-5 мл	12-40 мільйонів
внутрішньовенна інфузія	0,75 мл	2,25-4,5 мільйона
розпилювач	2 мл	6-16 мільйонів
інтравагінально	2 мл	6-16 мільйонів

Між лабораторією та кінцевим пунктом застосування, у клініці чи будь-якому іншому місці, фармацевтичні композиції повинні зберігатись у холодному місці. В одному варіанті втілення фармацевтичні композиції зберігають при температурі від приблизно +4 до приблизно -160 °C. В іншому варіанті втілення фармацевтичні композиції зберігають при температурі від приблизно -15 до приблизно -72 °C, наприклад, від приблизно -20 до приблизно -40° C.

В одному варіанті втілення hES клітини, які застосовують згідно з даним винаходом, виділяються з наявного ембріона, вилучаються з природного циклу *in vitro* запліднення і надаються через інформовану згоду. В альтернативному варіанті втілення у даному винаході застосовують плюрипотентні ембріональні стовбурові клітини, такі, як ті, що описуються в опублікованій патентній заявці США 2005/0124003, які виділяють з хоріональної ворсини, амніотичної рідини та/або плаценти.

Цей винахід забезпечує спосіб лікування від різних захворювань, станів та порушень, включаючи, крім інших, рак, інсульт, генетичні порушення, печінкові порушення, порушення нервової системи, судинні порушення, хвороби та порушення шкіри, аутоімунні порушення, очні

порушення, ниркові порушення, серцеві порушення, кістково-м'язові порушення, порушення репродуктивної функції та фертильності та артрит, з застосуванням hES клітин та/або їхніх похідних.

Необмежувальними прикладами видів раку, які піддаються лікуванню згідно з даним винаходом, є пухлина спинного мозку, рак молочної залози, рак передміхурової залози, лімфома, рак шкіри, рак підшлункової залози, рак товстої кишки, меланома, злоякісна меланома, рак яєчника, рак головного мозку, первинна карцинома мозку, рак голови та шиї, гліома, гліобластома, рак печінки, рак міхура, недрібноклітинний рак легенів, карцинома голови або шиї, карцинома молочної залози, карцинома яєчника, рак шийки матки, метастатичні ураження, карцинома легенів, дрібноклітинна карцинома легенів, пухлина Вілма, карцинома шийки матки, карцинома яєчка, карцинома міхура, карцинома підшлункової залози, карцинома шлунка, карцинома товстої кишки, карцинома передміхурової залози, сечостатева карцинома, тиреоїдна карцинома, карцинома стравоходу, міелома, множинна міелома, карцинома надниркової залози, нирково-клітинний рак, карцинома ендометрію, карцинома кори надниркової залози, злоякісна інсулінома підшлункової залози, злоякісна карциноїдна карцинома, хоріокарцинома, злоякісна гіперкальціємія, гіперплазія шийки матки, лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна лімфоцитарна лейкемія, гостра мієлогенна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, хронічна гранулоцитарна лейкемія, гостра гранулоцитарна лейкемія, волохатоклітинна лейкемія, нейробластома, рабдоміосаркома, саркома Капоші, справжня поліцитемія, ессенціальний тромбоцитоз, хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома, саркома м'яких тканин, остеогенна саркома, первинна макроглобулінемія та ретинобластома.

В одному варіанті втілення hES клітини не обробляють диференціюючим агентом, оскільки, будучи ембріональними, ці клітини є запрограмованими і відразу після введення суб'єктові вони мігрують до місця ураження. У цьому місці клітини диференціюють у відповідь на *in vivo* сигнали диференціації. У місці ураження hES клітини та їх похідні не проліферують безкінечно, таким чином, вимагаючи режиму повторних ін'єкцій. Те, що hES клітини та їх похідні не проліферують безкінечно, виключає ймовірність канцерогенності та утворення тератом.

Після лікування hES клітинами та/або їхніми похідними згідно з практикою даного винаходу пацієнт має відпочити і чітко дотримуватися режиму утримання від споживання таких речовин, як алкоголь або тютюн, які можуть зашкодити функції клітин і перешкоджати процесам регенерації, які запускаються через міграцію hES клітин та їх похідних до місця ураження. Пацієнт також має уникати будь-якого медикаментозного лікування, яке є шкідливим під час вагітності, оскільки медикаменти можуть мати шкідливий вплив на трансплантовані клітини.

Застосування hES клітин та їх похідних у лікуванні від SCI

На даний час існує чотири ефективні способи лікування від SCI, включаючи гостре пошкодження спинного мозку, підгостре пошкодження спинного мозку або хронічне пошкодження спинного мозку, яке в результаті часто призводить до параплегії, тетраплегії та квадриплегії. Трансплантація hES клітин для лікування від SCI забезпечує унікальну можливість розв'язання існуючої медичної проблеми та значного поліпшення життя мільйонів людей в усьому світі, які страждають від наслідків SCI. Відновлення втрачених функцій центральної та вегетативної нервових систем через трансплантацію hES клітин та їх похідних здебільшого у стані попередників дозволяє відновлювати парасимпатичні, симпатичні, рухові, вегетативні та сенсорні шляхи через заміну втраченої функції клітин, регенерацію втрачених нервових клітин, усунення фізичних бар'єрів, таких, як рубцева тканина, блокування шляхів інгібіторних сигналів та вивільнення нейротрофічних факторів з трансплантованих попередників hES клітин.

До переваг відновлення неврологічної функції через трансплантацію hES клітин згідно з практикою даного винаходу належать: поліпшення моторної та сенсорної функції, загальна якість життя, скорочення системи підтримки, яка зазвичай забезпечується членами родини, зниження залежності від інших фармацевтичних композицій та інших медичних пристроїв та засобів, поліпшення психічного та психологічного стану, а також економічної незалежності. Знижуються витрати на медичне обладнання та допомогу з непрацездатності, а також залежність від медикаментозного лікування через відновлення парасимпатичної, симпатичної, сенсорної та моторної функцій. Забезпечується підвищення самодостатності, поліпшення соціального статусу, сімейного стану та здатність до здійснення репродуктивних прав при обмеженій кількості візитів до клініки на рік з метою лікування. Лікування шляхом введення hES клітин та їх похідних згідно з даним винаходом не призводить до проблем антигенності, утворення пухлин, утворення тератом або аберантних невральних зв'язків.

Також введення hES клітин та їх похідних, зокрема, для суб'єктів з SCI забезпечує лікування пролежнів, зниження потреби у засобах підвищення артеріального тиску або антидепресантах, відновлення чутливості міхура та контролю над ним, відновлення чутливості кишечника і

чутливості до болю та дотику; відновлення втрачених рефлексів; зниження симптомів холодного поту; зниження відчуття запаморочення; нормалізацію кров'яного тиску та нормалізацію повного діафрагмального дихання.

Процедура введення hES клітин пацієнтам, які страждають від підгострого пошкодження спинного мозку або хронічного пошкодження спинного мозку, і для яких природні механізми відновлення виявилися невдалими, детально описується нижче. Інша процедура лікування від гострого SCI, яка є першочерговою процедурою у лікуванні протягом трьох місяців після пошкодження згідно з практикою даного винаходу, також нижче описується у деталях.

Терапевтично ефективна доза, графік введення та шлях введення hES клітин, які мають вводитися, залежать, насамперед, від трьох чинників: типу порушення, клінічного статусу пацієнта та тяжкості наявних симптомів. Під час практичного втілення даного винаходу було виявлено, що терапевтично ефективні дози та графіки введення не залежать від віку, статі, маси тіла або раси. Протокол для кожного пацієнта визначають індивідуально на основі безперервного процесу оцінки пацієнта.

В одному варіанті практичного втілення даного винаходу фармацевтичну композицію, яка містить hES клітини та/або їхні похідні, вводять суб'єктові, який страждає від нині невиліковного порушення або термінального стану або іншого з вищезгаданих клінічних порушень, через серію ін'єкцій з метою лікування від порушення.

Різні варіанти лікування від клінічних порушень та термінальних станів згідно з даним винаходом далі описуються з посиланням на представлені нижче приклади.

Лікування, дозування, режим, шляхи введення, оцінка та подальше спостереження за пацієнтами, які страждають від SCI

В одному варіанті втілення hES клітини та/або їхні похідні вводять суб'єктові, який страждає від SCI протягом більш, ніж трьох місяців (підгостре та хронічне SCI), через серію ін'єкцій з метою лікування від порушення. В іншому варіанті втілення похідні hES є кровотворними стовбуровими клітинами-попередниками. В іншому варіанті втілення похідні hES є нейрональними стовбуровими клітинами-попередниками.

Випробувана доза

В одному варіанті втілення від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, розведених у стерильному нормальному сольовому розчині до кінцевого об'єму від приблизно 0,25 до приблизно 1,0 мл, випробують на забруднення та життєздатність і на кількість, застосовуючи стандартні протоколи, а потім вводять шляхом підшкірної ін'єкції як випробувану дозу у передпліччя. Здійснюють спостереження для перевірки наявності анафілактичного шоку, болю або запалення у місці ін'єкції, генералізованого свербіжжя, припливу крові або лихоманки через п'ять хвилин, десять хвилин, п'ятнадцять хвилин, тридцять хвилин, одну годину та двадцять чотири години. В одному варіанті втілення співвідношення hES клітин з кровотворними стовбуровими клітинами-попередниками та нейрональними стовбуровими клітинами-попередниками становить від приблизно 4:1 до приблизно 1:4. В іншому варіанті втілення співвідношення становить приблизно 1:1.

Стимулююча доза

Протокол передбачає введення підшкірної, внутрішньом'язової та/або внутрішньовенної стимулюючої ін'єкції фармацевтичної композиції, яка містить від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані в об'ємі від приблизно 0,25 мл до приблизно 1,0 мл стерильного нормальному сольовому розчину. Стимулюючу ін'єкцію здійснюють як ін'єкцію фармацевтичної композиції, яка містить однакову кількість hES клітин та їх похідних, щоденно протягом періоду від одного тижня до 10 днів.

Епідуральна ін'єкція та епідуральний катетер

Приблизно від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, суспендовані в об'ємі 2 мл стерильного нормальному сольовому розчину і додатково розведені до 5-40 мл стерильного нормальному сольовому розчину, вводять шляхом епідуральної ін'єкції або за допомогою епідурального катетера вище або нижче місця ураження двічі на день протягом трьох послідовних днів, через сім-десять днів після першої стимулюючої ін'єкції. Введення шляхом епідуральної ін'єкції / за допомогою епідурального катетера повторюють вище або нижче місця ураження залежно від клінічного прогресу у поліпшенні симптомів, наявних у пацієнта, і на розсуд лікаря. Також спостерігалось, що у випадках, коли пацієнт лягає на спину

після епідуральної ін'єкції, суттєвим є сенсорне поліпшення, а коли він лежить у позиції обличчям донизу, суттєвим є моторне поліпшення. В обох випадках ноги пацієнта мають триматись у піднятій позиції.

Інtrateкальне введення

5 Приблизно від 750 000 до 11 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, суспендовані у 2 мл стерильного нормального сольового розчину і додатково розведені 2 мл стерильного нормального сольового розчину до кінцевого об'єму 4 мл, вводять шляхом інtrateкальної ін'єкції вище або нижче місця ураження через два, п'ять, вісім, дванадцять, сімнадцять та

10 двадцять два місяці після початку стимулюючих ін'єкцій.

В одному варіанті втілення лікування від SCT продовжують через введення клітин шляхом епідуральної ін'єкції через катетер вище або нижче місця ураження, наприклад, через п'ятнадцять днів після ураження. В одному варіанті втілення шляхом ін'єкції вводять суспензію

15 приблизно від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, розведену в об'ємі 2 мл стерильного нормального сольового розчину з наступним розведенням у 15-40 мл стерильного нормального сольового розчину. Ця процедура може бути повторена через півтора місяці.

Глибока спінальна ін'єкція

20 Залежно від прогресу, який спостерігається в усуненні симптомів, можуть вводитися додаткові бустерні ін'єкції фармацевтичної композиції, які включають від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать як кровотворні стовбурові клітини, так і нейрональні стовбурові клітини-попередники, суспендовані в об'ємі від 0,25 мл до 1,0 мл стерильного нормального сольового розчину. В

25 одному варіанті втілення фармацевтичну композицію вводять шляхом глибокої спінальної ін'єкції у задню частину хребта щотижня або раз на два тижні. Це лікування зміцнює м'язи спини й поліпшує фізичну реабілітацію, коли у пацієнта відновлюється рухливість.

Каудальна ін'єкція

30 Згідно з практикою даного винаходу, фармацевтичну композицію, яка містить від 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані у 2 мл мольового розчину і розведені у 10 мл, окремо або у комбінації з DEPOMEDROL (метилпреднізолон ацетатом) у кількості до 20 мл, вводять шляхом каудальної ін'єкції. Це лікування зміцнює м'язи поперекової ділянки і дозволяє відновлювати сенсорну та моторну функцію у поперековій та

35 крижовій ділянках.

Крім поточної трансплантації hES клітин, відновленню пацієнта сприяє щоденна фізіотерапія та відновлення здатності до користування втраченою моторною функцією, а також вказівки з підтримання здорового способу життя, який сприяє процесам клітинної функції та регенерації клітин.

40 Місцеве введення

Крім безпосереднього лікування SCI з застосуванням hES клітин та/або їхніх похідних згідно з практикою даного винаходу, пролежні, які виникають в результаті довготривалої нерухомості пацієнта, можуть швидко й ефективно виліковуватися через місцеве застосування фармацевтичної композиції, яка містить hES клітини та/або їхні похідні.

45 Виліковування пролежнів може досягатися шляхом місцевого застосування фармацевтичної композиції, яка містить від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні клітини-попередники. Ударні або стимулюючі дози вводять шляхом внутрішньовенної та внутрішньом'язової ін'єкції для забезпечення внутрішнього загоєння, а також для сприяння утворенню нових судин. В

50 альтернативному варіанті hES клітини та їх похідні ресуспендують у 2 мл сольового розчину, розводять 2-4 мл сольового розчину і вводять всередину уражених тканин.

Внутрішньовенна інфузія

Згідно з практикою даного винаходу, фармацевтичну композицію, яка включає від 750 000 до 80 мільйонів hES клітини та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать

55 кровотворні та нейронні клітини-попередники, ресуспендують у 100 мл нормального сольового розчину і вводять внутрішньовенним шляхом. Це лікування забезпечує безперервний потік стовбурових клітин в організм і може бути особливо корисним у випадках, коли інші прямі шляхи з якихось причин є недоступними, наприклад, через пролежні на місці, надмірне ослаблення пацієнта і т. ін.

60 Протокол лікування гострого SCI

Швидке втручання при лікуванні від гострого SCI значною мірою підвищує шанси на виживаність пацієнта. Крім того, швидке втручання при лікуванні від будь-якої невиліковної хвороби, стану або порушення через практичне втілення даного винаходу підвищує шанси на одужання. У ще одному варіанті втілення даного винаходу пацієнти, які страждають від гострого SCI менше, ніж протягом трьох місяців після пошкодження хребта, також успішно піддаються лікуванню, як описується в деталях нижче. Фармацевтична композиція hES клітин та/або їхніх похідних разом з ефективною програмою фізіотерапії, реабілітації та перенавчання згідно з практикою даного винаходу є ефективним першочерговим засобом лікування від гострого SCI.

Лікування від гострого SCI включає всі етапи, які застосовують для лікування від підгострого та хронічного SCI, плюс два додаткові етапи. Під час первісного втручання у разі SCI відразу після того, як відбулося пошкодження (наприклад, через хірургічну операцію), hES клітини та/або їхні похідні вводять безпосередньо у місце пошкодження. Подальше лікування включає дві інтратекальні ін'єкції та одну епідуральну ін'єкцію протягом трьох місяців з моменту пошкодження.

Клінічна оцінка та спостереження

Для пацієнтів, які втратили рухову функцію ніг на тривалий період часу, під час лікування згідно з даним винаходом мають бути запроваджені програми з їх перенавчання ходінню та інша фізіотерапія, коли до ніг повертається рухова функція. Як перший етап таких програм ефективним виявляється застосування ходильних рам та шарнірних пристроїв для перенавчання. Додаткова програма мускуляризації рук та верхньої частини тіла має запроваджуватися для того, щоб пацієнт при ходінні міг утримувати масу свого тіла без сторонньої допомоги. Програми перенавчання можуть скорочуватися у процесі лікування з поліпшенням стану пацієнта.

Крім зниження потреби у підтримці з застосуванням медичних пристроїв та фізіотерапії завдяки поліпшенням у симпатичних та парасимпатичних симптомах пацієнта, лікування згідно з практикою даного винаходу забезпечує зниження потреби у медикаментозному лікуванні, включаючи застосування медикаментів від коливання кров'яного тиску, депресії, пролежнів, медикаментів та медичних засобів від ускладнень кишечника та міхура, антиспастичних медикаментів та насосів.

Крім зниження потреби у медикаментах для лікування від симптомів, прямо або непрямо пов'язаних з SCI, також спостерігається, що діабетики з SCI, які отримують лікування згідно з даним винаходом, демонструють зниження потреби в інших протидіабетичних медикаментах.

Клінічна оцінка поступового поліпшення симптомів, які має пацієнт, який страждає від SCI і піддається лікуванню згідно з даним винаходом, регулярно спостерігається протягом курсу лікування та після ремісії. Багато фізіологічних, симпатичних, парасимпатичних, моторних, вегетативних та психологічних параметрів оцінюють з метою оцінки ефективності способу усунення симптомів SCI, і вони детально описуються нижче.

Здійснюють дослідження записів лікаря, включаючи опис симптомів, категоризацію місця ураження, прогресування симптомів, клінічне втручання, лікування та загальну історію пошкодження. На основі цього дослідження і протягом усього дослідження пацієнта, включаючи магнітно-резонансну візуалізацію (MRI), електроміографію (EMG), швидкість провідності нерва (NCV), та інших неврологічних обстежень та досліджень, включаючи неврологічне обстеження для оцінки ступеня пошкодження і для отримання записів про ураження перед лікуванням, розробляють методологію напівкількісного опису поліпшення після трансплантації згідно з практикою даного винаходу, яку детально описано нижче.

У рамках фізіологічної оцінки записують симпатичні параметри та стан неврологічного здоров'я, включаючи психічний стан пацієнта, депресивний чи інший, поведінкові характеристики, функцію черепно-мозкового нерва та загальну поведінку.

Здійснюють оцінку ознак та симптомів, пов'язаних з неврологічним пошкодженням у місці ураження та функціонування вегетативної нервової системи. Вона включає неврологічне обстеження, випробування здатності до відчуття притискання, відчуття дотику, сприйняття, рівноваги, здатності до відчуття болю, здатності до відчуття зміни температури, перевірку мимовільних рухів, наявності холодного поту, запаморочення, кров'яного тиску, утрудненого дихання, відхилень у позі при ляганні та здатності до сидіння без сторонньої допомоги.

Здійснюють оцінку функції міхура та кишечника. Вона включає контроль над міхуром, сечовий струмінь та відчуття наповнення міхура, контроль над кишечником, час випорожнення кишечника та відчуття у кишечнику. Оцінку моторної функції верхньої частини тіла здійснюють з метою оцінки ступеня пошкодження для центральної нервової системи. Вона включає рух плечей, рух зап'ястка та пальців, сухожильні рефлекс та силу руху кінцівок, атрофію м'язів та хапальний рефлекс.

Оцінку моторної функції нижньої частини тіла здійснюють з метою оцінки ступеня пошкодження для центральної нервової системи. Вона включає рух стегна, рух коліна, рух пальців ніг, сухожильні рефлекс та силу кінцівки, атрофію м'язів та плантарний рефлекс. Також здійснюють детальне неврологічне обстеження з регулярними інтервалами під час лікування з метою спостереження за процесом іннервації кінцівок.

Для сприяння відновленню пацієнта протягом курсу візитів до клініки застосовують стандартні способи фізіотерапії для тонування пацієнта з поверненням рухової функції, таким чином, щоб він міг відновити здатність до користування своїми кінцівками та суглобами і набути більшої рухливості.

Регенерація нейронів підтверджується відновленням неврологічної функції та неврологічною оцінкою. Приклади протоколу лікування від SCI у даній заявці представлено як дослідження конкретних випадків.

Лікування від пов'язаних з розвитком порушень нервової системи

Клітини hES та/або їхні похідні згідно з практикою даного винаходу вводять у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів для лікування від пов'язаних з розвитком порушень, таких, як аутизм та уроджене слабоумство. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхами після випробуваної дози. Також застосовують інтратекальний шлях. У ще одному варіанті втілення також може застосовуватися внутрішньочерепна трансплантація. Клітини hES та/або їхні похідні здебільшого є нейронними клітинами-попередниками. В іншому варіанті втілення кровотворні та нейронні клітини-попередники вводять внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхами. Це лікування триває протягом періоду в один рік, починаючи з щоденних ін'єкцій внутрішньом'язовим або внутрішньовенним шляхами протягом періоду у 3 місяці. Потім такі самі ін'єкції продовжують раз на тиждень протягом наступних 3-6 місяців, а потім один раз на два тижні протягом наступних 3 місяців, а потім раз на місяць згідно зі спостереженнями лікаря. Інтратекальну ін'єкцію включають до протоколу лише через 6-8 місяців після початку лікування, а також лише у разі, якщо пацієнт не реагує на внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції. В іншому варіанті втілення даного винаходу від 750 000 до 80 мільйонів hES клітини та/або їхніх похідних ресуспендують у 100 мл нормального сольового розчину і вводять через внутрішньовенну інфузію.

ПРИКЛАД 1:

Пацієнт, у якого діагностовано аутизм з "пурхаючим" тремором, гіперактивним станом, без соціальних навичок, без зорового контакту, з обертальними рухами, нездатністю до втілення вказівок, без бажання навчатися, демонстрували поліпшення введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні, включаючи нейронні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 2. Для цієї таблиці та всіх наступних таблиць, які стосуються графіків ін'єкцій, показник типу клітин "нейронні" стосується популяції hES клітин, які були частково диференційовані у середовищі (наприклад, DMEM), яке сприяє диференціації до невральних стовбурових клітин-попередників. Популяція клітин включає hES клітини та стовбурові клітини, які здебільшого є нейронними стовбуровими клітинами-попередниками. Показник "ненейрональні" стосується популяції hES клітин, які були частково диференційовані у середовищі (наприклад, RPMI), яке сприяє диференціації до стовбурових клітин-попередників, відмінних від нейрональних стовбурових клітин-попередників. Популяція клітин включає hES клітини та різні стовбурові клітини, які здебільшого не є нейрональними стовбуровими клітинами-попередниками.

ТАБЛИЦЯ 2

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/13	випробувана доза	ненейрональні
3/14	внутрішньом'язово	нейрональні
3/16	внутрішньом'язово	нейрональні
3/17	внутрішньом'язово	нейрональні
3/18	внутрішньом'язово	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово	нейрональні
3/21	внутрішньом'язово	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/23	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 2

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/24	внутрішньом'язово	нейрональні
3/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/31	внутрішньом'язово	нейрональні
4/3	внутрішньом'язово	нейрональні
4/4	внутрішньом'язово	нейрональні
4/5	внутрішньом'язово	нейрональні
4/6	внутрішньом'язово	нейрональні
4/7	внутрішньом'язово	нейрональні
4/11	внутрішньом'язово	нейрональні
4/12	внутрішньом'язово	нейрональні
4/13	внутрішньом'язово	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4/17	внутрішньовенно	нейрональні
4/19	внутрішньом'язово	нейрональні
4/21	внутрішньовенно	нейрональні
4/24	внутрішньом'язово	нейрональні
4/25	внутрішньом'язово	нейрональні
4/28	внутрішньовенно	нейрональні
5/1	внутрішньовенно	нейрональні
5/3	внутрішньовенно	нейрональні
5/5	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньовенно	нейрональні
5/10	внутрішньом'язово	нейрональні
5/12	внутрішньом'язово	нейрональні
5/15	внутрішньовенно	нейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні
5/31	внутрішньовенно	нейрональні
6/2	внутрішньовенно	ненейрональні
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні
6/7	внутрішньовенно	нейрональні
6/9	внутрішньовенно	ненейрональні
6/12	внутрішньовенно	нейрональні
6/14	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
6/16	внутрішньом'язово	нейрональні
6/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/21	внутрішньом'язово	нейрональні
6/23	внутрішньовенно	нейрональні
7/3	внутрішньовенно	нейрональні
7/5	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/12	внутрішньом'язово	нейрональні
7/14	внутрішньом'язово	нейрональні
7/17	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
7/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/31	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 2

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньом'язово	нейрональні
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від дегенеративних порушень нервової системи

- 5 Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять у кількості від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від дегенеративних порушень нервової системи, включаючи, крім інших, кортикобазальну дегенерацію, церебелярну атрофію Олівіо-Понто, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, слабоумство, атрофію слухового нерва та хворобу рухових нейронів. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин.

- 15 Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування дегенеративних порушень нервової системи у дітей включає щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції у перший місяць, ін'єкції тричі на тиждень протягом 2-4-го місяців, щотижневі ін'єкції у 5-й та 6-й місяці та щотижневі бустерні ін'єкції протягом 9-12-го місяців. Для дорослих типовий протокол включає щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції разом з введенням через епідуральний катетер, поперекову пункцію, інтратекальний або каудальний шляхи. Після цього здійснюють дві внутрішньовенні інфузії з мінімальним інтервалом принаймні у 7 днів. І нарешті, бустерні ін'єкції вводять раз на місяць протягом 6 місяців а потім раз на 2 місяці протягом принаймні 6 місяців. Лікування може тривати протягом довгих періодів і навіть може тривати протягом усього життя, якщо хвороби є прогресуючими.

- 20 У разі прогресуючих та дегенеративних порушень зупинка або стабілізація прогресування хвороби через швидке втручання згідно з практикою даного винаходу дозволяє збільшувати самостійність пацієнта. Лише після стабілізуючого ефекту можна побачити певні поліпшення.

ПРИКЛАД 2:

- 30 Пацієнт, який мав дворічну історію періодичного прогресуючого розсіяного склерозу і щодня приймає SOLUMEDROL (метилпреднізолон), не міг ходити, не мав контролю над міхуром та кишечником і часто страждав від респіраторних порушень.

Відповідно до лікування згідно з даним винаходом, стан суб'єкта поліпшився, пацієнт зміг ходити, відновився контроль над міхуром та кишечником, і приймання SOLUMEDROL було скорочено. MRI показала 50 % поліпшення.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/15	випробувана доза	нейрональні
7/25	внутрішньом'язово	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/28	внутрішньом'язово	нейрональні
7/29	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 3

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/1	внутрішньом'язово	нейрональні
8/2	внутрішньом'язово	нейрональні
8/3	внутрішньом'язово	нейрональні
8/4	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/5	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/9	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/11	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	нейрональні
8/22	внутрішньом'язово × 4	Hes
8/24	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
9/2	внутрішньовенно	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	нейрональні
9/15	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
9/19	внутрішньовенно	нейрональні
9/22	внутрішньом'язово	нейрональні
9/26	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
9/29	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
10/6	внутрішньом'язово	ненеурональні
10/13	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненеурональних
10/17	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
10/20	внутрішньовенно	нейрональні
10/24	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненеурональних
10/31	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненеурональних
11/3	внутрішньовенно внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
11/7	внутрішньом'язово	ненеурональні
11/21	внутрішньовенно	ненеурональні
11/24	внутрішньом'язово	ненеурональні
1/19	внутрішньом'язово × 2	ненеурональні нейрональні
1/25	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
2/2	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненеурональні нейрональні
2/15	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
2/23	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
3/2	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
3/8	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненеурональні
3/16	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
5/2	внутрішньом'язово × 2	ненеурональні
5/12	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
6/8	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні
6/16	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненеурональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 3

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/3	внутрішньом'язово	нейрональні
7/4	внутрішньом'язово	нейрональні
7/5	внутрішньом'язово	нейрональні
7/6	внутрішньом'язово	нейрональні
7/7	внутрішньом'язово	нейрональні
7/18	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
7/22	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
7/24	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
8/1	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
8/4	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
8/28	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
9/2	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	ненейрональні

ПРИКЛАД 3:

- 5 60-річний чоловік мав ALS (хворобу рухових нейронів) два роки тому зі швидким виснаженням функції рук та кистей. Спостерігалися постійні судомні скорочення м'язів та фасцикуляція рук, кистей та язика. Він не міг здійснити супінацію та пронацію лівої руки або підняти її над головою. Його права рука піднімалася вгору різким рухом, і він мав скелетоподібні руки.

- 10 Через півтора року після лікування його руки відновилися з кістяка з гіпотенарних та тенарних м'язів обох рук. Обидві руки мають здатність до супінації та пронації. Пацієнт має такі самі труднощі з ковтанням, які з того часу не погіршилися. Не спостерігається виснаження функції рук, погіршення дихання та мови.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 4.

ТАБЛИЦЯ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/2	внутрішньом'язово	нейрональні (випробувана доза)
8/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/5	внутрішньом'язово	нейрональні
8/8	внутрішньом'язово	нейрональні
8/9	внутрішньом'язово	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово	нейрональні
8/11	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	нейрональні
8/17	внутрішньом'язово	hES

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/22	внутрішньом'язово	нейрональні
8/23	внутрішньом'язово	нейрональні
8/24	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
8/26	внутрішньом'язово	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово	нейрональні
8/31	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
9/2	внутрішньовенно	нейрональні
9/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні змішані
9/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
9/16	внутрішньом'язово	змішані
9/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні змішані
9/22	внутрішньовенно	нейрональні
9/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
9/26	внутрішньом'язово	змішані
9/27	внутрішньом'язово	змішані
9/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
9/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані ненейрональні
10/3	внутрішньовенно	змішані
10/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/10	внутрішньовенно	нейрональні
10/12	внутрішньовенно	змішані
10/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні змішані
10/20	епідурально	нейрональні
10/21	внутрішньовенно	нейрональні
10/24	внутрішньовенно	змішані
10/27	внутрішньовенно	нейрональні
10/28	внутрішньовенно	змішані
10/31	внутрішньовенно	змішані
11/2	внутрішньовенно	змішані
11/3	епідурально	нейрональні
11/4	внутрішньовенно	змішані
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/11	внутрішньом'язово	нейрональні
11/14	внутрішньом'язово	нейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/19	внутрішньом'язово	нейрональні
12/21	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/23	внутрішньом'язово	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово	нейрональні
1/3	внутрішньом'язово	нейрональні
1/9	внутрішньом'язово	нейрональні
1/12	внутрішньом'язово	нейрональні
1/13	внутрішньовенно	ненейрональні
1/16	внутрішньовенно	нейрональні
1/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
1/23	епідурально	нейрональні
1/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
1/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/1	внутрішньовенно	нейрональні
2/3	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/8	внутрішньовенно	ненейрональні
2/10	внутрішньовенно	ненейрональні
2/13	внутрішньовенно	ненейрональні
2/15	внутрішньовенно	ненейрональні
2/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/27	внутрішньовенно пероральний спрей	нейрональні ненейрональні
3/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/6	внутрішньовенно	ненейрональні
3/8	епідурально	нейрональні
3/9	епідурально	нейрональні
3/10	епідурально	нейрональні
3/11	внутрішньовенно	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/27	внутрішньовенно	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
3/31	внутрішньом'язово пероральний спрей	нейрональні ненейрональні
4/3	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/7	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/10	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/19	епідурально	нейрональні
4/24	внутрішньовенно	нейрональні
4/26	внутрішньовенно	ненейрональні
4/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/3	внутрішньом'язово	нейрональні
5/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/8	внутрішньовенно	ненейрональні
5/11	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
5/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
6/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
6/2	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
6/5	епідуральний катетер	нейрональні
6/6	епідуральний катетер	нейрональні
6/7	епідуральний катетер	нейрональні
6/12	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
6/16	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
6/21	внутрішньом'язово	нейрональні
6/24	внутрішньом'язово	нейрональні
7/3	внутрішньовенно	нейрональні
7/5	внутрішньовенно	нейрональні
7/7	внутрішньовенно	нейрональні
7/10	внутрішньовенно	нейрональні
7/12	внутрішньовенно	нейрональні
7/14	внутрішньовенно	нейрональні
7/17	внутрішньовенно	ненейрональні
7/20	внутрішньовенно	ненейрональні
7/24	внутрішньовенно	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/25	епідурально (інтратекально)	ненейрональні
7/31	внутрішньовенно	нейрональні
8/2	внутрішньовенно	нейрональні
8/3	внутрішньовенно	ненейрональні
8/8	внутрішньовенно	ненейрональні
8/11	внутрішньовенно	ненейрональні
8/16	внутрішньовенно	нейрональні
8/23	внутрішньовенно	нейрональні
8/28	внутрішньовенно	ненейрональні
8/29	внутрішньовенно	ненейрональні
9/5	внутрішньовенно	ненейрональні
9/6	внутрішньовенно	ненейрональні
9/8	внутрішньовенно	ненейрональні
9/13	внутрішньовенно	ненейрональні
9/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/19	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
9/20	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/2	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
10/25	внутрішньовенна інфузія	змішані
10/27	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
11/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
11/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
11/10	інтратекально	нейрональні
11/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 4

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
11/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні нечайрональні
11/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
11/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
11/24	внутрішньовенно	нейрональні
11/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
12/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
12/4	внутрішньовенна інфузія	змішані
12/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
12/8	внутрішньовенно	нейрональні
12/11	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
12/14	внутрішньовенна інфузія	нечайрональні
12/15	внутрішньовенна інфузія	нечайрональні
12/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
12/20	внутрішньовенно	нейрональні
12/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
1/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
1/8	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/9	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/10	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
1/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
1/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
1/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані

ПРИКЛАД 4:

- У пацієнта було діагностовано хворобу Паркінсона. Пацієнт не реагував на стандартне лікування, і його стан з часом погіршувався. Він мав типову човгаючу ходу. Спостерігався односторонній тремор правої руки, і фізіологічно пацієнт був дуже ослаблений. Він не міг відкрити очі. З початку лікування стан пацієнта поступово поліпшився, і після одного року лікування з застосуванням hES клітин пацієнт поліпшення було помітним. Хода нормалізувалася, тремор руки є мінімальним, спостерігається фізіологічне поживлення. Очі повністю відкриваються. Пацієнт може писати, що було неможливим на початку лікування. Зменшилася залежність від інших осіб.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 5.

ТАБЛИЦЯ 5

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні (випробувана доза)
1/31	внутрішньом'язово	нейрональні
2/1	внутрішньовенно	нейрональні
2/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
2/3	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
2/4	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
2/5	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
2/6	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
2/8	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
2/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
2/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
2/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
2/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/14	внутрішньовенно	нейрональні
2/15	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/23	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/25	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/28	внутрішньовенно	нейрональні
3/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 5

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/3	внутрішньовенно	нейрональні
3/4	внутрішньом'язово	нейрональні
3/5	внутрішньовенно	нейрональні
3/7	внутрішньом'язово	нейрональні
3/9	внутрішньовенно	ненейрональні
3/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/28	внутрішньовенно	нейрональні
3/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні 9ненейрональні
3/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/31	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/3	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/4	внутрішньовенно внутрішньом'язово внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/5	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/6	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/7	внутрішньовенно внутрішньом'язово внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/8	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/14	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/15	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 5

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/21	інфузія	ненейрональні
7/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/14	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/15	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
7/16	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
7/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/22	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/23	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/24	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
7/25	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/28	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
7/29	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
9/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/17	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
9/18	внутрішньовенна інфузія	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 5

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/19	внутрішньовенно	нейрональні
9/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/23	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/24	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/25	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
9/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
9/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
9/28	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
9/29	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	нейрональні
9/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/14	внутрішньовенна інфузія	змішані
11/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/19	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/23	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/24	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/25	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
11/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 5

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/13	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/14	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/15	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
1/18	внутрішньовенно	ненейрональні
1/19	внутрішньовенно	ненейрональні
1/20	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
1/21	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
1/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
1/24	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
1/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
1/27	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/28	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
1/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні

Лікування від кіркового паралічу

- 5 Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять у кількості від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від кіркового паралічу. Протокол та дозування є такими самими, як для лікування від нейродегенеративних порушень.

ПРИКЛАД 5:

- 10 48-річний чоловік, у якого було діагностовано AIMS як CP при народженні, мав нерозбірливу мову, човгаючу ходу, утруднене ковтання та лівосторонній геміпарез. Для підтвердження було складено діаграму м'язового тону, рефлексів та сили.

- 15 Після шести місяців лікування мова стала чіткішою, зникло утруднене ковтання, пацієнт здатен користуватися лівою частиною тіла, і його хода поліпшилася. Він може голитися лівою рукою, а також користуватися лівою рукою для того, щоб брати чашки і т. ін. Рівновага поліпшилася, і він може здійснювати довгі прогулянки. Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 6.

ТАБЛИЦЯ 6

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/8	випробувана доза	ненейрональні
3/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
3/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
4/8	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 2	нейрональні
4/9	внутрішньовенно × 3 внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні
4/10	внутрішньовенно × 3 внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні
5/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/11	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно	нейрональні
5/12	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
5/13	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
5/14	внутрішньовенна інфузія внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/15	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
7/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/20	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
7/21	внутрішньовенна інфузія × 2	ненейрональні
7/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/24	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/25	глибока спінальна	нейрональні
7/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/28	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
7/31	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/3	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/4	внутрішньовенна інфузія × 2	ненейрональні
8/5	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/7	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/8	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 6

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/14	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
8/16	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
8/17	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
8/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
8/19	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
8/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/25	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРИКЛАД 6:

5 Трирічну дівчинку було доставлено до клініки з СР. Вона виглядала й поводити себе як
одномісячна дитина, яка не могла тримати голову, спостерігалися слабкий плач, відсутність
реакції та нездатність до смоктання з пляшки. Вона була абсолютно в'ялою.

Після півторарічного лікування вона піросла і виглядає як дворічна дитина. Вона тримає
голову, впізнає батьків, повзає по ліжку, їсть нормальну їжу, посміхається, коли впізнає, і може
сидіти з опорою, а також зробила кілька кроків з підтримкою матері. Вона має геміплегічну ходу,
а також почала кликати своїх батьків.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 7.

ТАБЛИЦЯ 7

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/4	внутрішньом'язово	нейрональні (випробувана доза)
8/5	внутрішньом'язово	нейрональні
8/8	внутрішньом'язово	нейрональні
8/9	внутрішньом'язово	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово	нейрональні
8/11	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	нейрональні
8/17	внутрішньом'язово	нейрональні
8/18	внутрішньом'язово	нейрональні
8/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/22	внутрішньом'язово	змішані
8/23	внутрішньом'язово	змішані
8/25	внутрішньом'язово	змішані
8/26	внутрішньом'язово	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово	нейрональні
8/30	внутрішньом'язово	нейрональні
8/31	внутрішньом'язово	нейрональні
9/1	внутрішньом'язово	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 7

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово	змішані
9/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/16	внутрішньом'язово	змішані
9/19	внутрішньом'язово	нейрональні
9/23	внутрішньом'язово	нейрональні
9/26	внутрішньом'язово	змішані
9/28	внутрішньом'язово	змішані
9/30	внутрішньом'язово	змішані
10/3	внутрішньом'язово	змішані
10/5	внутрішньом'язово	нейрональні
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/17	внутрішньом'язово	змішані
10/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/21	внутрішньом'язово	нейрональні
10/24	внутрішньом'язово	змішані
10/28	внутрішньом'язово	змішані
10/31	внутрішньом'язово	змішані
11/4	внутрішньом'язово	змішані
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/11	внутрішньом'язово	нейрональні
11/14	внутрішньом'язово	нейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/25	m	ненейрональні
11/28	внутрішньом'язово	змішані
11/29	внутрішньом'язово	змішані
12/2	внутрішньом'язово	змішані
12/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/9	m	ненейрональні
12/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/14	m	нейрональні
12/16	внутрішньом'язово	нейрональні
12/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/21	m	нейрональні
12/23	внутрішньом'язово	нейрональні
12/26	m	ненейрональні
12/30	внутрішньом'язово	нейрональні
1/5	внутрішньом'язово	нейрональні
1/11	внутрішньом'язово	нейрональні
1/13	внутрішньом'язово	нейрональні
1/16	внутрішньом'язово	нейрональні
1/18	внутрішньом'язово	нейрональні
1/23	внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/27	m	нейрональні
1/30	внутрішньом'язово	нейрональні
2/1	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 7

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/3	внутрішньом'язово	нейрональні
2/6	внутрішньом'язово	нейрональні
2/8	внутрішньом'язово	нейрональні
2/10	внутрішньом'язово	нейрональні
2/13	внутрішньом'язово	нейрональні
2/15	внутрішньом'язово	нейрональні
2/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
22.2.06	внутрішньом'язово	нейрональні
2/24	внутрішньом'язово	нейрональні
2/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/1	m	нейрональні
3/3	внутрішньом'язово	нейрональні
3/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/24	внутрішньом'язово	нейрональні
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	нейрональні
3/31	внутрішньом'язово	нейрональні
4/7	внутрішньом'язово	нейрональні
4/10	внутрішньом'язово	нейрональні
4/12	внутрішньом'язово	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4/17	внутрішньом'язово	нейрональні
4/19	внутрішньом'язово	нейрональні
4/21	внутрішньом'язово	нейрональні
4/24	внутрішньом'язово	нейрональні
4/26	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/18	внутрішньом'язово	нейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні
5/26	внутрішньом'язово	нейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні
5/31	внутрішньом'язово	нейрональні
6/2	внутрішньом'язово	нейрональні
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні
6/12	внутрішньом'язово	нейрональні
6/16	внутрішньом'язово	нейрональні
6/19	внутрішньом'язово	нейрональні
6/21	внутрішньом'язово	нейрональні
6/28	внутрішньом'язово	нейрональні
6/30	внутрішньом'язово	нейрональні
7/4	внутрішньом'язово	нейрональні
7/7	внутрішньом'язово	нейрональні
7/17	внутрішньом'язово	нейрональні
7/19	m	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово	нейрональні
7/24	внутрішньом'язово	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/9	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 7

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/26	внутрішньом'язово	нейрональні
12/27	внутрішньом'язово	нейрональні
1/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/15	внутрішньом'язово	нейрональні
1/24	внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/29	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРИКЛАД 8:

У 8-річної дитини було діагностовано кірковий параліч та тяжке уроджене слабоумство, і вона не могла самостійно ходити. Вона не могла розпізнавати об'єкти і мала дуже низьку тривалість концентрації уваги. У дитини спостерігалася сильна слинотеча, і рот постійно був відкритий.

- 5 Після лікування слинотеча зникла, тривалість концентрації уваги збільшилася, і вигляд поправився. Дитина ходить з мінімальною підтримкою.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 8.

ТАБЛИЦЯ 8

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/9	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/11	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
10/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/7	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
12/8	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/10	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
12/11	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/12	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
12/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/16	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
12/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/20	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
12/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні нейрональні
12/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
12/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні змішані
12/27	внутрішньом'язово × 3	нейрональні
12/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово × 3	нейрональні
12/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 8

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/31	внутрішньом'язово × 3	нейрональні
1/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
1/9	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/10	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/11	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/15	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
1/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/17	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
1/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/21	внутрішньом'язово	змішані
1/22	внутрішньом'язово	змішані
1/23	внутрішньом'язово	змішані
1/24	внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/26	внутрішньом'язово	змішані
1/27	внутрішньом'язово	змішані
1/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
1/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
1/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
1/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/2	внутрішньовенно	ненейрональні
2/2	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від травми нервової системи

- 5 Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять у кількості від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від травми нервової системи, включаючи, крім інших, пошкодження головного мозку, кому та вегетативний стан. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин.

- 10 Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від травми нервової системи включає щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції протягом перших 2 місяців разом з інтратекальними та епідуральними ін'єкціями.

Лікування від інсульту або удару

- 15 Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять у кількості від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від інсульту або удару. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин.

Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від інсульту включає щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції протягом двох тижнів і внутрішньовенну інфузію протягом 3 наступних днів у перший місяць, внутрішньовенну інфузію протягом 2 днів кожні 15 днів у 2-й та 3-й місяці, внутрішньовенну інфузію протягом 2 днів та інтратекальну ін'єкцію у 5-й місяць і внутрішньовенну інфузію протягом 4 днів з наступною внутрішньом'язовою ін'єкцією протягом 4 днів у 8-й, 10-й та 12-й місяці.

ПРИКЛАД 9:

Пацієнт, у якого було діагностовано інсульт або удар, страждав від правостороннього геміпарезу зі слинотечею, утрудненим ковтанням та нездатністю розмовляти або ходити. Крім того, пацієнт страждав від раку товстої кишки. Після лікування згідно з даним винаходом пацієнт демонстрував ознаки поліпшення, оскільки поліпшилася мовна та моторна функція, зміцнився хребет і геміпарез вилікувався.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 9.

ТАБЛИЦЯ 9

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/17	випробувана доза	ненейрональні
8/22	внутрішньом'язово	hES
8/23	внутрішньом'язово × 2	нейрональні hES
8/24	внутрішньом'язово × 2	hES
8/25	внутрішньом'язово	hES
8/26	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово	нейрональні
8/30	внутрішньовенно	нейрональні
8/31	внутрішньом'язово	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/5	внутрішньовенно	ненейрональні
9/6	внутрішньовенно	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньовенно	нейрональні
9/9	внутрішньовенно	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/13	внутрішньовенно	нейрональні
9/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/19	внутрішньовенно	нейрональні
9/22	внутрішньовенно	нейрональні
9/26	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/29	внутрішньовенно	нейрональні
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/10	внутрішньовенно	нейрональні
10/13	внутрішньовенно	нейрональні
10/17	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
10/20	внутрішньовенно	ненейрональні
10/24	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
10/27	внутрішньовенно	нейрональні
10/31	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
11/3	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньовенно	ненейрональні
11/14	внутрішньом'язово	нейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/4	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
12/12	внутрішньовенно	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 9

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/19	внутрішньовенно	нейрональні
12/26	внутрішньовенно	ненейрональні
1/4	внутрішньовенно	нейрональні
1/11	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
8/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
8/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/1	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/2	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні

ПРИКЛАД 9:

5 У 82-річного чоловіка 5 років тому трапився мозковий інсульт, і він мав правосторонній геміпарез, з асиметрією обличчя та нерозбірливою мовою. Він пересувався з ціпком, мав сильну кульгавість і не міг їсти правою рукою через утруднену координацію. Він не міг сісти або підвестися самостійно і при ходінні тягнув ступні. Спостерігалася слинотеча, і він також не міг належним чином ковтати.

10 Через два місяці після лікування він може ходити без підтримки, сидить і стоїть самостійно, їсть правою рукою, має розбірливу мову і не має асиметрії обличчя. Він може підводитися зі стільця. Згинає уражену ногу в коліні при ходінні, утримуючи рівновагу.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 10.

ТАБЛИЦЯ 10

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/4	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
11/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/7	внутрішньом'язово	нейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	нейрональні
11/10	внутрішньом'язово	нейрональні
11/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/15	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
11/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
11/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/23	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/24	внутрішньом'язово	нейрональні
11/27	внутрішньом'язово	нейрональні
11/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/29	внутрішньом'язово	нейрональні
11/30	внутрішньом'язово	нейрональні
12/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/5	внутрішньовенна інфузія	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 10

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/6	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	змішані
12/7	внутрішньом'язово	змішані
12/8	внутрішньом'язово	змішані
12/9	внутрішньом'язово	змішані
12/11	внутрішньом'язово	змішані
12/12	внутрішньом'язово	змішані
12/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
12/15	внутрішньом'язово	змішані
12/16	внутрішньом'язово	змішані
12/18	внутрішньом'язово	змішані
12/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
12/20	внутрішньом'язово	змішані
12/21	внутрішньом'язово	змішані
12/22	внутрішньом'язово	змішані
12/23	внутрішньом'язово	змішані
12/25	внутрішньом'язово	нейрональні
12/26	внутрішньом'язово	нейрональні
12/27	внутрішньовенно	змішані
12/28	внутрішньом'язово	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово	нейрональні
12/30	внутрішньом'язово	нейрональні
1/1	внутрішньом'язово	змішані
1/2	внутрішньом'язово	змішані
1/3	внутрішньовенно	ненейрональні
1/4	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від сімейних порушень нервової системи

- Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять суб'єктам у кількості від приблизно 750000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від сімейних порушень нервової системи, включаючи, крім інших, церебральну атрофію Олівію-Понто та хорею Хантінгтона. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин. Шляхами введення є внутрішньом'язовий та внутрішньовенний, разом з інтратекальним, через епідуральний катетер та внутрішньовенною інфузією. Найімовірніше це має тривати до кінця життя суб'єкта, але у перший рік має здійснюватися така інтенсивна програма: щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції протягом принаймні трьох місяців, і в цей період також здійснюють інтратекальне введення, введення через епідуральний катетер та внутрішньовенну інфузію. Таку саму серію ін'єкцій здійснюють після півторамісячного інтервалу протягом періоду в 21 день. Щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції продовжують, а потім скорочують до трьох разів на тиждень, двох разів на тиждень, одного разу на тиждень, одного разу на два тижні, а потім до одного разу на місяць, залежно від стану пацієнта. Інтратекальні ін'єкції можуть повторюватися з інтервалом у 4-6 місяців, як і введення за допомогою епідурального катетера. Внутрішньовенні інфузії можуть здійснюватися раз на два тижні, раз на місяць або раз на два місяці.

ПРИКЛАД 10:

- Пацієнт, у якого діагностовано спорадичну спіноцеребральну атаксію з нездатністю до повертання у ліжку, ходіння або зміни позиції під час сидіння, мав утруднену мову, тремор і був неспроможний підняти шию.

- Після лікування з введенням стовбурових клітин згідно з практикою даного винаходу спостерігалися поліпшення в усіх симптомах, і пацієнт міг сам тримати рівновагу й зробити кілька кроків. Мова стала складною.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 11.

ТАБЛИЦЯ 11

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/8	випробувана доза	ненейрональні
8/9	внутрішньом'язово	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/11	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/13	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/17	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
8/19	внутрішньом'язово	hES
8/23	внутрішньом'язово	нейрональні hES
8/24	внутрішньом'язово × 2	hES
8/25	внутрішньом'язово × 2	hES
8/26	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/31	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово	нейрональні
9/15	епідурально	нейрональні
9/16	внутрішньом'язово	нейрональні
9/19	внутрішньовенно	нейрональні
9/22	внутрішньовенно	нейрональні
9/28	внутрішньом'язово	нейрональні
9/30	внутрішньовенно	нейрональні
10/3	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
10/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні суміш нейрональних та ненейрональних
10/5	внутрішньовенно	нейрональні
10/13	внутрішньом'язово	нейрональні
10/14	внутрішньосуглобно	нейрональні
10/17	внутрішньовенно	нейрональні
11/15	внутрішньовенно	нейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньовенно	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
12/6	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/13	внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
12/15	епідурально	нейрональні
12/16	внутрішньом'язово	нейрональні
12/21	внутрішньом'язово	нейрональні
12/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
12/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
3/5	спінально	ненейрональні

ПРИКЛАД 11:

Діагноз сімейна церебральна атрофія Олівіо-Понто пацієнтці було поставлено в Університеті Джона Хопкінса. Її батько, сестра-близнючка та брат страждали від цієї ж самої хвороби. Вона могла лише розмовляти на видиху, була прикута до інвалідного візка з постійним нетриманням сечі та необхідністю ручного випорожнення. Вона мала тремор в усьому тілі і не могла самостійно тримати рівновагу навіть під час сидіння. Очікувалася важка постуральна артеріальна гіпотензія.

Після 2 років лікування пацієнтка ходить до туалету для відправлення природних функцій, добре розмовляє, не має тремору і здатна ходити з підтримкою. З того часу погіршення не спостерігалось, хоча її сестра-близнючка є прикутою до ліжка тією ж самою хворобою. Постуральна артеріальна гіпотензія відсутня, і погіршення стану напевно не відбулося.

Лікування від порушень шкіри

Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять через підшкірну або внутрішньовенну ін'єкцію або через локальне або місцеве нанесення у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від порушень шкіри, включаючи, крім інших, незагойні виразки, псоріаз, пролежні та саркоїдоз. У разі порушень шкіри hES клітини також можуть застосовуватися місцево для лікування від порушення або пошкодження шкіри. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин.

В одному варіанті втілення hES клітини або диференційовані клітини шкіри та ембріональний екстракт змішують з біосумісним носієм, таким, як гель, мазь або паста, і наносять на пошкоджену шкіру або слизову тканину для прискорення загоєння, а також для загоєння ран, які важко загоюються, таких, як діабетичні виразки та пролежні. В альтернативному варіанті клітини можуть забезпечуватись у суспензії або емульсії. В одному варіанті втілення носій також містить антимікробні агенти, анальгетики або інші фармацевтичні засоби.

В іншому, альтернативному варіанті hES клітини вирощують на стерильному штучному пористому субстраті, такому, як муслін, і наносять безпосередньо на рану. Через 12-24 години муслін забирають і стовбурові клітини продовжують рости, загоюючи рану. Введені всередину уражених тканин, hES клітини диференціюють і зрештою замінюють пошкоджені клітини.

ПРИКЛАД 12:

70-річна жінка зазнала опіку лівої щиколотки, який не загоювався, незважаючи на традиційні заходи терапії. Після застосування hES клітин до місця опіку рана почала загоюватися і через три роки шкіра стала абсолютно здоровою.

Лікування від аутоімунних порушень

Клітини hES та/або їхні похідні, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники згідно з практикою даного винаходу, вводять через внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньосуглобну ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію або їх комбінацію у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин для лікування від аутоімунних порушень, включаючи, крім інших, системний червоний вовчак, анкілозуючий спондилоартрит, кардіоміопатію, саркоїдоз, артрит та виразковий коліт. В іншому варіанті втілення вводять від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин. Введення hES клітин є високоефективним не лише для лікування від аутоімунних порушень, але й для відновлення пригніченої імунної системи. Як альтернативу лікуванню імуносупресорами або як спосіб "примування" пацієнтів для трансплантації органа або іншого медичного втручання hES клітини та їх похідні можуть застосовуватися для забезпечення прийняття органа через зниження процесів відторгнення трансплантата хазяїном.

Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від аутоімунних порушень включає щоденні ін'єкції протягом перших 2 місяців, ін'єкції через день разом з внутрішньовенною інфузією протягом 3-го місяця, щотижневі ін'єкції разом з 2-денною безперервною внутрішньовенною інфузією кожні 15 днів протягом 5-7-го та 10-12-го місяців і бустерні ін'єкції кожні 3 місяці протягом року, а потім кожні 6 місяців протягом року.

ПРИКЛАД 13:

Пацієнтка, яка страждала від псоріазу протягом останніх 26 років, була прикута до інвалідного візка і мала гіпертонію, цукровий діабет та псоріатичний артрит з великими виразками на нозі, які не загоювалися і не піддавалися пересаджуванню шкіри.

Після отримання терапії протягом 6 місяців пацієнтка не має виразок та артриту. Її діабет та гіпертонія трималися під контролем. Вона почала ходити самостійно, відновила всі види активності і приймає бустерні дози протягом останнього року. Вона заявляє, що почала ходити вперше за останні 26 років і може самостійно виконувати всю господарську роботу.

Лікування з застосуванням стовбурових клітин здійснювали на місцях ураження, і вони стали загоюватися. Також після лікування перестали виявлятися нові виразки. Лускатість та свербіння шкіри і набрякання ніг також зменшилися. Діабетичний стан також лікувався з контролюванням кров'яного тиску, що дозволило знизити медикаментозне лікування.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 12.

ТАБЛИЦЯ 12

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/27	випробувана доза	ненейрональні
1/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/20	внутрішньом'язово	нейрональні
2/23	внутрішньом'язово	нейрональні
2/28	m	нейрональні
4/1	внутрішньом'язово	нейрональні
4/7	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
4/10	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
4/21	m	суміш нейрональних та ненейрональних
6/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/6	m	ненейрональні
7/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/17	внутрішньом'язово спрей	ненейрональні
11/1	внутрішньом'язово спрей	суміш нейрональних та ненейрональних
11/2	внутрішньом'язово спрей	суміш нейрональних та ненейрональних
11/3	внутрішньом'язово спрей	суміш нейрональних та ненейрональних
11/4	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
11/5	внутрішньовенно спрей	ненейрональні
11/6	внутрішньом'язово спрей	ненейрональні
11/7	внутрішньом'язово спрей	ненейрональні
11/11	внутрішньовенно спрей	нейрональні
11/14	внутрішньовенно спрей	нейрональні
11/15	внутрішньом'язово спрей	ненейрональні
11/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньовенно	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/29	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
1/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/28	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від порушень крові

Ще один варіант втілення способу згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від порушень крові, таких, як тромбоцитопенія, таласемія, гостра мієлоїдна лейкемія, шляхом внутрішньовенної ін'єкції hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники. Клітини вводять протягом 10-14 днів, а потім повторюють введення раз на тиждень для доброякісних станів. Для злоякісних станів ін'єкції здійснюють щодня протягом 40 днів, а потім повторюють у разі рецидиву.

Лікування від генетичних порушень

Інший варіант втілення способів трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від генетичних порушень, включаючи, крім інших, синдром Дауна, атаксію Фридрейха, хорею Хантінгтона, синдром Аспергера та атрофію хребтових м'язів

Симптоми генетичних порушень виявляються через уроджене слабоумство, дисфункцію скелетних м'язів та органну недостатність, у комбінації або окремо, і призводять до серйозного невиліковного ослаблення та зниження очікуваної тривалості життя. У випадках, коли пацієнти страждають від генетичних порушень, hES клітини вводяться пацієнтові згідно з практикою даного винаходу і відразу після введення диференціюють для забезпечення в організмі пацієнта популяції клітин, які експресують відсутній або порушений генний продукт з наступним відновленням внутрішньоклітинного гомеостазу.

Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від генетичних порушень включає щоденні внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції протягом першого місяця, ін'єкції через день протягом 2-го місяця, ін'єкції двічі на тиждень протягом 3-го місяця, ін'єкції раз на тиждень протягом 5, 7, 9, 11 та 12-го місяців та бустерні ін'єкції кожні 3 місяці протягом року. Також здійснюють внутрішньовенні інфузії кожні 15 днів.

ПРИКЛАД 14:

Пацієнтка з синдромом Дауна не реагувала на мовні команди, була неспроможна підніматися й спускатися по сходах і мала низьку масу тіла в результаті утрудненого харчування. Пацієнтка не могла самостійно їсти, демонструвала типову широку стійку і страждала від частого кашлю та застуд. Вона мала характерні "монголоїдні" очі.

Після лікування згідно з даним винаходом пацієнтка здатна розуміти й виконувати мовні команди, почала розмовляти і підніматися й спускатися по сходах. Тест DQ виявив розумовий вік з відставанням на 1 рік від хронологічного віку порівняно з відставанням у 2 роки 6 місяців за період, менший за один рік. У соціальному відношенні вона ходить до школи й грає з іншими дітьми. Вона також самостійно харчується.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 13.

ТАБЛИЦЯ 13

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/8	випробувана доза	ненейрональні
7/16	внутрішньом'язово	нейрональні
7/25	внутрішньом'язово	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні
7/30	внутрішньом'язово	нейрональні
8/3	внутрішньом'язово	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	нейрональні
8/18	внутрішньом'язово	нейрональні
8/22	внутрішньом'язово	hES
8/26	внутрішньом'язово	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово	нейрональні
8/31	внутрішньом'язово	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово	нейрональні
9/6	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/19	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 13

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/27	внутрішньом'язово	нейрональні
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/11	внутрішньом'язово	нейрональні
11/14	внутрішньом'язово	нейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/28	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
12/4	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/15	внутрішньом'язово	нейрональні
12/19	внутрішньом'язово	нейрональні
12/27	внутрішньовенно	нейрональні
¼	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/11	внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
1/19	внутрішньом'язово	нейрональні
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/30	внутрішньом'язово	нейрональні
2/9	внутрішньом'язово	нейрональні
2/13	внутрішньом'язово	нейрональні
2/23	внутрішньом'язово	нейрональні
2/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/10	внутрішньом'язово	нейрональні
3/14	внутрішньом'язово	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово	нейрональні
5/11	внутрішньом'язово	нейрональні
5/15	внутрішньом'язово	нейрональні
5/16	внутрішньом'язово	нейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні
5/18	внутрішньом'язово	нейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні
7/3	внутрішньом'язово	нейрональні
7/5	внутрішньом'язово	нейрональні
7/11	внутрішньом'язово	нейрональні
7/13	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 13

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/17	внутрішньом'язово	нейрональні
7/19	внутрішньом'язово	нейрональні
7/21	внутрішньовенно	нейрональні
7/24	внутрішньом'язово	нейрональні
7/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/31	внутрішньом'язово	нейрональні
8/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРИКЛАД 15:

У 3-річної дівчинки було діагностовано синдром Дауна. Вона не могла розмовляти, розуміти мову або підніматися й спускатися по сходах. Вона не могла самостійно їсти, і її мова, яка складалася з окремих слів, була дуже нерозбірливою.

Після 8 місяців лікування вона все розуміє, вимовляє речення з трьох слів і розпізнає кольори, форми та розміри. Вона може самостійно підніматися й спускатися по сходах і почала самостійно їсти.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 14.

ТАБЛИЦЯ 14

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/30	внутрішньом'язово	нейрональні (випробувана доза)
2/6	внутрішньом'язово	нейрональні
2/7	внутрішньом'язово	нейрональні
2/8	внутрішньом'язово	нейрональні
2/9	внутрішньом'язово	нейрональні
2/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/13	внутрішньом'язово	нейрональні
2/15	внутрішньом'язово	нейрональні
2/16	внутрішньом'язово	нейрональні
2/17	внутрішньом'язово	нейрональні
2/20	внутрішньом'язово	нейрональні
2/22	внутрішньом'язово	нейрональні
2/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/1	внутрішньом'язово	нейрональні
3/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/13	внутрішньом'язово	нейрональні
3/15	внутрішньом'язово	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/24	внутрішньом'язово	нейрональні
3/26	внутрішньом'язово	нейрональні
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	нейрональні
4/3	внутрішньом'язово	нейрональні
4/5	внутрішньом'язово	нейрональні
4/7	внутрішньом'язово	нейрональні
4/10	внутрішньом'язово	нейрональні
4/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/14	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 14

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/21	внутрішньом'язово	нейрональні
4/24	внутрішньом'язово	нейрональні
4/26	внутрішньом'язово	нейрональні
4/28	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні
5/10	внутрішньом'язово	нейрональні
5/12	внутрішньом'язово	нейрональні
5/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні
5/24	внутрішньом'язово	нейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні
6/7	внутрішньом'язово	нейрональні
6/10	внутрішньом'язово	нейрональні
6/14	внутрішньом'язово	нейрональні
6/16	внутрішньом'язово	нейрональні
6/19	внутрішньом'язово	нейрональні
6/21	внутрішньом'язово	нейрональні
6/23	внутрішньовенно	ненейрональні
6/27	внутрішньом'язово	нейрональні
6/29	внутрішньом'язово	нейрональні
7/3	внутрішньом'язово	нейрональні
7/5	внутрішньом'язово	нейрональні
7/12	внутрішньом'язово	нейрональні
7/14	внутрішньом'язово	нейрональні
7/17	внутрішньом'язово	нейрональні
7/19	внутрішньом'язово	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово	нейрональні
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні
7/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/26	внутрішньом'язово	нейрональні
8/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/16	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 14

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/4	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
12/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/14	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
12/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/27	внутрішньом'язово	нейрональні
1/1	внутрішньом'язово	змішані
1/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/22	внутрішньом'язово	змішані
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/28	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРИКЛАД 16:

5 13-річний хлопчик страждав від генетичного дефекту з браком концентрації, частими судомами та порушенням зору. Він мав повністю звужене поле зору. Йому було важко сидіти у класі та дивитися на дошку, хоча він сидів за першою партою. Він мав відставання від віх і якщо щось читав, то йому доводилося прочитати тричі, щоб запам'ятати прочитане. Він також мав труднощі з визначенням розташування предметів у кімнаті.

10 З часу початку лікування з застосуванням hES клітин його зір поліпшився, і він сидить у класі на два ряди далі і може бачити дошку значно краще. Він здатен запам'ятовувати набагато більше, і час реакції на мовні команди поліпшився. У нього не буває стільки судом, як раніше, і його медикаментозне лікування було зменшено. Повідомлення від офтальмолога показують, що нечутливі зони на периферії відновилися.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 15.

15

ТАБЛИЦЯ 15

Дата	Шлях введення	Типи клітин
6/8	внутрішньом'язово	нейрональні (випробувана доза)
6/9	внутрішньом'язово	нейрональні
6/12	внутрішньом'язово	нейрональні
6/13	внутрішньом'язово	нейрональні
6/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/16	внутрішньом'язово	нейрональні
6/20	внутрішньом'язово	нейрональні
6/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/22	внутрішньом'язово	нейрональні
6/23	внутрішньовенно	ненейрональні
6/27	внутрішньом'язово	нейрональні
6/28	внутрішньом'язово	нейрональні
6/29	внутрішньом'язово	нейрональні
7/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/4	внутрішньом'язово	нейрональні
7/5	внутрішньом'язово	нейрональні
7/6	внутрішньом'язово	нейрональні
7/7	внутрішньом'язово	нейрональні
7/10	внутрішньом'язово	нейрональні
7/11	внутрішньом'язово	нейрональні
7/12	внутрішньом'язово	нейрональні
7/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/14	внутрішньом'язово	нейрональні
7/17	внутрішньом'язово	нейрональні
7/18	внутрішньом'язово	нейрональні
7/20	внутрішньом'язово	нейрональні
7/21	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/22	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/24	внутрішньом'язово	нейрональні
7/25	внутрішньом'язово	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні
7/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/10	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/11	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/12	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/17	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 15

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/2/	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/2	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/3	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово × 3	ненейрональні
9/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/21	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
9/22	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/23	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
10/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/13	ретроорбітально	нейрональні
10/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/27	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
10/28	внутрішньовенна інфузія × 3	ненейрональні
10/31	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
11/2	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
11/3	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
11/6	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/14	ретроорбітально	нейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 15

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/30	внутрішньовенно	змішані
12/1	внутрішньовенна інфузія	змішані
12/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/5	внутрішньовенно	змішані
12/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/19	внутрішньовенно	ненейрональні
12/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/22	ретроорбітально	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово	нейрональні
2/2	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРИКЛАД 17:

5 Пацієнтом є 32-річний чоловік, який страждає від атаксії Фридрейха, і сестра якого померла від цієї хвороби. Він не міг стояти, мав нерозбірливу мову, утруднене ковтання, був прикутий до інвалідного візка і потребував допомоги у туалеті. Раніше він проходив лікування в Німеччині та США без результатів. Його серце було розширене і функціонувало на 15-20 %.

10 З початку лікування hES клітинами у нього спостерігається поліпшення. Він може розмовляти значно чіткіше і не має труднощів з ковтанням. Його серце поліпшилося в усіх вимірах, повернувшись до нормальних, і функціонує в обсязі до 58-60 %. Погіршення не спостерігалось.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 16.

ТАБЛИЦЯ 16

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/17	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
2/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/27	епідурально	нейрональні
2/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 16

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/2	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/3	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/6	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/7	епідурально (катетер)	нейрональні
3/8	епідурально (катетер)	нейрональні
3/9	епідурально (катетер)	нейрональні
3/10	епідурально (катетер)	нейрональні
3/13	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/10	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/15	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 16

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
4/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/29	внутрішньовенно	нейрональні
4/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/3	внутрішньовенно	нейрональні
5/5	внутрішньовенно епідурально	нейрональні
5/7	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/10	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/14	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/16	епідурально (інтратекально)	нейрональні
5/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
8/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
8/28	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/29	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
8/31	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 16

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/7	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/10	епідурально (інтратекально)	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/15	епідурально (катетер)	нейрональні
9/16	епідурально (катетер)	нейрональні
9/17	епідурально (катетер)	нейрональні
9/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
9/20	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/21	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	ненейрональні

Лікування від очних порушень

5 Інше застосування трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від очних порушень, включаючи, крім інших, Атрофію зорового нерва, дегенерацію жовтої плями, пошкодження ока, відторгнення рогівкових трансплантатів та пігментозний ретиніт, шляхом прямої ін'єкції нейрональних попередників та hES клітин згідно з практикою даного винаходу у ретробульбарну частину ока, поверхневу ділянку ока та внутрішню камеру ока.

10 Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від очних порушень включає 10 днів внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій з наступною ретробульбарною або інтравітреальною ін'єкцією, 15 днів внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій з наступною ретробульбарною ін'єкцією, 2 внутрішньовенні інфузії та ретробульбарну ін'єкцію через 2 місяці. Як правило, здійснюють 4 ретробульбарні ін'єкції протягом періоду від 8 місяців до одного року, перш, ніж досягаються результати, але у деяких випадках результати спостерігаються й раніше. Можуть застосовуватись інтравітреальні шляхи. Крім того, рогівка може відновлюватися через застосування контактних лінз, на яких вирощуються стовбурові клітини. Також можуть застосовуватись очні краплі, які включають стовбурові клітини.

ПРИКЛАД 18:

20 Пацієнт, у якого діагностовано атрофію зорового нерва, мав стани, пов'язані з труднощами у читанні дрібних літер та неспроможністю бачити об'єкти, розташовані на далекій відстані. Також він не бачив синій та фіолетовий кольори. Зір був нульовим зі сприйняттям світла і нині становить 6/24.

25 Після терапії з застосуванням стовбурових клітин згідно з даним винаходом, тобто, hES клітин та їх похідних, включаючи нейрональні стовбурові клітини-попередники, які вводять шляхом ретробульбарної ін'єкції, та hES клітин та їх похідних, включаючи нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники, згідно з практикою даного винаходу вводять через місцеву внутрішньовенну ін'єкцію, або підшкірну ін'єкцію або внутрішньом'язову ін'єкцію, інтравітреальну ін'єкцію або через місцеве застосування у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин, пацієнт демонстрував суттєве поліпшення. Він може бачити час на годиннику і може читати білборди, а також дивитися телевизор на відстані.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 17.

35

ТАБЛИЦЯ 17

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/14	внутрішньом'язово	нейрональні
2/15	внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
3/20	внутрішньовенно × 2 внутрішньом'язово	нейрональні
3/21	внутрішньовенно ретробульбарно	нейрональні
4/30	внутрішньовенно	ненейрональні
5/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
5/2	ретробульбарно	ненейрональні

Лікування від порушень печінки та нирок

- 5 Ще одне застосування трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від порушень печінки та ниркових порушень включаючи, крім інших, термінальну стадію нефрозу нирок та нефротичний синдром, шляхом трансплантації згідно з практикою даного винаходу. Шляхами введення є внутрішньовенний, внутрішньом'язовий та через внутрішньовенну інфузію.

ПРИКЛАД 19:

- 10 Пацієнт, у якого було діагностовано нефротичний синдром, мав підвищений рівень креатину та Р-білка у сечі. Кортикомедулярна диференціація не підтримувалася, і тіло було набряклим. Клітини hES та їх похідні, включаючи кровотворні стовбурові клітини-попередники, альбумін-продукуючі стовбурові клітини-попередники та білірубін-продукуючі стовбурові клітини-попередники, згідно з практикою даного винаходу вводили через внутрішньовенну ін'єкцію або
- 15 підшкірну ін'єкцію або внутрішньом'язову ін'єкцію, або внутрішньовенну інфузію у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин. Після лікування стовбуровими клітинами тіло стало менш набряклим, і кортикомедулярна диференціація відновилася. Також нормалізувався рівень креатину та Р-білка у сечі.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 18.

20

ТАБЛИЦЯ 18

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/10	випробувана доза	нейрональні
8/11	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	hES
8/22	внутрішньом'язово	hES
8/24	внутрішньом'язово	hES
8/25	внутрішньом'язово	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово	нейрональні
9/1	внутрішньом'язово	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/12	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/19	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/10	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/11	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 18

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/31	внутрішньовенно	ненейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/23	внутрішньовенно	ненейрональні
2/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від кістково-м'язових порушень

- 5 Інше застосування трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від кістково-м'язових порушень, включаючи, крім інших, артрит, м'язову дистрофію Дюшена, дистрофію плечового (тазового) пояса, атрофію хребтових м'язів та М'язову атрофію Беккера.

- 10 Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування кістково-м'язових порушень включає щоденні внутрішньом'язові або внутрішньовенні ін'єкції у перший місяць, ін'єкції двічі на тиждень протягом 3, 5, 6 та 7-го місяців, щотижневі ін'єкції протягом 9-12-го місяців та бустерні ін'єкції кожні 3 місяці. Внутрішньовенні інфузії здійснюються кожні 10-15 днів, а глибокі ін'єкції у хребтові м'язи здійснюються кожні 15-30 днів.

ПРИКЛАД 20:

- 15 Історія хвороби пацієнта, у якого було діагностовано м'язову дистрофію Дюшена, виявляла такі симптоми, як апатія, набряклі стегна та обличчя і позитивна ознака Говера, з високим рівнем креатинфосфокінази (СРК) 10 000 одиниць.

- 20 Після лікування пацієнта hES клітинами та їх похідними, включаючи нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники, окремо або у комбінації, через внутрішньовенну ін'єкцію або підшкірну ін'єкцію або внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію за допомогою катетера або інфузію через епідуральний катетер або інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок протягом заданого періоду, рівень СРК сильно знизився до 1198 одиниць, і ознака Говера була негативною.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 19.

25

ТАБЛИЦЯ 19

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/18	випробувана доза	ненейрональні
3/19	внутрішньом'язово	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/25	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
3/26	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
3/27	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
3/28	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
3/29	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
3/30	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
3/31	внутрішньом'язово × 4	нейрональні ненейрональні × 3
4/1	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/2	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 19

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/3	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/4	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/5	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/6	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/7	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/8	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/9	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/10	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/11	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/12	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/13	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/14	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/15	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/16	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/17	внутрішньом'язово × 5	нейрональні × 3 ненейрональні × 2
4/18	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2
4/19	внутрішньом'язово × 3	нейрональні × 2 ненейрональні
4/20	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2
4/21	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2
4/22	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2
4/23	внутрішньом'язово × 3	нейрональні × 2 ненейрональні
4/24	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
4/25	внутрішньом'язово × 3	нейрональні ненейрональні × 2
4/26	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/1	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/2	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/3	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 19

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/4	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/5	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
7/6	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
7/7	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/8	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/9	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/10	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/11	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/12	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/13	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/14	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/15	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/16	внутрішньом'язово × 3	нейрональні
7/17	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/18	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/19	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/20	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/21	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/22	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/23	внутрішньовенно × 2 внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 4
7/24	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/25	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 4
7/26	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 4
7/28	внутрішньом'язово × 4	нейрональні ненейрональні × 3
7/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
7/30	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2
7/31	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 3
8/1	внутрішньом'язово × 4	нейрональні × 2 ненейрональні × 2

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 19

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/2	внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
8/3	внутрішньовенна інфузія × 2	ненейрональні
8/4	внутрішньовенна інфузія × 2	ненейрональні
8/5	внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
8/6	внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
8/7	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/8	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/9	внутрішньовенна інфузія × 2 внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/10	внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
8/11	внутрішньом'язово × 4	ненейрональні
8/12	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово × 2	нейрональні

ПРИКЛАД 21:

14-річний хлопчик, у якого було діагностовано випадок DMD, був прикутий до ліжка з бездіючими руками та ногами і з атрофією м'язів. Він також мав сколіоз.

Після 8 місяців терапії у нього почали розвиватися м'язи, такі, як біцепси, трицепси та п'ястково-променеві м'язи, і він може піднімати руки до рівня ліктя. Він додає у вазі та зростає без будь-якого сколіозу хребта. Його рівень СРК, який вказує на ступінь міопатії, знизився.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 20.

ТАБЛИЦЯ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/13	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
4/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/15	внутрішньом'язово	нейрональні
4/16	внутрішньом'язово	нейрональні
4/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/19	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/20	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/21	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/22	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/23	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/24	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/25	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/3	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/5	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/6	внутрішньом'язово	нейрональні
5/7	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/9	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні
5/13	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/18	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/19	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/20	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/24	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/26	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/27	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/1	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/2	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/3	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/6	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/7	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/9	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/10	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/11	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/13	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/14	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/15	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/16	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/18	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/19	внутрішньом'язово	нейрональні × 2
6/20	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/22	внутрішньом'язово	нейрональні × 2
6/23	внутрішньовенно	ненейрональні × 2
6/24	внутрішньовенно	ненейрональні × 2
6/25	внутрішньовенно	ненейрональні × 2
6/27	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/1	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/2	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/3	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/5	внутрішньом'язово	нейрональні × 2
7/6	внутрішньом'язово	нейрональні × 2
7/7	внутрішньом'язово	нейрональні × 2
7/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/9	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/10	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/11	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/12	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/13	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/14	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/15	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/19	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/20	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/22	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/25	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
8/26	внутрішньом'язово	нейрональні × 3
8/27	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
8/28	внутрішньовенно	ненейрональні 7
8/29	внутрішньовенно	ненейрональні 7 × 2
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/31	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/1	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/2	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/3	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/4	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/5	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/6	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/7	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/9	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/10	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/11	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/12	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/14	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/15	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/16	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/17	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/18	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/19	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/20	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/21	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/22	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/23	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
9/24	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
9/25	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

[illegible]

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/6	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/7	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/8	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/9	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/10	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/12	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/13	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/14	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/15	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/16	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
12/17	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні
12/20	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/22	внутрішньовенно	ненейрональні × 3
12/23	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/24	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/25	внутрішньом'язово	змішані × 3
12/26	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/27	внутрішньовенно	змішані
12/28	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/29	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
12/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/31	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/1	внутрішньом'язово	змішані × 3
1/2	внутрішньом'язово	змішані × 3
1/3	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/4	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/5	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
1/6	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
1/7	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/8	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/9	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/10	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/11	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/12	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/13	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/14	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/15	внутрішньом'язово	ненейрональні × 3
1/16	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/17	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/21	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/22	внутрішньом'язово	змішані
1/23	внутрішньом'язово	змішані
1/24	внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 20

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/26	внутрішньом'язово	змішані
1/27	внутрішньом'язово	змішані
1/28	внутрішньом'язово	нейрональні × 3
1/29	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/30	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні

ПРИКЛАД 22:

8-річний хлопчик, прикутий до інвалідного візка через DMD, не міг ходити або стояти. Після 6 місяців лікування його рівень СРК знизився. Його стан не погіршився, і він може ворухити руками. Він почав ходити з мінімальною підтримкою.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 21.

ТАБЛИЦЯ 21

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/3	внутрішньом'язово	нейрональні
5/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/5	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/6	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/9	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/10	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/11	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/12	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/13	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/14	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/15	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/16	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/18	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/19	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/20	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦЯ 21

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/24	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/25	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/26	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/27	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/1	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/2	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/3	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/6	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/7	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/9	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/16	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/17	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньовенна інфузія	змішані
11/22	внутрішньовенна інфузія	змішані
11/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/25	внутрішньом'язово	змішані
11/26	внутрішньом'язово	змішані
11/27	внутрішньом'язово	змішані
11/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/6	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦЯ 21

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/8	внутрішньовенна інфузія	змішані
12/9	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
12/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/16	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
12/17	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
12/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
12/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/25	внутрішньом'язово	нейрональні
12/26	внутрішньом'язово	нейрональні
12/27	внутрішньовенно	змішані
12/28	внутрішньом'язово	нейрональні
12/29	внутрішньом'язово	нейрональні
12/30	внутрішньом'язово	нейрональні
12/31	внутрішньом'язово	нейрональні
1/1	внутрішньом'язово	нейрональні
1/2	внутрішньом'язово	змішані
1/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/5	внутрішньовенно	ненейрональні
1/6	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
1/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/8	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРИКЛАД 23:

- 5 10-річний хлопчик, у якого було діагностовано DMD, і який міг зробити кілька кроків з підтримкою, був підданий терапії. Він був неспроможний самотійно повернутися у ліжку або самотійно сісти. Він міг підняти руки на 30° до рівня ліктя. Після кількох місяців лікування його рівень СРК почав знижуватися, і він може повертатися самотійно і може підняти кухоль води над головою для миття. Його вага не зменшилася.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 22.

10

ТАБЛИЦЯ 22

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
1/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/26	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
1/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/2	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 22

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/4	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/5	внутрішньом'язово	нейрональні
2/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/10	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/11	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/12	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
2/15	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/16	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/18	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/21	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/22	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/23	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/25	внутрішньом'язово	нейрональні
2/26	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/27	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
2/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/28	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	нейрональні
3/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/4	внутрішньом'язово	нейрональні
4/5	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/6	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/7	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/8	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/9	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 22

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/16	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/18	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/19	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
5/20	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/27	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/28	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/29	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
8/26	внутрішньовенна інфузія m	ненейрональні
8/27	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
8/28	внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
8/29	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/2	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
9/3	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	змішані ненейрональні
11/18	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
11/19	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/23	внутрішньовенно внутрішньом'язово	змішані ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 22

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/24	внутрішньовенно внутрішньом'язово	змішані нечайрональні
11/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
11/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
11/27	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нечайрональні
11/28	внутрішньовенно	змішані
11/29	внутрішньовенно	змішані
11/30	внутрішньом'язово	змішані
12/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нечайрональні
12/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нечайрональні
12/3	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нечайрональні
12/4	внутрішньовенно	змішані
12/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нечайрональні
1/2	внутрішньом'язово	змішані
1/3	внутрішньом'язово	нечайрональні
1/4	внутрішньом'язово	нечайрональні
1/5	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нечайрональні
1/6	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	змішані нечайрональні
1/7	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/8	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	змішані нечайрональні
1/9	внутрішньом'язово	нечайрональні

Лікування від серцевих хвороб та порушень

Інше застосування трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від серцевих хвороб та порушень, включаючи, крім інших, облітеруючу кардіоміопатію, серцеву недостатність, синусову брадикардію та хворобу коронарної артерії. Певну частину диференційованих клітин вводять у серцеву тканину пацієнта для відтворення та відновлення пошкодженого м'яза.

Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від серцевих хвороб та порушень включає внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції через день протягом 2 тижнів і раз на 3 дні протягом наступних 2 тижнів і внутрішньом'язові ін'єкції раз на місяць разом з внутрішньовенними інфузіями протягом 3, 6, 10 та 12-го місяців. Інтракардіальні ін'єкції навколо пошкодженої ділянки можуть здійснюватися під час операції шунтування.

ПРИКЛАД 23:

Пацієнтові, у якого було діагностовано Корда синдром з синусовою брадикардією, було запропоновано імплантацію водія ритму серця. Пацієнт отримував лікування, як було передбачено практикою даного винаходу, згідно з якою hES клітини та їх похідні, включаючи кровотворні стовбурові клітини-попередники вводили через внутрішньовенну ін'єкцію або підшкірну ін'єкцію або внутрішньом'язову ін'єкцію або інтракардіальну ін'єкцію або під час ангіографії у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин. Пацієнт демонстрував ознаки поліпшення після піддавання лікуванню hES клітинами, і потреба у водії ритму серця відпала.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 22.

ТАБЛИЦЯ 22

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/6	випробувана доза	ненейрональні
7/19	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/4	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/10	внутрішньом'язово × 4	нейрональні
8/26	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/1	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/8	внутрішньовенно	нейрональні
9/15	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
9/28	каудально	нейрональні
10/13	внутрішньовенно × 2	суміш нейрональних та ненейрональних
10/27	внутрішньом'язово × 2	суміш нейрональних та ненейрональних нейрональні
11/8	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
3/23	внутрішньосуглобно у колінний суглоб	нейрональні
4/14	внутрішньосуглобно у колінний суглоб	нейрональні
5/18	внутрішньосуглобно у колінний суглоб	нейрональні
6/14	каудально	нейрональні

Лікування від ракових клітин та онкогенних тканин

В альтернативному варіанті hES клітини можуть вводитися згідно з практикою даного винаходу для доповнення традиційного хіміотерапевтичного лікування хворих на рак пацієнтів. При традиційній хіміотерапії цитотоксичні агенти вводять для руйнування ракових клітин. Однак цитотоксичні агенти не розрізняють нормальні клітини та ракові клітини і можуть руйнувати неракові клітини пацієнта, включаючи клітини імунної системи пацієнта. Внаслідок цього під час хіміотерапії та протягом певного періоду після припинення хіміотерапії, хворі на рак пацієнти стають чутливими до інфекцій через послаблену імунну систему. Завдяки введенню кровотворних стовбурових клітин, нейрональних стовбурових клітин та hES клітин пацієнтам, які піддаються хіміотерапії, певна частина введених клітин диференціює у нову імунну систему, замінюючи лейкоцити, еритроцити, тромбоцити та інші клітини, зруйновані через хіміотерапію. Крім того, регенерація безструктурного кісткового мозку в результаті радіотерапії та хіміотерапії, через регулювання механізмів мітозу, та відновлення нормальних шляхів міжклітинного сполучення стимулює імунну систему і припиняє подальший дерегульований мітоз. Клітини hES та/або їхні похідні вводять шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції або безпосереднього введення у пухлину. Ці клітини також діють на аберантний сигнальний шлях hedgehog і контролюють його, що дозволяє зупиняти надмірне розмноження.

ПРИКЛАД 24:

Пацієнт, у якого було виявлено аденокарциному III стадії, піддавався хіміотерапевтичному лікуванню та хірургічній операції без будь-якого успіху. Через виникнення множинних печінкових метастазів вузликового типу і черевних та ретропанкреатичних вузликів пацієнт потребував замісної терапії.

Клітини hES та їх похідні згідно з практикою даного винаходу вводили пацієнтові у кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів, що в результаті забезпечило помітне поліпшення, включаючи відновлення рівномірно-гетерогенної печінки, яка перед тим мала вузлики та збільшену екзогенну площу в лімфатичних вузлах.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 23.

ТАБЛИЦЯ 23

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/23	випробувана доза	ненейрональні
3/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/28	внутрішньовенно	ненейрональні
3/29	внутрішньовенно	ненейрональні
3/30	внутрішньовенно	ненейрональні
3/31	внутрішньовенно	нейрональні
4/1	внутрішньовенно	ненейрональні
4/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/3	внутрішньовенно	ненейрональні
4/4	внутрішньовенно	ненейрональні
4/5	внутрішньовенно внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
4/6	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/7	внутрішньовенно	ненейрональні
4/8	внутрішньовенно	ненейрональні
4/9	внутрішньовенно	ненейрональні
4/10	внутрішньовенно	ненейрональні
4/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/14	внутрішньовенно	нейрональні
4/15	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/16	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/17	внутрішньовенно	ненейрональні
4/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні нейрональні
4/23	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
4/24	внутрішньовенно	ненейрональні
4/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/26	внутрішньовенно	ненейрональні
4/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/2	внутрішньовенно	ненейрональні
5/3	внутрішньовенно	ненейрональні
5/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/7	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/8	внутрішньовенно	ненейрональні
5/12	внутрішньовенно	ненейрональні
5/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 23

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/18	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
5/19	внутрішньовенно	ненейрональні
5/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
5/22	внутрішньовенна інфузія внутрішньовенно × 2	ненейрональні
5/23	внутрішньовенна інфузія внутрішньовенно × 2	ненейрональні

Лікування від афтозних виразок/червоного плескатої лишаю

- 5 Ще одне застосування hES клітин та/або їхніх похідних полягає у лікуванні будь-якої виразки у слизовій ділянці організму, наприклад, афтозної виразки у роті. Клітини вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово або місцево. Щоденні ін'єкції здійснюють внутрішньом'язово або внутрішньовенно протягом перших 4 місяців, а внутрішньовенну інфузію – кожні 15-30 днів. Також здійснюють місцеве нанесення, безпосередньо або через змішування з гелем.

ПРИКЛАД 25:

- 10 65-річна жінка звернулася з язиком, повним некротичної тканини та болючих афтозних виразок. Вона мала труднощі з харчуванням та ковтанням і з мовою. Після лікування hES клітинами вона відчувається краще; відзначається полегшення ковтання та мови і краще відкривання рота. У пацієнтки також зникають виразки та некротична тканина.

Лікування від остеоартриту, артриту, анкілозу суглобів

- 15 Ще одне застосування hES клітин та/або їхніх похідних полягає у лікуванні від остеоартриту, артриту та анкілозу суглобів. Щоденні внутрішньом'язові ін'єкції здійснюють для стимуляції протягом 10 днів. Здійснюють внутрішньосуглобну ін'єкцію від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин, змішаних з salmedrol, і повторюють через 1¹/₂-3 місяці.

Лікування від пошкодження плечового сплетення

- 20 Ще одне застосування hES клітин та/або їхніх похідних полягає у лікуванні від пошкоджень плечового сплетення, при якому паралізується уражена рука. Клітини вводять внутрішньом'язово, внутрішньовенно і у плечове сплетення і повторюють введення кожні 1¹/₂ місяця протягом року або до поліпшення стану руки. Також застосовують внутрішньовенні інфузії.

25 ПРИКЛАД 26:

Пацієнтом був 26-річний чоловік, який страждав від пошкодження плечового сплетення (лівої) руки, функцію якої було втрачено протягом останніх 7-8 років. При лікуванні з застосуванням стовбурових клітин стан його лівої руки значно поліпшився зі значним зміцненням моторної функції до ліктя та зап'ястка. Він може ворухити зап'ястком, і рука є не такою слабкою, як раніше. Він також може піднімати руку вгору.

Лікування від порушень репродуктивної функції

Інше застосування трансплантації hES клітин згідно з практикою даного винаходу полягає у лікуванні від порушень репродуктивної функції через відновлення фертильності пацієнтів, які страждають від атрофії яєчка, порушення овуляції та азооспермії.

35 ПРИКЛАД 27:

Лікування пацієнта з азооспермією з застосуванням hES клітин та їх похідних, включаючи кровотворні стовбурові клітини-попередники, через місцеву внутрішньом'язову ін'єкцію згідно з практикою даного винаходу в результаті забезпечило продукування сперматозоїдів. Крім того, застосовували внутрішньовенні та внутрішньом'язові ін'єкції, а також прямі ін'єкції в яєчка та підшкірну ін'єкцію поблизу від епідидімісу.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 24.

ТАБЛИЦЯ 24

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/1	випробувана доза	ненейрональні
8/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/2	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/1	внутрішньом'язово	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово	нейрональні
9/6	внутрішньом'язово	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово	нейрональні
9/13	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
1/17	внутрішньовенно	ненейрональні
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/26	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/7	внутрішньом'язово	ненейрональні

Регенерація тканин

- Клітини hES можуть вводитися згідно з практикою даного винаходу для викликання регенерації тканин, включаючи, крім інших, регенерацію м'язів, лікування від цирозу печінки та формування нових кровоносних судин (неоваскуляризації), яка є ефективною при лікуванні від дегенеративних захворювань та лікуванні незагойних виразок.

Лікування від діабету

- Інший варіант втілення винаходу полягає у застосування hES клітин та/або їхніх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать інсулін-продукуючі клітини-попередники, у лікуванні від діабету. Пацієнти з діабетом мають у чотири рази вищий ризик серцевого нападу або інсульту, а також мають підвищений ризик поліорганної дегенерації та недостатності, яка охоплює нирки, очі, нервову систему та загальний імунітет. Лікування від діабету шляхом трансплантації інсулін-продукуючих hES клітин та відновлення продукування інсуліну в організмі знижує потребу в інсуліні та зменшує згубні побічні ефекти.

Хоча протоколи введення можуть змінюватися для відповідності потребам конкретного пацієнта, типовий протокол лікування від діабету включає внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції двічі на тиждень у перший місяць та ін'єкції раз на тиждень протягом 3, 6, 11 та 12-го місяців. Також можуть здійснюватися внутрішньовенні інфузії протягом 6-го місяця.

ПРИКЛАД 28:

Пацієнтом є 70-річний чоловік з діабетом, який страждав від гіперкетоза і отримував 52 одиниці інсуліну та пероральні гіпоглікемічні засоби. За 6 місяців терапії він припинив приймати всі медикаменти та інсулін і нині може підтримувати рівень цукру в крові при нормальному харчуванні протягом останніх півтора року. Він отримує бустерні ін'єкції.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 25.

ТАБЛИЦЯ 25

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/5	випробувана доза	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/12	внутрішньовенно	нейрональні
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/19	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/22	внутрішньовенно	ненейрональні
9/26	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/29	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/13	внутрішньовенно	ненейрональні
10/17	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/20	внутрішньовенно	ненейрональні
10/24	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
10/31	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
11/3	внутрішньовенно	суміш нейрональних та ненейрональних
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/14	внутрішньовенно	нейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/12	внутрішньовенно	ненейрональні
12/19	внутрішньовенно	нейрональні
12/26	внутрішньовенно	ненейрональні
1/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/26	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРИКЛАД 29:

5 54-річний чоловік мав неконтрольований цукровий діабет протягом останніх трьох років і приймав 42 одиниці інсуліну разом з пероральними гіпоглікемічними засобами. Рівень цукру в крові натщесерце становив 200 мг/дл, а рівень цукру після приймання їжі становив 280 мг/дл при всіх режимах медикаментозного лікування.

Після отримання hES клітини протягом трьох тижнів він припинив приймання інсуліну і приймає знижену дозу гіпоглікемічних засобів. Він відчуває себе значно краще й жвавіше.

10 Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 26.

ТАБЛИЦЯ 26

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/18	внутрішньом'язово	нейрональні (випробувана доза)
1/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/21	внутрішньом'язово	змішані
1/22	внутрішньом'язово	змішані
1/23	внутрішньом'язово	змішані
1/24	внутрішньом'язово	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/28	внутрішньом'язово	нейрональні
1/29	внутрішньом'язово	нейрональні
1/30	внутрішньом'язово	нейрональні
1/31	внутрішньом'язово	змішані

ПРИКЛАД 30:

5 45-річний чоловік мав стенокардію та діабет. Він отримував інсулін та пероральний гіпоглікемічний засіб і піддавався пластиці судин.

Через три місяці після лікування клітинами hES він припинив приймання інсуліну і приймає знижену дозу перорального гіпоглікемічного засобу. Його показники цукру в крові та медикаментозного лікування свідчать про належно контрольований рівень цукру в крові.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 27.

10

ТАБЛИЦЯ 27

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/21	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
8/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
8/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/6	внутрішньовенно	ненейрональні
9/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/30	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/23	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/08	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 27

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/11	внутрішньовенна інфузія	змішані
11/12	внутрішньовенна інфузія	змішані
11/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/19	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/20	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/25	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/26	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
11/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
11/30	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
12/1	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
12/10	внутрішньовенна інфузія	змішані
12/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/16	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
12/17	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
12/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/20	внутрішньом'язово	нейрональні
12/21	внутрішньом'язово	нейрональні
12/22	внутрішньовенно	нейрональні
1/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні
1/8	внутрішньом'язово	ненейрональні

Лікування від інтерстиціальної хвороби легенів

ПРИКЛАД 31:

- Жінка середнього віку звернулася до клініки з ILD (інтерстиціальною хворобою легенів). Вона перебувала на термінальній стадії, з SpO_2 69 % у стані спокою. Нині під час лікування hES клітинами її хвороба перестала прогресувати. Пацієнтка відчуває себе в цілому значно краще, і поліпшилося навіть її дихання. Лікування триває. При аускультатії чуються дихальні шуми, і тести її загальної легеневої функції виявляють певне поліпшення.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 28.

10

ТАБЛИЦЯ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/16	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
10/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/19	внутрішньовенно епідурально розпилення	нейрональні ненейрональні
10/20	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
10/21	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
10/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/23	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
10/24	внутрішньом'язово розпилення	ненейрональні
10/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані
10/26	внутрішньовенно розпилення	змішані
10/27	внутрішньовенно розпилення	змішані
10/28	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
10/29	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
10/30	внутрішньовенно розпилення	змішані
10/31	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/2	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/3	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/4	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/5	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/6	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/7	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/8	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/9	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/10	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/11	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/12	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/13	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/14	внутрішньовенно розпилення	змішані
11/15	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
11/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
11/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/23	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
11/24	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/25	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/26	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/27	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
11/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/1	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/2	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/3	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/4	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/5	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/6	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/7	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/8	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/9	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
12/10	внутрішньовенно розпилення	нейрональні
12/11	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/12	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/13	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/14	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/15	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/16	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/17	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/18	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/19	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/20	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/21	внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
12/22	внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
12/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
12/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
12/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані
12/26	внутрішньовенно розпилення	змішані
12/27	внутрішньовенно розпилення	змішані
12/28	внутрішньовенно розпилення	змішані
12/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні змішані
12/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні
12/31	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/1	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані
1/2	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані
1/3	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
1/4	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/5	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
1/6	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/7	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/8	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/9	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/10	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/11	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/12	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/13	внутрішньовенно	змішані
1/14	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/15	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні ненейрональні
1/16	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/17	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/18	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/19	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані ненейрональні
1/20	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
1/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані
1/22	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	змішані
1/23	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 28

Дата	Шлях введення	Типи клітин
1/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/27	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	нейрональні змішані
1/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні
1/31	внутрішньом'язово внутрішньовенно розпилення	ненейрональні

Розробка нових медикаментів

- Клітини hES також застосовують для розробки та випробування нових медикаментів, наприклад, hES клітини можуть бути культивовані згідно з практикою даного винаходу і використані як субстрат для випробування об'єктів, способу дії, засвоєння, метаболізму, екскреції, токсичності та безпечності нових хімічних утворень, можливих ліків та нових фармацевтичних засобів під час фармацевтичного дослідження та розробки. В одному варіанті втілення даний винахід стосується способів випробування впливу сполуки на hES клітини та/або їхні похідні, який включає культивування hES клітин та/або їхні похідних, одержаних способами згідно з даним винаходом, у присутності сполуки та визначення впливу сполуки на клітини.

ПРИКЛАД 32:

- Вплив антибіотиків тетрацикліну та цефтриаксону на культивовані hES клітини аналізували разом із сироваткою пацієнта. Ці медикаменти вводили окремо, а також разом у різних концентраціях і досліджували вплив на стовбурові клітини. Наприкінці визначали дозу медикаменту та ефективність ліків.

Доставлення медикаментів

- Клітини hES та/або їхні похідні також застосовують для подачі ліків до місця пошкодження або захворювання для локалізованого доставлення. Клітини hES та/або їхні похідні інкубують у присутності медикаменту таким чином, щоб клітини захопили медикамент. Насичені клітини після цього доставляють до місця лікування, де медикамент поширюється з клітин, в результаті чого відбувається лікування від пошкодження або хвороби. В іншому варіанті втілення насичені клітини можуть доставлятися до місця, відмінного від ураженої або хворої ділянки, якщо уражена або хвора ділянка є непридатною для прямого застосування медикаменту (наприклад, ділянка є надто пошкодженою для прямої ін'єкції медикаменту). Цей спосіб доставлення медикаментів дозволяє застосовувати медикаменти, які є токсичними, якщо їх ввести суб'єктові системно. Спосіб також дозволяє вводити до місця вищу концентрацію медикаменту, ніж це було б можливо у разі інших шляхів введення. У ще одному варіанті втілення hES клітини та/або їхні похідні можуть бути насичені одним або кількома медикаментами, які поліпшують лікування, що забезпечується трансплантацією самих клітин. Необмежувальними прикладами є насичення клітин протигіпертонічними агентами для лікування від серцевої хвороби, насичення клітин хіміотерапевтичними агентами для лікування хворих на рак пацієнтів та насичення клітин нейротрофічними факторами для лікування від SCI. В одному варіанті втілення даний винахід

стосується способів введення суб'єктові медикаменту, включаючи культивування hES клітин та/або їхніх похідних, одержаних способами згідно з даним винаходом, у присутності медикаменту, причому клітини поглинають медикамент, і введення клітин в організм суб'єкта, у місце доставлення медикаменту.

В одному аспекті винаходу способи культивування згідно з даним винаходом дозволяють піддавати hES клітини та/або їхні похідні дії медикаментів та інших активних агентів *in vitro* перед трансплантацією, на відміну від введення медикаментів або активних агентів безпосередньо пацієнтам. Перевагою обробки клітин *in vitro* є те, що вона забезпечує позитивний вплив медикаментів (наприклад, нейротрофічні ефекти вальпроєвої кислоти) при уникненні токсичності системного введення медикаменту.

Лікування від пошкодження спинного мозку: дослідження конкретних випадків

Клінічне лікування з застосуванням hES клітин та їх похідних у разі SCI продемонструвало гідні уваги результати. Враховуючи характер практичного втілення даного винаходу і те, що пацієнти були невиліковними добровольцями, та те, що їх стан за класифікацією Американської асоціації спінальної травми (ASIA) визначався як хронічне SCI класу A, а отже, минув стадію, на якій існує можливість природної регенерації нервів, подвійні сліпі дослідження або плацебо-контрольовані дослідження не здійснювалися, як вимагає Присяга лікаря. Результати протоколу демонструються через представлені нижче детальні приклади дослідження конкретних випадків.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 1

Результатом практичного втілення даного винаходу було усунення симптомів SCI у суб'єкта, який страждав від SCI, шляхом трансплантації hES клітин згідно з описаним авторами протоколом.

ReRo 1.3.4./000/220905/α, 29-річний суб'єкт з переломом та вивихом C6-C7 був визнаний різними лікарями невиліковним. Суб'єкт був нечутливий нижче грудної ділянки, не міг сидіти самостійно, не мав контролю над міхуром або кишечником, не міг ворухити руками та пальцями і не мав сили або тонусу в ногах. У суб'єкта протягом трирічного періоду розвинулися незагойні двосторонні пролежні. За цих умов було розпочато введення hES клітин та їх похідних згідно з практикою даного винаходу, як вказано нижче.

Фармацевтичну композицію, яка містила від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітини та їх похідних, включаючи кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, розводили у стерильному нормальному сольовому розчині до кінцевого об'єму від 0,25 до 1,0 мл, каріотипували, випробували на забруднення, життєздатність та кількість, застосовуючи стандартні протоколи, а потім вводили шляхом підшкірної ін'єкції у передпліччя. Суб'єкта перевіряли на наявність анафілактичного шоку, болю або запалення у місці ін'єкції, генералізованого свербіжу, припливу крові або лихоманки через п'ять хвилин, десять хвилин, п'ятнадцять хвилин, тридцять хвилин, одну годину та двадцять чотири години.

Лікування суб'єкта здійснювали шляхом підшкірної стимулюючої ін'єкції фармацевтичної композиції, яка містить від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин та їх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані в об'ємі від 0,25 мл до 1,0 мл стерильного нормального сольового розчину. Наступну стимулюючу ін'єкцію, яка містила таку саму кількість кровотворних стовбурових клітин та нейрональних стовбурових клітин, ресуспендованих в об'ємі від 0,25 мл до 1,0 мл стерильного нормального сольового розчину, здійснювали шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Останню стимулюючу ін'єкцію від 750 000 до 80 мільйонів нейрональних стовбурових клітин-попередників, ресуспендованих в об'ємі від 0,25 мл до 1,0 мл стерильного нормального сольового розчину, здійснювали шляхом внутрішньовенної ін'єкції.

Безпосереднє лікування від SCI згідно з практикою даного винаходу здійснювали шляхом ресуспендування фармацевтичної композиції, яка включає від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин та їх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані в об'ємі 2 мл стерильного нормального сольового розчину з подальшим розведенням до об'єму від 15 мл до 40 мл стерильного нормального сольового розчину, і введення шляхом епідуральної ін'єкції у місце, під місцем та над місцем ураження через сім днів після першої стимулюючої ін'єкції. Лікування шляхом здійснення епідуральної ін'єкції повторювали через півтора місяці після стимуляції, чотири місяці після стимуляції та шість місяців після стимуляції.

Крім епідурального введення, суб'єктові робили інтратекальну ін'єкцію фармацевтичної композиції, яка включає від 750 000 до 11 мільйонів hES клітин та їх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні

стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані у 2 мл стерильного нормального сольового розчину через два-п'ять місяців після початку лікування.

- 5 Крім того, суб'єктові здійснювали епідуральну ін'єкцію фармацевтичної композиції, яка включає від 750 000 до 80 мільйонів hES клітин та їх похідних, причому до вищезгаданих клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, ресуспендовані у 2 мл стерильного нормального сольового розчину з наступним розведенням до кінцевого об'єму 4 мл, двічі на день протягом трьох послідовних днів.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 29.

ТАБЛИЦЯ 29

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/24	випробувана доза	ненейрональні
8/25	внутрішньом'язово × 3	hES
8/27	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/28	спрей для пролежнів	нейрональні
8/29	внутрішньом'язово × 4	нейрональні
9/6	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/8	епідурально	нейрональні
9/9	внутрішньовенно	нейрональні
9/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/14	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/4	внутрішньом'язово інтратекально	ненейрональні
10/7	внутрішньом'язово глибока спінальна ін'єкція	ненейрональні
10/15	внутрішньом'язово	нейрональні
10/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/26	внутрішньовенно	нейрональні
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/1	внутрішньом'язово глибока спінальна ін'єкція × 3	нейрональні
3/2	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/3	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/5	внутрішньом'язово	нейрональні
3/6	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/7	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/8	внутрішньом'язово епідурально × 2	нейрональні
3/9	епідуральний катетер	нейрональні
3/10	епідуральний катетер	нейрональні
3/11	епідуральний катетер	нейрональні
3/12	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
3/13	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
3/14	внутрішньом'язово	нейрональні
3/15	внутрішньом'язово	нейрональні
3/16	внутрішньом'язово	нейрональні
3/17	внутрішньом'язово	нейрональні
3/18	внутрішньом'язово	нейрональні
3/19	внутрішньом'язово	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово	нейрональні
3/21	внутрішньом'язово	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/23	внутрішньом'язово	нейрональні
3/24	внутрішньом'язово	нейрональні
3/25	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 29

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/26	внутрішньом'язово	нейрональні
3/27	внутрішньом'язово	нейрональні
3/28	внутрішньом'язово	нейрональні
3/29	внутрішньом'язово	нейрональні
3/30	внутрішньом'язово	нейрональні
3/31	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні
5/2	внутрішньом'язово	нейрональні
5/3	епідуральний катетер	нейрональні
5/4	епідуральний катетер	нейрональні
5/5	епідуральний катетер	нейрональні
5/6	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/12	внутрішньом'язово	нейрональні

5 Неврологічний стан суб'єкта оцінювали з регулярними інтервалами після початку лікування і помітне поліпшення психічного стану та особисту гігієну суб'єкта спостерігали через два тижні, як показано у Таблиці 30.

ТАБЛИЦЯ 30

Період часу	Психічний стан	Гігієна	Поведінка	Черепні нерви
0 день	Пригнічений	Погана	Ввічлива	Нормальні
3 дні	Пригнічений	Погана	Ввічлива	Нормальні
15 днів	Піднесений	Середня	Ввічлива	Нормальні
2 місяці	Щасливий	Середня	Ввічлива	Нормальні
3 місяці	Піднесений	Середня	Ввічлива	Нормальні
10 місяців	Дуже щасливий, з оптимізмом дивиться у майбутнє	Середня	Ввічлива	Нормальні

10 Ознаки та симптоми, типові для пошкодження вегетативної нервової системи в результаті перелому C6-C7, оцінювали протягом курсу лікування. Перевіряли помітне й прогресуюче поліпшення в усіх параметрах, включаючи здатність до відчуття притискання, відчуття дотику, сприйняття, рівноваги, здатність до відчуття болю, здатність до відчуття зміни температури, мимовільні рухи, наявність холодного поту, запаморочення, кров'яний тиск, утруднене дихання, відхилення у позі при ляганні та здатність до сидіння без сторонньої допомоги, як показано у Таблиці 31.

15

ТАБЛИЦЯ 31

Період часу	Притискання	Дотик	Сприйняття	Рівновага	Біль	Темп.
0 днів	Між грудей	Нижня межа ключиці	Нижня межа ключиці	Не сидить	Верхня межа ключиці	Верхня межа ключиці
3 дні	Пупок	Рука Між грудей	Рука Між грудей передпліччя	Не сидить	Між грудей	Між грудей
15 днів	Нижче пупка	Мечоподібний відросток груднини	Мечоподібний відросток груднини та внутрішня рука	Сидить	Мечоподібний відросток груднини та внутрішня рука	Мечоподібний відросток груднини та внутрішня рука
2 місяці	Сіднична ость	Сіднична ость	Мечоподібний відросток груднини та внутрішня рука	Сидить дуже добре	Сіднична ость	Сіднична ость
3 місяці	Верхня межа стегна	Сіднична ость	Мечоподібний відросток груднини та внутрішня рука	Сидить	Сіднична ость	Сіднична ость
10 місяців	"	Промежина	Пупок	Сидить добре	Промежина	Промежина
05.06	Промежина	Нижче половини стегна	Пупок	Сидить добре	Промежина	Промежина

ТАБЛИЦЯ 31 (продовження)

Період часу	Холодний піт	Запаморочення	Кров'яний тиск	Дихання	Відхилення у позі при ляганні
0 днів	++++	++++	Мінливий	Діафрагмальне дихання	Нездатність до сидіння
3 дні	+++	+++	Мінливий	Діафрагмальне дихання	Нездатність до сидіння
15 днів	++	+	Стійкий	нормальне	Сидить стійко
2 місяці	немає	+ при сидінні	Стійкий	нормальне	Сидить дуже добре
3 місяці	немає	+ при сидінні	Стійкий	нормальне	Сидить дуже добре
10 місяців	немає	+ при стоянні	Стійкий	нормальне	Стоїть з шиною та ходильною рамою
05.06	немає	немає	Стійкий	нормальне	Стоїть з шиною та ходильною рамою, робить крок уперед

5 Дисфункція міхура та кишечника зазвичай є пов'язаною з неврологічним пошкодженням в результаті SCI. Це пошкодження призводить до порушення контролю над міхуром, сечового струменя та відчуття наповнення міхура, контролю над кишечником, часу випорожнення кишечника та відчуття у кишечнику. Протягом курсу лікування спостерігалися помітні й прогресуючі поліпшення в усіх випробуваних параметрах в результаті лікування, як показано у ТАБЛИЦІ 32

ТАБЛИЦЯ 32

Період часу	Мимовільні рухи	Контроль над міхуром	Сечовий струмінь	Чутливість (міхур)	Контроль над кишкою	Час випорожнення	Чутливість (кишечник)
0 днів	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	3 години	Немає
3 дні	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	3 години	Немає
15 днів	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	2,5 години	Немає
2 місяці	Немає	Немає	Немає	Немає	Немає	2 години	+
3 місяці	Немає	Немає	Немає	З'явилося	+	0,5 години	++

- 5 Зміни у моторній функції верхньої частини тіла, як свідчення регенерації нервів у місці ураження C6-C7, оцінювали протягом курсу лікування. Помітні й прогресуючі поліпшення руху плечей, руху зап'ястка та пальців, сили у пальцях, сухожильних рефлексів, сили руху кінцівок, атрофії м'язів та хапального рефлексу спостерігали, як показано у Таблиці 33.

ТАБЛИЦЯ 33

Період часу	Плеche		Зап'ясток пальці		Сухожильний рефлекс		Сила		Атрофія		Хапальний рефлекс
	Л	П	Л	П	Л	П	S	F A W F	S	F A W F	
0 днів	Знизування плечима +		Звисання кисті Виснажений палець Без руху		Біцепс Жвавий Двосторонній		4 2 3 0		0 3+4+4+		Відсутній В/L
3 дні	Знизування плечима +		Звисання кисті Виснажений палець Без руху		Біцепс Жвавий Двосторонній		4 2 3 0		0 3+4+4+		Відсутній В/L
15 днів	Знизування плечима +		Звисання кисті Краще Може хапати Може ворухити зап'ястком		Жвавий		4 3 4 3		0 3 4 4+		Присутній Може тримати склянку
2 місяці	+		"		Невизначений		4 4 4 4		0 2+3+3+		Може донести їжу до рота
3 місяці	+		Рух значно кращий		Невизначений		4 4 4 4		0 2+3+3+		

S = плече; FA = передпліччя; W = зап'ясток; F = пальці; Л = лівий; П = правий

Сила: 0 - погано, 4 – добре

Атрофія: 0 - добре, 4 – погано

- 10 Зміни у моторній функції нижньої частини тіла, як свідчення регенерації нервів у місці ураження C6-C7, оцінювали протягом курсу лікування, включаючи рух стегна, рух коліна, рух пальців ніг, сухожильні рефлекси, силу кінцівки, атрофію м'язів та плантарний рефлекс. Хоча протягом дослідження не спостерігалось поліпшень у жодному з випробуваних параметрів, після трьох місяців лікування суб'єкт міг стояти за допомогою ходильної рами, як показано у Таблиці 34.

15

ТАБЛИЦЯ 34

Період часу	Стегно		Коліно		Палець ноги		Рефлекс		Сила		Атрофія		Підошва	
	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	Л	
0 днів	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4+ 4+	не визначено		
3 дні	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4+ 4+	не визначено		
15 днів	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4+ 4+	не визначено		
2 місяці	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4+ 4+	не визначено		
3 місяці	Стоїть з ходунком ПРОТЯГОМ 10 ХВИЛИН												не визначено	

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 2

- 5 ReRo 1.3.4./001/051004/α001, двадцятидворічний суб'єкт, страждав від посттравматичної параплегії в результаті перелому D6-D7 після падіння з даху триповерхового будинку. Суб'єкт після падіння протягом двох днів перебував у комі і прийшов до тями, але у нього розвинувся двосторонній параліч з повною втратою сенсорної та моторної функції нижньої половини тіла від грудної ділянки до ступнів, він був неспроможний підняти ноги і не міг сидіти без підтримки або підвестися у сидячу позицію. Суб'єкт був постійно прикутий до ліжка, втратив контроль над
- 10 міхуром та кишечником і повністю залежав від догляду членів родини, хоча його верхні кінцівки були неушкодженими.

- Введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні згідно з практикою даного винаходу, було розпочато через п'ять місяців після пошкодження. За
- 15 п'ятимісячний період у суб'єкта відновився контроль над міхуром та кишечником і здатність до сидіння без підтримки, а також ковзання вгору й донизу через піднімання стегна. Чутливість відновилося до рівня промежини. Суб'єкт може самостійно ставати у ходильну раму і може легко стояти у рамі без потреби у підтримці колін. В результаті лікування суб'єкт може пересуватися за допомогою ходильної рами з підтримкою шарнірного бандажу на колінах і повернувся до роботи, тобто, відновив звичний спосіб життя.

- 20 Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 35.

ТАБЛИЦЯ 35

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/5	випробувана доза	нейрональні
8/17	внутрішньом'язово × 3	нейрональні
8/18	внутрішньом'язово	нейрональні
8/19	внутрішньом'язово	нейрональні
9/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/6	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/8	внутрішньом'язово	нейрональні
9/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
9/13	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/14	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/6	епідуральний катетер	нейрональні
11/7	епідуральний катетер × 3	нейрональні
11/8	епідуральний катетер × 3	нейрональні
11/9	епідуральний катетер × 3	нейрональні
11/10	епідуральний катетер × 3	нейрональні
11/11	внутрішньовенно	нейрональні
11/12	внутрішньом'язово	нейрональні
11/13	внутрішньовенно	нейрональні
11/14	внутрішньовенно	нейрональні
11/15	внутрішньовенно	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 35

Дата	Шлях введення	Типи клітин
11/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/12	внутрішньом'язово	нейрональні
2/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/15	внутрішньом'язово	нейрональні
2/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/18	внутрішньом'язово	нейрональні
3/26	внутрішньом'язово	нейрональні
3/27	епідуральний катетер × 3	нейрональні
3/28	епідуральний катетер × 4	нейрональні
3/29	епідуральний катетер × 2	нейрональні
3/30	епідуральний катетер × 2	нейрональні
3/31	внутрішньовенно	нейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні
5/24	інтратекально	нейрональні
5/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/14	внутрішньом'язово	нейрональні
7/15	внутрішньом'язово	нейрональні
7/16	внутрішньом'язово	нейрональні
7/17	внутрішньом'язово	нейрональні
7/18	інтратекально	нейрональні
7/19	внутрішньом'язово	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово	нейрональні
7/22	внутрішньом'язово	нейрональні
7/24	каудально	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 3

- 5 ReRo 1.3.4./002/040205/α, сорокарічний суб'єкт, страждав від квадриплегічного SCI в результаті пошкодження C5-C6 і залякання та болю у шиї. Суб'єкт був підданий хірургічній операції через шість місяців і з того часу зберігається квадриплегія. Суб'єкт страждав від відчуття раптової слабкості та свербіжу, коли його саджали з підтримкою, і мав чутливість від верхньої межі лопатки вгору, з повною втратою сили в усіх чотирьох кінцівках та втратою функції кишечника та міхура відразу після операції.

- 10 Введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні згідно з практикою даного винаходу, було розпочато через дев'ять місяців після операції. В результаті лікування hES клітинами суб'єкт може зручно сидіти без потреби у підтримці і може пересуватися й нагинатися убік при сидінні на стільці зі зручно звисаючими ногами. Суб'єкт досяг помітного поліпшення контролю над верхньою частиною тіла. У суб'єкта спостерігається
- 15 стійке поліпшення у загальному фізіологічному стані через підвищення рухливості, незалежності та активності. Він може стояти з підтримкою, маючи силу у нижніх кінцівках, контролює рух пальців ніг і не має звисання кисті. Лікування триває згідно з поліпшеннями стану суб'єкта.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 4

- 20 ReRo 1.3.4./003/260902/β, тридцятисемирічний суб'єкт, страждав від пошкодження хребта з пошкодженням головного мозку сімнадцять років тому після дорожньо-транспортної пригоди і був прикутий до інвалідного візка. Суб'єкт також страждав від правосторонньої геміплегії, не міг розмовляти, мав параліч обличчя, повну втрату пам'яті і не мав контролю над міхуром.

- 25 Суб'єктові вводили фармацевтичну композицію, яка включала hES клітини та їх похідні згідно з практикою даного винаходу, протягом одного року і двох місяців, в результаті чого він може ходити за допомогою ходильної рами, вимовляти кілька слів, зміцніла шия, зник параліч обличчя і поліпшилася пам'ять.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 5

ReRo 1.3.4./004/030505/α, п'ятдесятишестирічний суб'єкт, страждав від посттравматичного перелому C5-C8 з ретровульсією поламаних хребців, що викликає контузію спинного мозку та

пов'язаний з цим передню епідуральну кровотечу і мав параліч нижніх кінцівок. Суб'єкт не міг порушити обома нижніми кінцівками і страждав від гострого болю у спині.

Введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні, згідно з практикою даного винаходу здійснювали протягом періоду одного року, що в результаті забезпечило певне відновлення сили в обох ногах, сенсорного сприйняття, наприклад, вібрації у ногах, та здатності до стояння за допомогою ходунка без болю у спині. Суб'єкт може ходити за допомогою ходильної рами, відновив контроль над міхуром та чутливість і подолав напади холодного поту та запаморочення.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 36.

ТАБЛИЦЯ 36

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/25	випробувана доза	ненейрональні
5/27	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/3	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/6	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/20	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/22	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/24	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/27	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
6/29	внутрішньовенно	змішані - нейрональні > кровотворні
6/30	внутрішньом'язово внутрішньовенно	змішані - нейрональні > кровотворні
7/1	внутрішньовенно	змішані - нейрональні > кровотворні
7/4	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
7/5	внутрішньовенно	змішані - нейрональні > кровотворні
7/6	внутрішньом'язово	змішані - нейрональні > кровотворні
7/7	внутрішньовенно	змішані - нейрональні > кровотворні
7/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/12	внутрішньом'язово	hES
7/18	внутрішньовенно	нейрональні
7/19	внутрішньом'язово	нейрональні
7/20	внутрішньом'язово	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/25	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/26	внутрішньом'язово	нейрональні
7/27	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/28	внутрішньом'язово	нейрональні
7/29	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
7/30	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/1	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/2	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/17	внутрішньом'язово	нейрональні
8/25	внутрішньом'язово × 2	hES
8/30	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/1	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/6	інтратекально	змішані - нейрональні > кровотворні
9/7	внутрішньом'язово	нейрональні
9/13	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
9/14	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
9/15	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
9/19	внутрішньом'язово × 2	нейрональні суміш нейрональних та ненеурональних
10/4	внутрішньом'язово	нейрональні

ТАБЛИЦЯ 36

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/5	внутрішньом'язово інтратекально	нейрональні
10/11	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
10/13	епідурально	нейрональні
10/17	бік хребта	нейрональні
11/5	інтратекально	нейрональні
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
11/17	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
пацієнт у лікарні до січня		
1/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
2/8	внутрішньом'язово	нейрональні
3/2	внутрішньом'язово × 3	нейрональні (2) ненейрональні
3/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/13	епідуральний катетер × 4	нейрональні
3/14	епідуральний катетер × 4	нейрональні
3/15	епідуральний катетер × 4	нейрональні
3/16	епідуральний катетер × 2	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/7	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4-20	епідуральний катетер × 5	нейрональні
4/21	епідуральний катетер × 3	нейрональні
4/24	внутрішньом'язово	нейрональні
5/19	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
5/25	каудально	нейрональні
6/5	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
6/6	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
6/9	інтратекально	нейрональні
6/10	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
6/11	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
6/12	внутрішньовенно	ненейрональні
6/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/21	внутрішньом'язово	нейрональні
7/4	внутрішньом'язово	нейрональні
7/10	інтратекально	нейрональні
7/11	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
7/12	внутрішньовенна інфузія × 2	нейрональні
7/13	каудально	нейрональні
7/14	внутрішньовенно	ненейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 6

ReRo 1.3.4./005/130705/β, двадцятип'ятирічний суб'єкт, у якого було діагностовано хворобу хребта Потта на рівні D6 з параплегією нижніх кінцівок, був тричі підданий хірургічній операції з передньою декомпресією спинного мозку. Суб'єкт був прикутий до інвалідного візка, не міг сидіти без підтримки, мав периферичний параліч ніг, не мав контролю над кишечником, випорожнювався лежачи і не мав чутливості міхура.

Суб'єктові вводили фармацевтичну композицію, яка включала hES клітини та їх похідні згідно з практикою даного винаходу, через одинадцять років і шість місяців після пошкодження. Протокол лікування, якого дотримувалися протягом першого року, в результаті забезпечив зміцнення спини, здатність до сидіння без підтримки та відчуття важкості у ногах. У суб'єкта також відновився біль у спині під час менструації та менструальний біль. Спостерігалися чутливість у стегнах, ногах і відновлення чутливості та контролю над міхуром. Суб'єкт може ходити за допомогою ходильної рами з добрим відновленням рухливості обох ніг. Лікування триває.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 37.

ТАБЛИЦЯ 37

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/13	випробувана доза	ненейрональні
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні
7/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
7/29	внутрішньом'язово	нейрональні
8/3	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/4	внутрішньом'язово × 2	ненейрональні
8/5	внутрішньом'язово	нейрональні
8/9	внутрішньом'язово	нейрональні
8/12	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/16	внутрішньом'язово	нейрональні
8/23	внутрішньом'язово × 2	hES нейрональні
8/30	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/1	внутрішньом'язово × 4	нейрональні
9/2	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
9/8	внутрішньовенно	нейрональні
9/12	внутрішньом'язово	нейрональні
9/14	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/22	внутрішньовенно	нейрональні
9/27	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/29	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/30	внутрішньом'язово	нейрональні
10/4	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/6	епідурально × 2 флакони	нейрональні
10/10	внутрішньом'язово	нейрональні
10/19	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/21	внутрішньом'язово	нейрональні
10/24	епідурально	нейрональні
11/7	епідурально	нейрональні
11/14	внутрішньовенно	нейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/1	інтратекально	суміш нейрональних та ненейрональних

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 37

Дата	Шлях введення	Типи клітин
12/7	глибока спінальна ін'єкція	ненейрональні
12/23	внутрішньом'язово	нейрональні
12/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/5	внутрішньом'язово	нейрональні
1/11	внутрішньом'язово	нейрональні
1/17	внутрішньом'язово	нейрональні
1/24	внутрішньовенно	нейрональні
1/26	внутрішньом'язово	нейрональні
2/1	внутрішньом'язово	нейрональні
2/3	внутрішньом'язово	нейрональні
2/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/1	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/21	внутрішньом'язово	нейрональні
3/28	внутрішньом'язово	нейрональні
4/13	епідуральний катетер	нейрональні
4/26	внутрішньом'язово	нейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/4	епідуральний катетер	нейрональні
5/5	епідуральний катетер	нейрональні
5/6	епідуральний катетер	нейрональні
5/7	внутрішньом'язово	нейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні
6/5	внутрішньом'язово	нейрональні
6/12	внутрішньом'язово	нейрональні
6/26	внутрішньовенно × 2	ненейрональні
7/8	внутрішньом'язово	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 7

- 5 ReRo 1.3.4./006/220805/α, тридцятирічний суб'єкт, який страждає від параплегії С6-С7, не міг ворухити нижніми кінцівками і на мав контролю над кишечником або чутливості кишечника. Суб'єкт мав чутливість до легкого та глибокого притискання лише вище ділянки між грудей. Таким чином, суб'єкт мав труднощі з сидінням. Руки суб'єкта мали дуже мало сили, з дуже слабкими рухами пальців, і суб'єкт мав проблеми з диханням.

- 10 Суб'єкта було піддано лікуванню згідно з практикою даного винаходу шляхом введення фармацевтичної композиції, яка включала hES клітини та їх похідні, приблизно через три місяці після пошкодження. У суб'єкта відновилася здатність до сидіння без підтримки, не страждає від запаморочення, може відчувати тиск у паху, має чутливість з внутрішньої сторони ліктя і відчуває біль у ногах, коли пацієнт намагається пересуватися. Суб'єкт дихає легко, має чутливість міхура та кишечника, має чутливість ніг і тепер може стояти протягом кількох хвилин
- 15 без підтримки. У суб'єкта також збільшилася сила та рухливість у пальцях. Лікування триває.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 38.

ТАБЛИЦЯ 38

Дата	Шлях введення	Типи клітин
2/22	випробувана доза	ненейрональні
2/23	внутрішньом'язово	нейрональні
2/24	внутрішньом'язово	нейрональні
2/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
2/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/2	внутрішньом'язово	нейрональні
3/3	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 38

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/8	епідуральний катетер	нейрональні
3/9	епідуральний катетер × 2	нейрональні
3/10	епідуральний катетер × 2	нейрональні
3/11	внутрішньовенно	нейрональні
3/20	внутрішньом'язово	нейрональні
3/22	внутрішньом'язово	нейрональні
3/23	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
3/24	внутрішньом'язово	ненейрональні
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/5	інтратекально	нейрональні
4/12	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово епідуральний катетер × 4	нейрональні
5/2	внутрішньом'язово епідуральний катетер	нейрональні
5/10	епідуральний катетер × 4	нейрональні
5/11	епідуральний катетер × 4	нейрональні
5/12	епідуральний катетер × 4	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 8

5 ReRo 1.3.47007/221005/β, двадцятишестирічний суб'єкт, який мав параплегію в результаті SCI у D6, не міг ворухити обома нижніми кінцівками, хоча міг сидіти без підтримки. Суб'єкт не мав контролю над міхуром або кишечником і мав чутливість лише вище ділянки між грудьми.

10 Суб'єктові вводили фармацевтичну композицію, яка включає hES клітини та їх похідні згідно з практикою даного винаходу, приблизно через десять місяців після пошкодження. У суб'єкта відновилися чутливість бокової сторони тіла та до umbilical zone з двох сторін від пахової ділянки до тазової кістки. Суб'єкт може ходити за допомогою ходильної рами та шарнірної шини за рахунок моторної функції ніг.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 39.

ТАБЛИЦЯ 39

Дата	Шлях введення	Типи клітин
9/26	випробувана доза внутрішньом'язово	нейрональні
9/27	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/28	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
9/29	внутрішньом'язово	нейрональні
9/30	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/1	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/3	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненейрональних
10/4	внутрішньом'язово інтратекально	ненейрональні
10/5	m	нейрональні
10/6	епідурально	нейрональні
10/8	m	ненейрональні
10/10	внутрішньом'язово	нейрональні
10/12	внутрішньом'язово глибока спінальна ін'єкція	нейрональні
10/15	внутрішньовенно	нейрональні
10/19	внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 39

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/24	внутрішньом'язово	суміш нейрональних та ненеурональних
10/25	епідурально	нейрональні
12/8	глибока спінальна ін'єкція	neneурональні
12/10	інтратекально	neneурональні
12/11	внутрішньом'язово	neneурональні
12/12	глибока спінальна ін'єкція	neneурональні
12/13	внутрішньом'язово	нейрональні
12/14	епідурально	нейрональні
12/15	внутрішньом'язово	нейрональні
2/13	внутрішньом'язово	нейрональні
2/15	епідурально	нейрональні
2/16	внутрішньовенно	нейрональні
2/17	внутрішньом'язово	нейрональні
5/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
5/25	внутрішньом'язово внутрішньовенно	neneурональні нейрональні
5/26	внутрішньом'язово внутрішньовенно × 2	нейрональні neneурональні, нейрональні
5/27	внутрішньом'язово × 2 внутрішньовенно × 2	neneурональні нейрональні
5/28	внутрішньом'язово	нейрональні, neneурональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні, neneурональні
5/30	епідуральна інфузія	нейрональні
5/31	внутрішньом'язово	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 9

ReRo 1.3.4./008/151005/β, двадцятисемирічний суб'єкт, страждав від травматичної квадриплегії і мав великі труднощі з мовою та диханням і залякку шию. Ноги суб'єкта були паралізовані, і суб'єкт не міг ворухити пальцями і не мав чутливості інших частин тіла.

Лікування через введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні, згідно з практикою даного винаходу розпочали приблизно через два роки після пошкодження. У суб'єкта спостерігалось поліпшення у рухомості шиї, полегшилося мовлення і поліпшився контроль над інтонацією голосу. У суб'єкта спостерігається полегшення дихання, і відновилася моторна функція, яка дозволяє ворухити пальцями. Судоми у ногах зменшилися, і суб'єкт зміг сидіти без сторонньої допомоги. Рух пальців ніг також відновився, і суб'єкт може рухати плечима.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 40.

ТАБЛИЦЯ 40

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/26	випробувана доза	neneурональні
5/27	внутрішньом'язово	нейрональні
5/28	внутрішньом'язово	нейрональні
5/29	внутрішньом'язово	нейрональні
5/30	внутрішньом'язово	нейрональні
5/31	внутрішньом'язово	нейрональні
6/1	внутрішньом'язово	нейрональні
6/8	внутрішньом'язово × 2	нейрональні neneурональні
6/9	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 40

Дата	Шлях введення	Типи клітин
6/10	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/11	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/12	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/13	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/14	інтратекально	нейрональні
6/15	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/16	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/17	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
6/19	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/20	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
6/21	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
6/22	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
6/23	внутрішньовенно × 2	ненейрональні
6/24	внутрішньовенно × 2	ненейрональні
6/25	внутрішньовенно × 2	ненейрональні
6/26	епідуральний катетер × 2	нейрональні
6/27	епідуральний катетер × 2	нейрональні
6/28	епідуральний катетер × 3	нейрональні
7/21	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
7/22	внутрішньом'язово × 2	нейрональні ненейрональні
7/23	внутрішньом'язово × 2	нейрональні
8/22	інтратекально	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 10

ReRo 1.3.4./009/300106/α, двадцятип'ятирічний суб'єкт, потрапив у дорожньо-транспортну пригоду і втратив здатність до сидіння без підтримки, хребет став схильним до прогинання, суб'єкт втратив контроль над міхуром та кишечником і повністю втратив силу в ногах.

Суб'єкта було піддано лікуванню шляхом введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні, згідно з практикою даного винаходу приблизно через два роки після пошкодження. У суб'єкта спостерігалось швидке поліпшення, і він може сидіти без підтримки. Суб'єкт не страждає від запаморочення, може ворухити обома ступнями, відновилась чутливість на кінчиках пальців, і він може хребтом відчувати потік холоду.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 11

ReRo 1.3.4./010/020206/β, двадцятишестирічний суб'єкт з SCI у D12-L1 в результаті дорожньо-транспортної пригоди, не міг стояти через зігнуті у колінах ноги. Суб'єкт міг сидіти без підтримки і мав нормальну чутливість у кінцівках. Суб'єкт не мав контролю над міхуром або кишечником і мав підвищену м'язову спастичність.

Суб'єкта було піддано лікуванню приблизно через дванадцять років після пошкодження шляхом введення фармацевтичної композиції, яка включає hES клітини та їх похідні, згідно з практикою даного винаходу. У суб'єкта спостерігається суттєве відновлення у моторній функції ніг зі зниженням спастичності, права нога повністю випрямляється, і до лівої ноги повертається сила. Суб'єкт відновлює здатність до стояння та ходіння за допомогою шарнірної шини та ходильної рами. Чутливість міхура та кишечника у суб'єкта також відновилися.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 41.

ТАБЛИЦЯ 41

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/27	випробувана доза	ненейрональні
3/29	внутрішньом'язово внутрішньовенно	ненейрональні нейрональні
3/30	внутрішньом'язово	нейрональні
3/31	внутрішньом'язово	нейрональні
4/1	внутрішньом'язово	нейрональні
4/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
4/3	внутрішньом'язово	нейрональні
4/4	внутрішньом'язово	нейрональні
4/5	каудально	нейрональні
4/7	епідурально	нейрональні
4/8	внутрішньом'язово	нейрональні
4/10	внутрішньом'язово	нейрональні
4/13	внутрішньом'язово	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4/16	внутрішньом'язово	нейрональні
4/18	внутрішньовенно	ненейрональні
4/22	внутрішньом'язово	нейрональні
4/23	внутрішньом'язово	нейрональні
4/24	епідуральний катетер	нейрональні
4/25	епідуральний катетер	нейрональні
4/26	внутрішньовенно	нейрональні
4/27	внутрішньом'язово	нейрональні
4/28	внутрішньом'язово	нейрональні
4/29	внутрішньом'язово	нейрональні
4/30	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/3	внутрішньом'язово	нейрональні
5/4	внутрішньом'язово	нейрональні
5/5	внутрішньом'язово	нейрональні
5/7	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/9	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/10	внутрішньом'язово	нейрональні
5/11	каудально	нейрональні
5/12	внутрішньом'язово	нейрональні
5/13	внутрішньом'язово	нейрональні
5/14	внутрішньом'язово	нейрональні
5/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні
5/20	епідурально	нейрональні
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні
5/24	внутрішньом'язово	нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 12

- 5 Пацієнтом був 26-річний чоловік з параплегією після травми між D6-D8. Він постраждав у дорожньо-транспортній пригоді у вересні 2004 р. Він був повністю прикутий до ліжка і не мав чутливості нижче грудей, не мав контролю над міхуром або кишечником і не мав чутливості або моторної функції нижче грудей. Він мав дуже глибокий пролежень у нижній частині спини, в якому було видно крижі.

Пацієнт розпочав лікування hES клітинами 27 квітня 2006 р. Через пролежень він не міг піддаватися будь-яким О/Т процедурам і отримував щоденні дози клітин внутрішньовенно та внутрішньом'язово, а потім отримував hES клітини безпосередньо у пролежень: також йому здійснювали внутрішньовенні інфузії.

5 На 11-й день лікування він міг стояти з повною шарнірною шиною (від пояса до щиколотки) та ходунком і зробив 2 кроки. З часом його м'язи зміцніли, і через 4 місяці він міг зробити до 100 кроків і міг стояти до 20 хвилин. Він може відчувати свої ноги і рухати ними. Він також може відчувати наповнення міхура та кишечника і тепер може ходити лише з шарнірним наколінним бандажем та ходунком для опори. Його пролежень загоївся, і він відновив навчання.

10 Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 42.

ТАБЛИЦЯ 42

Дата	Шлях введення	Типи клітин
4/28	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні (випробувана доза)
4/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
4/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/3	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/4	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/5	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/6	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/8	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні
5/9	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/10	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/11	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
5/12	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/13	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
5/14	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/15	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
5/16	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
5/17	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/19	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
5/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 42

[illegible]

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 42

Дата	Шлях введення	Типи клітин
6/18	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
6/20	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні
6/21	внутрішньовенно	нейрональні ненейрональні
6/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово	ненейрональні (2)
6/23	внутрішньовенно	ненейрональні (2)
6/24	внутрішньовенно	ненейрональні (2)
6/25	внутрішньовенно	ненейрональні (2)
6/26	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
6/27	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
6/28	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
6/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
6/30	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
7/1	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
7/2	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
7/3	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
7/4	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/5	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні × 2
7/6	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні × 2
7/7	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні
7/8	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні × 2
7/9	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/11	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/12	внутрішньовенно внутрішньовенна інфузія	нейрональні
7/17	внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні
7/18	внутрішньовенна інфузія пов'язка	ненейрональні
7/19	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 42

Дата	Шлях введення	Типи клітин
7/20	внутрішньовенно внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні
7/21	внутрішньовенно внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні
7/22	внутрішньовенно внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні
7/23	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/24	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/25	внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні × 2
7/26	m пов'язка	нейрональні ненейрональні × 2
7/27	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/28	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні
7/29	внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні ненейрональні
7/30	внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
7/31	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні
8/1	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/2	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/3	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/4	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/5	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/6	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/7	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/8	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/9	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/10	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/11	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/12	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/13	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/14	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/15	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
8/16	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/17	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
8/18	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні × 3

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 42

Дата	Шлях введення	Типи клітин
8/19	внутрішньом'язово пов'язка	нейрональні × 3
12/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/6	внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
12/7	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні
12/8	епідурально (інтратекально)	нейрональні
12/9	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
12/10	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
12/11	внутрішньом'язово пов'язка	ненейрональні × 2
12/12	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
12/13	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
12/14	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
12/15	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	нейрональні, ненейрональні
12/16	внутрішньовенна інфузія	нейрональні, ненейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 13

5 Пацієнтом є 22-річний чоловік, який постраждав через нещасний випадок під час верхової їзди у липні 2006 р. і має параплегію у T-12, L-1. Він був безсилий нижче пояса, не мав контролю над кишечником або міхуром та чутливості нижче пояса.

10 Пацієнт розпочав лікування у вересні 2006 р., з 6-тижневою шпиталізацією. Він реагував на hES клітини і за тиждень міг стояти й робити кілька кроків з повною шарнірною шиною (від пояса до щиколотки) та ходунка. У пацієнта спостерігається прогрес, і він носить шарнірний наколінний бандаж, з яким він може стояти до 30 хвилин за допомогою ходунка. Нині він має повну чутливість і контроль над кишечником та міхуром. Він також має добру рівновагу з ціпком, а також милицями. Віг здатен підніматися й спускатися по сходах з шарнірним пристроєм та милицями.

15 Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 43.

ТАБЛИЦЯ 43

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/4	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
10/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/9	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
10/10	внутрішньовенна інфузія	нейрональні
10/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/16	каудально	нейрональні
10/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/19	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 43

Дата	Шлях введення	Типи клітин
10/20	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	ненейрональні
10/21	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/22	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/23	попереково	нейрональні
10/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/25	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/26	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/30	епідуральний катетер	нейрональні
10/31	епідуральний катетер	нейрональні
11/1	епідуральний катетер	нейрональні
11/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/3	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/4	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/5	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/6	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/9	каудально	нейрональні
11/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/11	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/12	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/13	внутрішньовенна інфузія внутрішньом'язово	змішані ненейрональні
11/14	внутрішньом'язово внутрішньовенна інфузія	ненейрональні
11/15	внутрішньом'язово	ненейрональні
12/31	внутрішньовенно	змішані
1/10	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/11	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/12	внутрішньовенна інфузія	змішані
1/13	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/14	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/15	каудально	нейрональні
1/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/17	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/18	внутрішньом'язово	ненейрональні
1/19	попереково	нейрональні
1/20	внутрішньом'язово	ненейрональні змішані
1/21	внутрішньом'язово	змішані
1/22	внутрішньом'язово	змішані
1/23	епідуральний катетер	нейрональні
1/24	внутрішньом'язово внутрішньовенно	нейрональні
1/25	внутрішньом'язово	нейрональні
1/26	інфузія внутрішньом'язово	змішані нейрональні
1/27	інфузія внутрішньом'язово	змішані нейрональні

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИПАДКУ 14

Пацієнтом є 26-річна жінка з травматичною параплегією у T-12, L-1, яка постраждала у дорожньо-транспортній пригоді у вересні 2004 р. Вона не мала чутливості нижче грудей і не мала контролю над кишечником або міхуром. Біла відсутня моторна функція обох ніг, і вона була прикута до інвалідного візка.

5 Пацієнтка розпочала лікування hES клітинами у березні 2006. Вона могла стояти й робити кілька кроків з повною шарнірною шиною (від пояса до щиколотки) та ходунком через 9 днів і продовжувала прогресувати. У її нинішньому стані вона може безперервно пересуватися за допомогою шини та ходунка, а також стояти за допомогою шарнірного наколінного бандажу.

10 Чутливість і контроль над кишечником та міхуром відновилися без застосування будь-якої катетеризації або супозиторію. Чутливість поліпшилася до рівня щиколоток.

Графік ін'єкцій для цього пацієнта показано у Таблиці 44.

ТАБЛИЦЯ 44

Дата	Шлях введення	Типи клітин
3/27	внутрішньом'язово	ненейрональні (випробувана доза)
3/29	внутрішньовенно внутрішньом'язово	нейрональні ненейрональні
3/30	внутрішньом'язово	нейрональні
3/31	внутрішньом'язово	нейрональні
4/1	внутрішньом'язово	нейрональні
4/3	внутрішньом'язово	нейрональні
4/4	внутрішньом'язово	нейрональні
4/5	епідурально (каудально)	нейрональні × 2
4/7	епідурально (інтратекально)	нейрональні × 2
4/9	внутрішньом'язово	нейрональні
4/10	внутрішньом'язово	нейрональні
4/12	внутрішньом'язово	нейрональні
4/13	внутрішньом'язово	нейрональні
4/14	внутрішньом'язово	нейрональні
4/15	внутрішньом'язово	нейрональні
4/16	внутрішньом'язово	нейрональні
4/17	внутрішньом'язово	нейрональні
4/18	внутрішньовенно	ненейрональні
4/20	внутрішньом'язово	нейрональні
4/21	внутрішньом'язово	нейрональні
4/22	внутрішньом'язово	нейрональні
4/24	епідурально (катетер)	нейрональні × 4
4/25	епідурально (катетер)	нейрональні × 4
4/26	внутрішньовенно (катетер)	нейрональні × 4
4/27	внутрішньом'язово	нейрональні
4/28	внутрішньом'язово	нейрональні
4/29	внутрішньом'язово	нейрональні
4/30	внутрішньом'язово	нейрональні
5/1	внутрішньом'язово	нейрональні
5/2	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/3	внутрішньом'язово	нейрональні
5/4	внутрішньом'язово	нейрональні
5/5	внутрішньом'язово	нейрональні
5/7	внутрішньом'язово	нейрональні
5/8	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/10	внутрішньом'язово	нейрональні
5/11	епідурально (каудально)	нейрональні
5/13	внутрішньом'язово	нейрональні
5/14	внутрішньом'язово	нейрональні
5/16	внутрішньом'язово	ненейрональні
5/17	внутрішньом'язово	нейрональні

ПРОДОВЖЕННЯ ТАБЛИЦІ 44

Дата	Шлях введення	Типи клітин
5/18	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
5/19	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
5/20	епідурально (катетер)	нейрональні × 2
5/21	внутрішньом'язово	нейрональні
5/22	внутрішньом'язово	нейрональні
5/23	внутрішньом'язово	нейрональні
5/24	внутрішньом'язово	нейрональні
5/25	внутрішньом'язово	нейрональні
10/25	внутрішньом'язово	ненейрональні змішані
10/26	внутрішньом'язово внутрішньовенна інфузія	ненейрональні змішані
10/27	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/28	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/29	внутрішньом'язово	ненейрональні
10/30	каудально	нейрональні
10/31	внутрішньом'язово	ненейрональні
11/1	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/2	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/3	попереково	нейрональні
11/4	інфузія	нейрональні
11/5	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/6	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/7	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/8	епідуральний катетер	нейрональні
11/9	епідуральний катетер	нейрональні
11/10	епідуральний катетер	нейрональні
11/11	внутрішньом'язово	ненейрональні × 2
11/12	внутрішньом'язово інфузія	ненейрональні змішані
11/13	каудально інфузія	нейрональні змішані
11/14	внутрішньом'язово	нейрональні

Способи культивування людських ембріональних стовбурових клітин

5 Клітини hES, які використовують як вихідний матеріал для клітинних ліній, які розробляються згідно з даним винаходом, беруть з 2-7-денного ембріона перед його імплантацією у матку, наприклад, 2-4-денного ембріона, наприклад, 3-денного ембріона.

10 Для виділення ембріона беруть яйцеклітини зі згоди донорів, які піддаються регулярним IVF-циклам. Яйцеклітини запліднюють спермою і культивують традиційними способами для отримання ембріонів. Додаткові ембріони інкубують протягом різних періодів для розвитку клітинної лінії.

15 Ембріон суспендують у малій кількості мінімального підтримувального середовища (наприклад, RPMI, наприклад, RPMI 1640 з 2,2 г/л бікарбонату натрію) і hES клітини відокремлюють від ембріона механічними засобами (наприклад, шляхом збовтування). Додаткове середовище додають до відокремлених клітин разом з прогестином та агоністом β hCG. В одному варіанті втілення додають прогестерон (16- 64 мкл 250 мг/мл) та β hCG (16-64 мкл 5000 IU/мл). Відокремлені клітини культивують протягом 12-48 годин, наприклад, 24 годин, при температурі 34-38 °C у середовищі 3,5- 6 % діоксиду вуглецю.

20 В одному варіанті втілення hES клітини культивують в анаеробних або здебільшого анаеробних умовах з метою поширення клітин з одночасним запобіганням диференціації. Визначення "здебільшого анаеробні" означає менше, ніж приблизно 10 % O_2 , наприклад, менше, ніж 8 %, 6 %, 4 %, 2 % або 1 % O_2 . Низькоокисневі умови можуть бути створені з застосуванням мультигазових (CO_2 , O_2 , N_2) інкубаторів клітин, у яких може бути встановлений рівень кисню від 0 % до 20 %, шляхом заміни навколишнього повітря азотом. Прикладами

мультигазових інкубаторів є серія Fisher 11-730, серія Napco 7000, серія Sanyo MCO, Jouan IG750 та Heraeus HeraCell 150. В іншому варіанті втілення клітини культивують в інкубаторі з CO₂ і рівень кисню контролюють через форму та позицію колби, в якій містяться клітини. Наприклад, коли колбу з клітинною культурою тримають у вертикальній позиції, велика кількість культурального середовища у колбі є здебільшого анаеробною. Натомість, коли колбу з клітинною культурою тримають у горизонтальній позиції, культуральне середовище є здебільшого аеробним. Рівень кисню в культуральному середовищі може змінюватися між здебільшого анаеробним та здебільшого аеробним через зміну форми та/або позиції колби з клітинною культурою в інкубаторі або кількості середовища у колбі (наприклад, кількості вільного простору над рідиною).

Під час стадії поширення, колби можуть триматись у вертикальній, а не у горизонтальній позиції. В одному варіанті втілення інкубацію здійснюють у резервуарі з культурою, в якому об'єм майже цілком займає середовище, і резервуар тримають у вертикальній позиції. Внаслідок цього суттєва частина клітин не прилипає до стінок колби з культурою, і культуральне середовище є здебільшого анаеробним.

За таких умов вирощування цикли подвоєння або реплікації клітин досягають свого максимуму, і процеси диференціації клітин суттєво інгібуються. Цикли реплікації клітин під час поширення тривають протягом 12-48 годин, наприклад, 24 години.

Для пасирування або преприщеплення hES клітин суспензію клітин центрифугують, осад клітин після центрифугування ресуспендують у малій кількості свіжого культурального середовища, яке включає прогестерон та β hCG, клітини розбивають на аліквати і додають додаткове свіже середовище без прогестерону та β hCG. В одному варіанті втілення співвідношення аліквот інкубованих стовбурових клітин зі свіжим клітинним середовищем становить від приблизно 1:3.5 до приблизно 1:35 (об'єм/об'єм). Клітини повторно інкубують при 34-38 °C в інкубаторі з водяним охолодженням, доповненому атмосферою 3,5-6 % діоксиду вуглецю у здебільшого анаеробних умовах протягом 12-48 годин, наприклад, 24 годин. У цей момент клітини можуть бути піддані пасируванню для продовження поширення або відправлені на зберігання для подальшого використання.

Клітини hES, культивовані за таких умов, залишаються у здебільшого недиференційованій формі, як визначають за активністю лужної фосфатази та відсутністю будь-яких маркерів, характерних для клітинної спеціалізації або диференціації. Однак слід зазначити, що при цьому не утворюється популяція клітин, яка є повністю диференційованою або повністю недиференційованою. Популяція клітин є сумішшю диференційованих або недиференційованих клітинних ліній, у співвідношенні від приблизно 4:1 до приблизно 10:1 недиференційованих та диференційованих клітин.

Для зберігання поширених hES клітин, наприклад, у морозильнику або у рідкому азоті, до культурального середовища додають агент для кріоконсервації, який включає, крім іншого, 0,2-2 % (маса/об'єм) диметилсульфоксиду (DMSO). Рівень застосовуваного DMSO є меншим, ніж той, що зазвичай застосовують для кріоконсервації (наприклад, 2-84 мкл на пробірку 0,5 мл) для уникнення викликання диференціації або пошкодження клітин. Співвідношення кількості агента для кріоконсервації з кількістю культурального середовища, яке містить стовбурові клітини, може коливатися від приблизно 1:500 до приблизно 16:1000. До інших агентів для кріоконсервації, крім інших, належать гліцерин, пропандіол, бутандіол, етанол, глюкоза, D-глюкоза, цукроза, трегалоза, маніт, папаравін, формамід, пробукол, куркумін, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, хондроїтинсульфат, глікозаміноглікан диметилсульфоксид, глутамін та піруват натрію. Температура заморожування для суспензії клітин може бути різною, від приблизно -15 до приблизно -80 °C, наприклад, від приблизно -15 до приблизно -40 °C. На відміну від інших способів зберігання людських ембріональних стовбурових клітин та їх похідних, не існує потреби у надшвидкому заморожуванні або зберіганні у "straws". Після зберігання клітини можуть підготовлятися для продовження поширення або для диференціації шляхом збирання клітин центрифугуванням та ресуспендування осаду клітин після центрифугування у свіжому середовищі.

Часткову диференціацію поширених hES клітини (наприклад, після поширення щойно виділених hES клітин або зберігання попередньо поширених клітин) здійснюють шляхом осадження суспензії клітин у центрифuzі (наприклад, приблизно при 700-1400 об/хв протягом 5-12 хвилин), видалення й зливання надосадової рідини і ресуспендування клітин у малій кількості свіжого середовища (наприклад, RPMI), яке містить прогестин та агоніст β hCG. Після цього клітини розбивають на аліквати і додають додаткове культуральне середовище (наприклад, мінімальне підтримувальне середовище, таке, як RPMI або DMEM, наприклад, 1X вільний від глутамінової кислоти DMEM або DMEM з 4,5 г/л глюкози та 3,7 г/л бікарбонату

натрію) без прогестину або β hCG. Клітини культивують у здебільшого аеробних умовах (наприклад, у колбі у горизонтальній позиції) протягом 12-48 годин, наприклад, 24 годин. Визначення "здебільшого аеробні" означає принаймні приблизно 15 % O_2 , наприклад, принаймні приблизно 18 % або 20 % O_2 . За здебільшого аеробних умов hES клітини починають диференціювати. Шлях диференціації для hES клітини залежить від культурального середовища, яке застосовують під час етапу диференціації. Для одержання нейрональних клітин-попередників hES клітини культивують у DMEM або рівноцінному середовищі. Для одержання клітин-попередників, відмінних від нейрональних попередників, hES клітини культивують у RPMI або рівноцінному середовищі. Після 12-48-годинного циклу реплікації клітини збирають і ресуспендують у свіжому середовищі для продовження диференціації. Як правило, етап диференціації не повинен тривати більше, ніж 48-72 год., оскільки подальша диференціація, яка перевищує цей час, утворює клітини, які є непридатними для трансплантації з застосуванням способів згідно з даним винаходом.

Відразу після часткової диференціації клітини можуть бути або відправлені на зберігання для подальшого використання шляхом додавання кріоконсерванта та зберігання клітин при температурі від -15 до приблизно -80 °C, як було описано вище, або для підготування клітин до застосування згідно зі способами винаходу. Для приготування клітин до застосування клітини розбивають на аліквоти, додають свіже середовище (наприклад, DMEM або RPMI у відповідних випадках) і клітини культивують протягом 12-48 годин, наприклад, 24 годин, у здебільшого анаеробних умовах для запобігання подальшій диференціації. Після цього клітини поміщають в аліквотній кількості у свіже середовище для продовження поширення або збирають шляхом центрифугування і ресуспендують у біосумісному розчині (наприклад, сольовому розчині) для підготування до трансплантації. У цей момент клітини можуть бути трансплантовані пацієнтам або відправлені на зберігання при температурі від +4 °C до -80 °C для наступної трансплантації. Зберігання можливе у будь-якому прийнятному вмістці, включаючи, крім інших, пробірки, флакони, шприці і т. ін., які можуть полегшувати транспортування або клінічне застосування. В одному варіанті втілення ресуспендовані клітини у біосумісному розчині зберігають у готовій для застосування формі (наприклад, у попередньо наповненому шприці). У разі потреби аліквоти клітин розморожують природним шляхом, без необхідності у водяних ваннах або інкубаторах.

За потрібних умов зберігання у біосумісному розчині спостерігається життєздатність клітин > 40 % після повторного розморожування навіть після шести місяців зберігання, без помітних генотипових (генетичної нестійкості) або фенотипових змін, таких, як анеуплоїдія або гетероплоїдія.

На кожній стадії поширення, диференціації та зберігання аліквотну кількість клітин випробують на життєздатність шляхом виключення трипанового синього та мікроскопічного дослідження. Аліквотну кількість культури клітин також випробують на мікробіологічне забруднення. Іншу аліквотну кількість суспензії клітин також поміщають на гемоцитометр і піддають мікроскопічному дослідженню для визначення густини клітин. Іншу аліквотну кількість також беруть для випробування активності лужної фосфатази як маркера стану диференціації культури клітин.

Під час зберігання клітини випробують раз на місяць на їхній каріотип для випробування на генетичну нестійкість, яка виникає в результаті здійснення способів культивування.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Для виділення ембріона яйцеклітини збирали зі згоди донора, що піддавався регулярному IVF-циклові, який продукував 8 фолікул. Яйцеклітини запліднювали сперматозоїдами і культивували традиційними способами для одержання ембріонів. Три з цих ембріонів трансплантували в організм донора. Додаткові ембріони інкубували протягом різних періодів для розвитку лінії hES клітин.

Ембріон, або інтактний, або у зруйнованому стані, суспендували у культуральному середовищі. Крім того, додавали 84 мкл прогестерону (250 мг/мл) та 84 мкл β hCG (5000 IU/мл). Середовища з ембріональними клітинами випробували на наявність будь-яких забруднень і будь-який інфікований ембріон відбраковували. Клітини ембріонів у цій формі використовували для поширення та зберігання.

Після одного дня інкубації 1 мл середовищ, які містили ембріональні клітини, вводили у 40 мл культурального середовища для клітин (DMEM або RPMI) у 50 мл вмістці разом з прогестероном та β hCG. Культуральне середовище разом зі стовбуровими клітинами інкубували у горизонтальній позиції при навколишній температурі у середовищі, яке містило

діоксиду вуглецю. Таблиця 45 показує деякі умови експерименту, яких дотримувалися згідно з цим способом.

ТАБЛИЦЯ 45

(a) № Стадія ембріона у днях	(b) Стан ембріона	(c) Серед. для клітин IVF серед.	(d) Кількість (с)	(e) Додавання до серед.	(f) Час інкубації	(g) Аліквота (f)	(h) Серед. для клітин	(i) Кількість (h)	(j) Об'єм вмістища	(k) Темп. інкубації, град. С	(l) %CO ₂ у середовищі
1	2	Інтактний	2,5 мл	FF	24 год.	-	-	-	-	36	4
2	2	Інтактний	2,5 мл	A	24 год.	-	-	-	-	36,5	4,5
3	3	Зруйнован.	RPMI	A	24 год.	0,5 мл	RPMI	45 мл	50 мл	37	5
4	3	Зруйнован.	RPMI	A&B	24 год.	1,0 мл	RPMI	46 мл	50 мл	38	5
5	3	Зруйнован.	DMEM	B	24 год.	0,5 мл	DMEM	35 мл	50 мл	37	5

ТАБЛИЦЯ 46

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	(i)	(j)	(k)	(l)
№	Кількість культури	Серед. для клітин	Кількість (b)	Додавання до серед.	Об'єм вмістища	Температура інкубації	%CO2 у середовищі	Час інкубації	Аліквота (h)	Культур. середовище	Об'єм вмістища	Темп. зберігання
1	0,5 мл	RPMI	35 мл	A	50 мл	36,5	5	24	0,5 мл	RPMI	0,5 мл	-72
2	1,0 мл	RPMI	38 мл	B	50 мл	37	5	24	25 мл	RPMI	0,5 мл	-20
3	1,5 мл	DMEM	45 мл	AB	50 мл	37	5	48	1,0 мл	DMEM	1,5 мл	-20
4	2,0 мл	RPMI	46 мл	A	50 мл	37,2	5	48	1,5 мл	RPMI	1,5 мл	-18
5	2,5 мл	DMEM	45 мл	A	50 мл	36,8	5	24	0,5 мл	DMEM	1,5 мл	-72

FF = фолікулярна рідина, яка відсмоктується разом з яйцеклітиною під час IVF-циклу, 16-84 мкл;
A = прогестерон; B = β hCG

5

Після 24 год. інкубації спостерігали однакову кількість ядровмісних (частково диференційованих) клітин та порожніх (недиференційованих) клітин. На цій стадії брали для зберігання аліквоти приблизно 0,5 мл. Після 48 год. інкубації клітини видовженої форми з кількома нитками спостерігали у середовищі DMEM. Однак, коли застосовували середовище RPMI, спостерігалось багато ядровмісних клітин різних форм. Об'єм вмістища після 48 год. інкубації був заповнений до позначки 37 мл. На цій стадії брали для зберігання аліквоти 0,5 мл. Після 72 год. інкубації у DMEM спостерігали довгі нитки клітин, зшиті як нервова тканина. Інкубація у середовищі RPMI забезпечувала кілька дрібних клітин та кілька клітин, які накопичувалися навколо центральної клітини. На цій стадії для зберігання брали аліквоти 0,5 мл.

10

15

Аліквотну кількість ембріональних клітин, які вирощували у середовищі, яке містило культуру, вводили у додаткове середовище для клітин (RPMI або DMEM) з іншими випробуваними компонентами у стерильному вмістищі (Tarsons steriflask). Стівбурові клітини інкубували при навколишній температурі у середовищі діоксиду вуглецю у горизонтальній позиції протягом різних періодів часу, від 18 год. до 5 днів. Після 24 год. інкубації аліквоти приблизно 0,5 мл знову вводили у додаткове культуральне середовище і повторно інкубували. Аліквоти брали для приготування готових для застосування композицій, а також для зберігання після різних стадій інкубації. У Таблиці 46 показано деякі експериментальні умови, яких дотримувалися для поширення hES клітин.

20

25

Приклад 2

Ембріон, інтактний або у зруйнованому стані, суспендували у культуральному середовищі. Крім того, додавали 84 мкл прогестерону та 84 мкл β hCG. Середовища з ембріональними клітинами випробували на наявність забруднень і будь-який інфікований ембріон відбраковували. Клітини ембріонів у цій формі використовували для поширення та зберігання.

30

Після одного дня інкубації 1 мл середовища, які містили ембріональні клітини, вводили у 46 мл культурального середовища для клітин (DMEM або RPMI) у 50 мл вмістищі разом з прогестероном та β hCG. Стівбурові клітини інкубували у вертикальній позиції при навколишній температурі у середовищі діоксиду вуглецю. У Таблиці 47 показано деякі зі змінних робочих зразків, які застосовують для цього експерименту.

35

ТАБЛИЦЯ 47

(A) №	Стадія ембріона у днях	(B) Стан ембріона	(C) Серед. для клітин IVF серед. IVF серед.	(D) Кількість (с)	(E) Додавання до серед.	(F) Час інкубації	(G) Аліквота (f)	(H) Серед. для клітин	(I) Кількість (h)	(J) Об'єм вмістища	(K) Темп. інкубації, град. С	(L) %CO ₂ у середовищі
1	2	Інтактний	IVF серед.	2,5 мл	FF	24 год.	-	-	-	-	36	4
2	2	Інтактний	IVF серед.	2,5 мл	A	24 год.	-	-	-	-	36,5	4,5
3	3	Зруйнован.	RPMI	2,5 мл	A	24 год.	0,5 мл	RPMI	45 мл	50 мл	37	5
4	3	Зруйнован.	RPMI	2,5 мл	B	24 год.	1,0 мл	RPMI	46 мл	50 мл	38	5
5	3	Зруйнован.	DMEM	2,5 мл	A&B	24 год.	0,5 мл	DMEM	35 мл	50 мл	37	5

ТАБЛИЦЯ 48

(a) №	Кількість культури ESC	(b) Серед. для клітин	(c) Кількість (b)	(d) Додавання до серед.	(e) Об'єм вмістища	(f) Темпе- ратура інкубації	(g) %CO ₂ у середо- вищі	(h) Час інкубації, год.	(i) Аліквота (h)	(j) Культур. середо- вище	(k) Об'єм вмістища	(l) Темп. зберігання
1	0,5 мл	RPMI	35 мл	A	50 мл	36,5	5	24	0,5 мл	RPMI	0,5 мл	-40
2	1,0 мл	RPMI	38 мл	A	50 мл	37	5	24	25 мл	RPMI	0,5 мл	-20
3	1,5 мл	DMEM	45 мл	B	50 мл	37	5	48	1,0 мл	DMEM	1,5 мл	-18
4	2,0 мл	RPMI	46 мл	A	50 мл	37,2	5	48	1,5 мл	RPMI	1,5 мл	-20
5	2,5 мл	DMEM	45 мл	AB	50 мл	36,8	5	24	0,5 мл	DMEM	1,5 мл	-72

Після 24 год. інкубації ядровмісні клітини (частково диференційовані) та порожні клітини (недиференційовані) спостерігали у співвідношенні приблизно 1:4. Після 48 год. інкубації ядровмісні клітини та порожні клітини спостерігали у співвідношенні 1:2. Аліквоти 0,5 мл брали для зберігання на стадії 24 год. та 48 год.

0,5 мл ембріональних клітин, вирощуваних у середовищах, які містили культуру, вводили у 46 мл середовища для клітин (RPMI або DMEM) з іншими випробуваними компонентами у 50 мл стерильному вмістці (Tarsons steriflask). Стовбурові клітини інкубували у горизонтальній позиції при навколишній температурі у середовищі, яке містило діоксиду вуглецю. Після 24 год. інкубації аліквоти 0,5 мл знову вводили у 46 мл культурального середовища і повторно інкубували. У Таблиці 48 показано деякі експериментальні умови, яких дотримувалися для поширення hES клітин.

Аліквоти брали для приготування готових для застосування композицій, а також для зберігання після 24-годинного етапу інкубації.

Приклад 3: Зберігання

З метою зберігання hES клітини брали у 0,5 мл пробірку для зберігання, додавали агент для кріоконсервації, такий, як 0,2 % DMSO, у кількості 16 мкл і після обережного збовтування зберігали при -20° С. Клітини розморожували природним шляхом для одержання готових для застосування композицій або для подальшого поширення. Випробували життєздатність розморожених клітин, і було виявлено від 64 % до 84 % життєздатних клітин. Клітини, які зберігалися, випробували на наявність забруднень, а також життєздатність з рівномірними інтервалами. У Таблиці 49 показано фактичні параметри, яких дотримувалися для зберігання у п'яти різних експериментах, а також життєздатність клітин після розморожування.

ТАБЛИЦЯ 49

№	Кількість суспензії клітин	Кількість DMSO	DMSO %	Застосоване середовище	Життєздатність розморожених клітин
1	0,5 мл	16 мкл	0,2	NaCl	74 %
2	0,5 мл	32 мкл	1,4	NaCl	66 %
3	0,5 мл	64 мкл	0,4	NaCl	70 %
4	0,5 мл	48 мкл	0,2	NaCl	78 %
5	0,5 мл	16 мкл	0,2	NaCl	88 %

Приклад 4

Здійснювали різні випробування для перевірки будь-якого забруднення або інфекції або відхилень в ембріональних клітинах з різними інтервалами у стадіях поширення та зберігання і

для розпізнавання похідних hES, які були присутні в кожній культурі. До різних випробувань належали випробування на ВІЛ, HbSAg (на гепатит), традиційна PCR для тесту Коха (на туберкульоз), хромосомний аналіз способом CG з застосуванням Гімза-бендингу, з застосуванням білірубину способом Єндрашика та Грофа і з застосуванням альбуміну способом зв'язування з BCG (для клітин-попередників печінки), інсуліну способом CLIA (для клітин-попередників підшлункової залози), нейрофіламенту імуногістохімічним способом (для нейрональних клітин-попередників), випробування CD34 імуногістохімічним способом (для кровотворних клітин-попередників), лужної фосфатази способом PNPP (для недиференційованих клітин), гістопатологічних випробувань (для розпізнавання клітин за морфологією) і т. ін. Умови культивування випробували ручним способом культивування планшетів і здійснювали ручне дослідження чутливості та розпізнавання за допомогою versatrek/AP1 на наявність грибової інфекції. Усі дослідження здійснювали і кількість та життєздатність клітин перевіряли на кожній стадії. У Таблиці 50 показано результати деяких випробувань.

Приклад 5: Підготування hES клітин для трансплантації

Брали 15 мл суспензії стовбурових клітин і центрифугували при 1000 об/хв протягом 7 хвилин. Надосадову рідину зливали. До осаду додавали від 2 до 15 мл сольового розчину і таким чином суспендували стовбурові клітини. Суспензію перевіряли на мікробне забруднення. Також здійснювали випробування життєздатності.

Приклад 6: Зберігання hES клітин у готовій для застосування формі

Вмістища (шприц, пробірку, колбу, флакон), наповнені суспензією призначених для трансплантації hES клітин позначали ярликами і зберігали при -20 °C. Холодильний ланцюг підтримували до стадії трансплантації. Суспензію розморожували природним шляхом безпосередньо перед трансплантацією.

ТАБЛИЦЯ 50

Код партії	Білі-рубін	ВІЛ	HbSAg	Лужн. фосф.	PCR	Альбу-мін	S інсулін	Нейро-філ.	Гіст.	Кільк. клітин (у мільйонах)	Життє-здатність %	Стан культури
B77	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,86	72	Стерильний
B78	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,18	70	Стерильний
B79	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,92	70	Стерильний
B80	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,96	68	Стерильний
L56	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,12	72	Стерильний
L57	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,84	72	Стерильний
B81	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,16	70	Стерильний
B82	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,72	68	Стерильний
B83	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,68	74	Стерильний
B84	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,72	72	Стерильний
B85	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,86	76	Стерильний
B86	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,92	78	Стерильний
L58	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,86	82	Стерильний
L59	1,27	-ve	-ve	97	-ve	1,9	13,2	-	-	3,12	70	Стерильний
B87	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,16	72	Стерильний
B88	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,84	70	Стерильний
L1/V1	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,68	78	Стерильний
L1/V2	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,72	74	Стерильний
B89	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,68	72	Стерильний
B90	0,05	-ve	-ve	14	-ve	0,15	-	-	-	3,76	70	Стерильний
B91	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,64	68	Стерильний
B92	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,72	72	Стерильний
B93	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,74	70	Стерильний
B94	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,92	72	Стерильний
B95	-	-ve	-ve	-	-ve	-	-	-	-	3,86	70	Стерильний

-ve = негативний результат випробування

- = не здійснювали

Клітинні лінії

Субкультури повторювали понад 100 разів для утворення hES клітин згідно з даним винаходом. Крім того, субкультури випробували на будь-яке забруднення/інфекцію на кожній стадії подальшого поширення або зберігання. Було виявлено, що клітинні лінії hES є стійкими і

- 5 не мають жодних відхилень більше, ніж протягом п'яти років циклів субкультивування.
- Обсяг даного винаходу не обмежується конкретними варіантами втілення та прикладами, призначеними для пояснення різних аспектів винаходу, і будь-які варіанти втілення, які є функціонально рівноцінними охоплюються обсягом цього винаходу. Спеціалісти у даній галузі знають або можуть визначити шляхом звичних експериментів, що існує багато рівноцінних варіантів, крім описаних авторами
- 10 конкретних варіантів втілення винаходу. Ці та всі інші еквіваленти охоплюються представленою далі формулою винаходу. Усі наведені авторами патенти, патентні заявки та публікації повністю включено авторами шляхом посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15

1. Фармацевтична композиція для лікування хвороб, порушень або станів, яка включає терапевтично ефективну кількість людських ембріональних стовбурових (hES) клітин та/або їхніх похідних, причому hES клітини та/або їхні похідні є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інших ніж β hCG та прогестерон, інгібіторного фактора лейкої, фактора росту фібробластів, вітамінних домішок, мембрано-асоційованого фактора Стіла або розчинного фактора Стіла або кондиціонованих середовищ, і hES клітини та/або їхні похідні є суспендованими у фармацевтично прийнятному біосумісному розчині.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка перебуває у готовій для застосування формі.
3. Фармацевтична композиція за п. 2, де готова для застосування форма є попередньо наповненим шприцом.
4. Фармацевтична композиція за п. 2, у якій стовбурові клітини мають достатню життєздатність для терапевтичної ефективності.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій життєздатність стовбурових клітин є більшою за 40 %.
6. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій біосумісний розчин є сольовим розчином.
7. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій біосумісний розчин також включає антимікробний агент, антибактеріальний агент або інший фармацевтичний засіб.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість кровотворних стовбурових клітин-попередників.
9. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість нейрональних стовбурових клітин-попередників.
10. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість кровотворних стовбурових клітин-попередників та нейрональних стовбурових клітин-попередників.
11. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість мезенхімальних стовбурових клітин-попередників.
12. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість інсулін-продукуючих стовбурових клітин-попередників.
13. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість гепатоцитарних стовбурових клітин-попередників.
14. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість серцевих стовбурових клітин-попередників.
15. Фармацевтична композиція за п. 1, яка включає терапевтично ефективну кількість епітеліальних стовбурових клітин-попередників.
16. Фармацевтична композиція за п. 8, у якій ефективна кількість кровотворних стовбурових клітин-попередників у композиції становить від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин.
17. Фармацевтична композиція за п. 9, у якій терапевтично ефективна кількість нейрональних стовбурових клітин у композиції становить від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин.
18. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій терапевтично ефективна кількість hES клітин та/або їхніх похідних становить від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин у приблизно від 0,25 мл до 100 мл біосумісного розчину.
19. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій терапевтично ефективна кількість hES клітин та/або їхніх похідних становить від 750 000 до приблизно 80 мільйонів клітин у приблизно від 0,25 мл до 10 мл біосумісного розчину.

20. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій хвороби, порушення або стани вибрані з групи, яка складається з раку, генетичних порушень, печінкових порушень, пов'язаних з розвитком порушень, дегенеративних порушень, родинних порушень або травматичних порушень нервової системи, судинних порушень, хвороб та порушень шкіри, аутоімунних порушень, очних порушень, ниркових порушень, серцевих порушень, кістково-м'язових порушень, порушень репродуктивної функції та фертильності та артриту і порушень крові.

21. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій хвороби, порушення або стани вибрані з групи, яка складається з гострої мієлоїдної лейкемії, аденокарциноми, артриту, астроцитом, атрофії слухового нерва, аутизму, аутоімунних порушень, хвороби Альцгеймера, анкілозуючого спондилоартриту, м'язової дистрофії Беккера, пошкодження головного мозку, опіків, інсульту, кіркового паралічу, коми, виразки рогівки, відторгнення рогівкових трансплантатів, кортикобазальної дегенерації нервової системи, хвороби коронарних артерій, діабету, деменції, синдрому Дауна, м'язової дистрофії Дюшена, абсолютної ниркової недостатності, спінального паралічу Ерба, фасціоскапулярної м'язової дистрофії, порушень фертильності, атаксії Фрідрейха, серцевої недостатності, гепатоцелюлярної карциноми, спадкового бокового аміотрофічного склерозу, хореї Хантінгтона, хвороби Краббе, дистрофії плечового (тазового) пояса, цирозу печінки, дегенерації жовтої плями, уродженого слабоумства, розсіяного склерозу, хвороби рухових нейронів, інфаркту міокарда, нефротичного синдрому, хвороби Німанна-Піка, незагойної виразки шкіри, церебелярної атрофії Олівіо-Понто, атрофії зорового нерва, хвороби Паркінсона, енцефалопатії після електричного шоку, енцефалопатії після вакцини проти сказу, пролежнів, прогресуючого над'ядерного паралічу, псоріазу, фтизису очного яблука, облітеруючої кардіоміопатії, пігментозного ретиніту, блокади правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка, саркоїдозу, синусової брадикардії, пухлини спинного мозку, спінальної м'язової дистрофії, спінально-церебелярної атаксії, синдрому Стивена-Джонсона, системного червоного вовчака, тромбоцитопенії, таласемії, виразкового коліту, вегетативного стану, кістозного фіброзу, інтерстиціальної хвороби легенів, азооспермії, первинного порушення овуляції, афтозних виразок, гормонального дисбалансу, остеоартриту, синдрому Гомера, Osteogenic Imperfecta, шанелопатії та гіпогаммаглобулінемії.

22. Композиція хімічних речовин, яка включає hES клітини та/або їхні похідні, hES клітини та/або їхні похідні є вільними від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інших ніж β hCG та прогестерон, інгібіторного фактора лейкемії, фактора росту фібробластів, вітамінних домішок, мембрано-асоційованого фактора Стіла та/або розчинного фактора Стіла або кондиціонованих середовищ, одержана шляхом захоплення hES клітин та/або їхніх похідних у біосумісну, вибірково проникну структуру або матрикс.

23. Композиція хімічних речовин за п. 22, у якій hES клітини та/або їхні похідні включають кровотворні стовбурові клітини-попередники.

24. Композиція хімічних речовин за п. 22, у якій hES клітини та/або їхні похідні включають нейрональні стовбурові клітини-попередники.

25. Композиція хімічних речовин за п. 22, у якій hES клітини та/або їхні похідні включають комбінацію кровотворних стовбурових клітин та нейрональних стовбурових клітин-попередників.

26. Композиція хімічних речовин за п. 22, у якій біосумісні, вибірково проникні структура або матрикс вибрані з групи, яка складається з біополімерів, поліпептидів, білків, полісахаридів, фібронектину, колагену, ламініну, кератину, фібрину, фібриногену, гіалуронової кислоти, гепаринсульфату, хондроїтинсульфату, агарози та желатину.

27. Композиція хімічних речовин за п. 22, у якій hES клітини та/або їхні похідні захоплюються у суміш агарози та колагену або суміш агарози та желатину.

28. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 1, у якому hES клітини виділені, який включає:

(a) збирання 2-7-денних ембріонів у мінімальному підтримувальному середовищі,

(b) відокремлення hES клітин від ембріона.

29. Спосіб за п. 28, у якому ембріон є 2-денним ембріоном.

30. Спосіб за п. 28, у якому відокремлення від ембріона здійснюють збовтуванням.

31. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 1, у якому hES клітини поширені, який включає:

(a) введення hES клітин у середовище для культивування клітин, яке складається з мінімального підтримувального середовища, прогестину та агоніста β -хоріонічного гонадотропіну людини (β hCG); та

(b) інкубування стовбурових клітин при температурі від приблизно 34 °C до приблизно 38 °C в середовищі від приблизно 3,5 % до приблизно 6 % діоксиду вуглецю протягом періоду від приблизно 12 годин до приблизно 48 годин.

32. Спосіб за п. 31, у якому середовищем для культивування клітин є RPMI.
33. Спосіб за п. 31, який додатково включає:
- (c) відбирання аліквоту інкубованих стовбурових клітин зі стадії (b), причому аліквот містить принаймні одну стовбурову клітину,
 - (d) ресуспендування клітин в середовищі для культивування клітин разом з прогестероном та β hCG до аліквоту,
 - (e) розведення клітин в середовищі для культивування клітин без прогестину та агоніста β hCG, і
 - (f) інкубування клітин при температурі від приблизно 34 °C до приблизно 38 °C в умовах від приблизно 3,5 % до приблизно 6% діоксиду вуглецю протягом періоду від приблизно 12 годин до приблизно 48 годин.
34. Спосіб за п. 31, у якому інкубацію здійснюють в інкубаторі для культивування клітин з водяним охолодженням.
35. Спосіб за п. 31, у якому стовбурові клітини інкубують в біосумісному контейнері в основному у анаеробних умовах.
36. Спосіб за п. 35, у якому стовбурові клітини не диференціюють при проліферації.
37. Спосіб за п. 31, у якому hES клітини виділяють з 3-денного ембріона механічними засобами.
38. Спосіб за п. 31, який також включає етап випробування поширених стовбурових клітин на будь-яке забруднення.
39. Спосіб за п. 31, у якому процес культивування здійснюють у біосумісних вмістищах.
40. Спосіб за п. 31, у якому співвідношення аліквот інкубованих стовбурових клітин з середовищем для клітин становить від приблизно 1:3,5 до приблизно 1:35.
41. Спосіб за п. 31, у якому інкубацію здійснюють у здебільшого анаеробному середовищі.
42. Спосіб за п. 41, у якому інкубацію здійснюють у біосумісному вмістищі, об'єм якого є майже повністю заповненим середовищем, і вмістище тримають у вертикальній позиції.
43. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 1, у якому hES клітини частково диференційовані, який включає етапи:
- (a) введення hES клітин у середовище для культивування клітин, яке складається з мінімального підтримувального середовища; та
 - (b) інкубування стовбурових клітин при температурі від приблизно 34 °C до приблизно 38 °C в умовах від приблизно 3,5 % до приблизно 6 % діоксиду вуглецю протягом періоду від приблизно 12 годин до приблизно 48 годин.
44. Спосіб за п. 43, у якому культуральним середовищем для клітин є RPMI або DMEM.
45. Спосіб за п. 43, у якому інкубацію здійснюють в інкубаторі для культивування клітин з водяним охолодженням.
46. Спосіб за п. 43, у якому інкубування стовбурових клітин здійснюють в біосумісному контейнері в основному у аеробних умовах.
47. Спосіб за п. 46, у якому стовбурові клітини диференціюють при проліферації.
48. Спосіб за п. 43, який додатково включає тестування поширених клітин на будь-які забруднення.
49. Спосіб за п. 43, у якому процес культивування проводять у біосумісних контейнерах.
50. Спосіб за п. 43, у якому співвідношення аліквоту інкубованих стовбурових клітин з середовищем для клітин становить від приблизно 1:3,5 до приблизно 1:35.
51. Спосіб за п. 43, у якому інкубування проводять в основному у аеробному середовищі.
52. Спосіб за п. 51, у якому інкубування проводять в біосумісному контейнері і контейнер утримують у горизонтальному стані.
53. Спосіб одержання готової для застосування композиції за п. 2, призначеної для трансплантації в організмі людини, який включає:
- (a) одержання hES клітин, вільних від тваринних продуктів, живильних клітин, факторів росту, інших ніж β hCG та прогестерон, інгібіторного фактора лейкемії, вітамінних домішок, фактора росту фібробластів, мембрано-асоційованого фактора Стіла, розчинного фактора Стіла та кондиціонованих середовищ,
 - (b) центрифугування вказаних стовбурових клітин для одержання пелети, та
 - (c) суспендування пелети у біосумісному середовищі.
54. Спосіб за п. 53, який додатково включає:
- (d) зберігання композиції при температурі від приблизно -15 °C до приблизно -72 °C, та
 - (e) відтаювання композиції, яку зберігали, природним шляхом перед трансплантацією, причому життєздатність клітин становить принаймні 40 % при відтаюванні.
55. Спосіб за пп. 53 або 54, який також включає випробування композиції на будь-яке забруднення перед трансплантацією.
56. Спосіб за п. 53, у якому hES клітини та/або їхні похідні, одержані на етапі (a), утворюють

способами за пп. 31 або 45.

57. Спосіб зберігання фармацевтичної композиції за п. 1 у життєздатному стані, який включає:

- (a) збирання композиції hES клітин та/або їхніх похідних, одержаних способом за п. 31 або 45,
- (b) додавання агента кріоконсервації та

(c) заморожування клітин при температурі від приблизно -15 °C до приблизно -72 °C.

58. Спосіб за п. 57, у якому співвідношення кількості агента для кріоконсервації з кількістю культурального середовища становить від приблизно 1:500 до приблизно 16:1000.

59. Спосіб за п. 57, у якому зберігання відбувається у біосумісному вмістці.

60. Спосіб за п. 57, у якому клітини заморожують при температурі від приблизно -18 °C до приблизно -20 °C.

61. Спосіб лікування хвороби, порушення або стану у суб'єкта, що включає введення фармацевтичної композиції за п. 1.

62. Спосіб за п. 61, у якому hES клітини та/або їхні похідні одержують способом за пп. 31 або 45.

63. Спосіб за п. 61, у якому хвороба, порушення або стан вибрані з групи, яка складається з раку, інсульту, генетичних порушень, печінкових порушень, пов'язаних з розвитком порушень, дегенеративних порушень, родинних порушень або травматичних порушень нервової системи, судинних порушень, хвороб та порушень шкіри, аутоімунних порушень, очних порушень, ниркових порушень, серцевих порушень, кістково-м'язових порушень, порушень репродуктивної функції та фертильності, артрити та порушень крові.

64. Спосіб за п. 63, у якому порушення нервової системи є пов'язаними з розвитком порушеннями нервової системи, вибраними з групи, яка складається з аутизму, кіркового паралічу, спінального паралічу Ерба, уродженого слабоумства та прогресуючого над'ядерного паралічу.

65. Спосіб за п. 63, у якому порушення нервової системи є дегенеративними порушеннями нервової системи, вибраними з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, кортикобазальної дегенерації, глухоти (атрофії слухового нерва), слабоумства, атаксії Фридрейха, хвороби рухових нейронів, розсіяного склерозу, церебелярної атрофії Олівіо-Понто, хвороби Паркінсона та спінально-церебелярної атаксії.

66. Спосіб за п. 63, у якому порушення нервової системи є травмами нервової системи, вибраними з групи, яка складається з пошкодження головного мозку, коми, енцефалопатії після електричного шоку, енцефалопатії після вакцини проти сказу, ураження або пошкодження спинного мозку та вегетативного стану.

67. Спосіб за п. 63, у якому порушеннями нервової системи є порушення кровопостачання головного мозку або інсульт.

68. Спосіб за п. 63, у якому порушення нервової системи є родинними станами, вибраними з групи, яка складається зі спадкового бокового аміотрофічного склерозу та хореї Хантінгтона.

69. Спосіб за п. 63, у якому порушення печінки та нирок вибрані з групи, яка складається з цирозу печінки, абсолютної ниркової недостатності, нефротичного синдрому та хвороби Німанна-Піка.

70. Спосіб за п. 63, у якому порушення шкіри вибрані з групи, яка складається з артрити, атеросклерозу, опіків, незагойних виразок, пролежнів, псоріазу, системного червоного вовчака та саркоїдозу.

71. Спосіб за п. 63, у якому аутоімунні порушення вибрані з групи, яка складається з тромбоцитопенії, системного червоного вовчака, саркоїдозу та виразкового коліту.

72. Спосіб за п. 63, у якому генетичні порушення вибрані з групи, яка складається з синдрому Дауна, анкілозуючого спондилоартрити, таласемії та хореї Хантінгтона.

73. Спосіб за п. 63, у якому очні порушення вибрані з групи, яка складається з атрофії зорового нерва, фтизису очного яблука, дегенерації жовтої плями, пігментного ретиніту, стирання рогівки, відторгнення рогівкових трансплантатів та виразки рогівки.

74. Спосіб за п. 63, у якому кістково-м'язові порушення вибрані з групи, яка складається з м'язової дистрофії Дюшена, фасціоскапулярної м'язової дистрофії, дистрофії плечового (тазового) пояса, атрофії хребтових м'язів та м'язової дистрофії Беккера.

75. Спосіб за п. 63, у якому серцеві порушення вибрані з групи, яка складається з інфаркту міокарда, блокади правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка, облітеруючої кардіоміопатії, серцевої недостатності, синусової брадикардії та хвороби коронарних артерій.

76. Спосіб за п. 63, у якому онкологічні стани вибрані з групи, яка складається з гострої мієлоїдної лейкемії, аденокарциноми надниркової залози, астроцити, гепатоцелюлярної карциноми та пухлини спинного мозку.

77. Спосіб за п. 63, у якому хворобою є цукровий діабет.

78. Спосіб лікування хвороби, порушення або стану у суб'єкта, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за п. 1, у якому введення здійснюють через внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну ін'єкцію, або епідуральну ін'єкцію, або епідуральний катетер, або ретробульбарну ін'єкцію, або підшкірну ін'єкцію, або інтракардіальну ін'єкцію, або внутрішньоміхурову ін'єкцію, або інтратекальну ін'єкцію, або шляхом місцевого застосування, або введення всередину ураженої тканини, або внутрішньовенної інфузії, або через розпилювач, або через аерозоль, або внутрішньовагінальним шляхом, або через місцеві очні та вушні краплі.

79. Спосіб за п. 78, у якому hES клітини та/або їхні похідні одержують способом за пп. 31 або 45.

80. Спосіб за п. 78, у якому терапевтично ефективна кількість hES клітин та/або їхніх похідних становить від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів клітин.

81. Спосіб за п. 78, у якому hES клітини та/або їхні похідні включають кровотворні стовбурові клітини-попередники, нейрональні стовбурові клітини-попередники, мезенхімальні стовбурові клітини-попередники, епітеліальні стовбурові клітини-попередники, ниркові стовбурові клітини-попередники, серцеві стовбурові клітини-попередники або печінкові стовбурові клітини-попередники, або їх комбінацій.

82. Спосіб за п. 78, у якому хвороба є вибраною з групи, яка складається з раку, інсульту, генетичних порушень, печінкових порушень, пов'язаних з розвитком порушень, дегенеративних порушень, родинних порушень або травматичних порушень нервової системи, судинних порушень, хвороб та порушень шкіри, аутоімунних порушень, очних порушень, ниркових порушень, серцевих порушень, кістково-м'язових порушень, порушень репродуктивної функції та фертильності, артрити та порушень крові.

83. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан вибрані з групи, яка складається з гострої мієлоїдної лейкемії, аденокарциноми, артрити, астроцитоми, атрофії слухового нерва, аутизму, аутоімунних порушень, хвороби Альцгеймера, анкілозуючого спондилоартрити, м'язової дистрофії Беккера, пошкодження головного мозку, опіків, інсульту, кіркового паралічу, коми, виразки рогівки, відторгнення рогівкових трансплантатів, кортикобазальної дегенерації нервової системи, хвороби коронарних артерій, діабету, деменції, синдрому Дауна, м'язової дистрофії Дюшена, абсолютної ниркової недостатності, спінального паралічу Ерба, фасціоскапулярної м'язової дистрофії, порушень фертильності, атаксії Фридрейха, серцевої недостатності, гепатоцелюлярної карциноми, спадкового бокового аміотрофічного склерозу, хореї Хантінгтона, хвороби Краббе, дистрофії плечового (тазового) пояса, цирозу печінки, дегенерації жовтої плями, уродженого слабоумства, розсіяного склерозу, хвороби рухових нейронів, інфаркту міокарда, нефротичного синдрому, хвороби Німанна-Піка, незагойної виразки шкіри, церебелярної атрофії Олівіо-Понто, атрофії зорового нерва, хвороби Паркінсона, енцефалопатії після електричного шоку, енцефалопатії після вакцини проти сказу, пролежнів, прогресуючого над'ядерного паралічу, псоріазу, фтизису очного яблука, облітеруючої кардіоміопатії, пігментозного ретиніту, блокади правої ніжки передсердно-шлуночкового пучка, саркоїдозу, синусової брадикардії, пухлини спинного мозку, спінальної м'язової дистрофії, спінально-церебелярної атаксії, синдрому Стивена-Джонсона, системного червоного вовчака, тромбоцитопенії, таласемії, виразкового коліту, вегетативного стану, кістозного фіброзу, інтерстиціальної хвороби легенів, азооспермії, первинного порушення овуляції, афтозних виразок, гормонального дисбалансу, остеоартрити, синдрому Гомера, Osteogenic Imperfecta, шанелопатії та гіпогаммаглобулінемії.

84. Спосіб за п. 78, у якому введення hES клітин та/або їхніх похідних не викликає пухлин, тератом або хромосомних змін.

85. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою пошкодження спинного мозку (SCI) у суб'єкта, який включає:

(a) введення від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітини та/або їхніх похідних шляхом підшкірної ін'єкції;

(b) повторення етапу (a) після заданого періоду з наступним введенням терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньом'язову ін'єкцію;

(c) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію або інфузію;

(d) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через епідуральну ін'єкцію і повторення вищезгаданої дози після заданого періоду залежно від стану суб'єкта який визначають шляхом клінічного та/або неврологічного обстеження;

- (е) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через каудальну ін'єкцію;
- (f) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники через інтратекальну ін'єкцію або за допомогою катетера у субарахноїдальний блок;
- (g) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, через епідуральну ін'єкцію або епідуральний катетер;
- (h) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних через глибоку спінальну ін'єкцію з будь-якого боку хребта; та
- (i) введення терапевтично ефективної кількості hES клітин та/або їхніх похідних через внутрішньовенну інфузію;
- причому етапи (а) та (b) здійснюють першими, а решта етапів може здійснюватись у будь-якому порядку.
86. Спосіб за п. 85, який також включає повторення етапу (f) з наступним здійсненням етапу (g) доти, доки суб'єкт не почне виявляти клінічні ознаки одужання від SCI.
87. Спосіб за п. 85, у якому hES клітини та/або їхні похідні одержують способом за пп. 31 або 45.
88. Спосіб за п. 85, у якому клітини на етапі (а) та етапі (b) включають кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, суспендовані у 0,25-1,0 мл біосумісного розчину.
89. Спосіб за п. 85, у якому терапевтично ефективна кількість на етапі (f) становить від приблизно 750 000 до приблизно 11 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, та клітини суспендовані у 2,0-4,0 мл біосумісного розчину.
90. Спосіб за п. 85, у якому терапевтично ефективна кількість на етапі (g) становить від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники та нейрональні стовбурові клітини-попередники, та клітини суспендовані у 15-40 мл біосумісного розчину.
91. Спосіб за п. 85, у якому лікування суб'єктів з SCI в результаті забезпечує зменшення пролежнів.
92. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан вибрані з групи, яка складається з дегенеративних, родинних та травматичних порушень нервової системи та інсульту, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратекальну ін'єкцію, інфузію через епідуральний катетер або інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок.
93. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою порушення шкіри, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, шляхом локального або місцевого нанесення.
94. Спосіб за п. 93, у якому hES клітини та/або попередники змішують у біосумісному носії, який має наноситися на пошкоджену шкіру.
95. Спосіб за п. 94, у якому біосумісним носієм є гель, мазь, паста або аерозольний спрей.
96. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою пролежні, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 80 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, шляхом локального або місцевого нанесення та шляхом внутрішньом'язової ін'єкції.
97. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою аутоімунні порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, через внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньосуглобну ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію, або їх комбінацій.
98. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою генетичні порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратекальну ін'єкцію, інфузію через епідуральний катетер або інфузію за допомогою катетера у субарахноїдальний блок, або їх комбінацій.
99. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою гангрену, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних,

через внутрішньовенну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію або місцеве застосування на межі живої та відмерлої тканини, або їх комбінацій.

100. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою стан, пов'язаний зі старінням, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, місцеве нанесення у суспензії або у суміші з біосумісним носієм.

101. Спосіб за п. 100, у якому біосумісним носієм є гель, мазь, паста або аерозольний спрей.

102. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою цукровий діабет, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів людських ембріональних інсулінпродукуючих клітин-попередників через внутрішньовенну або внутрішньом'язову ін'єкцію, або в обидва способи.

103. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою серцево-судинні порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, інтракардіальну ін'єкцію, ангіографію або пряму ін'єкцію, або їх комбінацій.

104. Спосіб за п. 103, у якому введення здійснюють під час ангіографії.

105. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою порушення печінки та нирок, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, альбумін-продукуючі стовбурові клітини-попередники та білірубін-продукуючі стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну інфузію або місцеву ін'єкцію, або їх комбінацій.

106. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою порушення фертильності та репродуктивної функції, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать кровотворні стовбурові клітини-попередники, через місцеву внутрішньом'язову ін'єкцію, інтратестикулярну ін'єкцію або через підшкірну ін'єкцію поблизу від епідидимісу, або їх комбінацій.

107. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою кістково-м'язові порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну інфузію за допомогою катетера, або їх комбінацій.

108. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою очні порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, кровотворні стовбурові клітини-попередники та/або мезенхімальні стовбурові клітини-попередники, через місцеву внутрішньовенну ін'єкцію, підшкірну ін'єкцію, внутрішньом'язову ін'єкцію, ретробульбарну ін'єкцію, інтравітреальну ін'єкцію або місцеве застосування, або їх комбінацій.

109. Спосіб за п. 108, у якому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, та їх вводять через ретробульбарну ін'єкцію.

110. Спосіб за п. 108, у якому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники, та їх вводять через інтравітреальну ін'єкцію.

111. Спосіб за п. 108, у якому до клітин належать мезенхімальні стовбурові клітини-попередники, та їх наносять на контактні лінзи для лікування від стирання рогівки.

112. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою легеневі порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію, аерозоль або розпилювач, або їх комбінацій.

113. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою гормональні порушення, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну ін'єкцію, аерозоль або розпилювач, або їх комбінацій.

114. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою афтозні та інші виразки, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або

кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньом'язову ін'єкцію або внутрішньовенну ін'єкцію, або їх комбінацій.

115. Спосіб за п. 78, у якому хвороба, порушення або стан являє собою остеоартрит колінних та тазостегнових суглобів, що включає введення від приблизно 750 000 до приблизно 160 мільйонів hES клітин та/або їхніх похідних, причому до клітин належать нейрональні стовбурові клітини-попередники та/або кровотворні стовбурові клітини-попередники, через внутрішньом'язову ін'єкцію, внутрішньовенну ін'єкцію або внутрішньосуглобову ін'єкцію, або їх комбінацій.

116. Спосіб випробування ефекту сполуки на hES клітини та/або їхні похідні, який включає культивування hES клітин та/або їхніх похідних, одержаних способом за пп. 31 або 45, у присутності сполуки та визначення ефекту сполуки на клітини.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601