



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76638

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 39/395

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ГОМЕОПАТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ АНТИТІЛ ДО ІНТЕРФЕРОНУ ТА СПОСІБ ЛІКУ-
ВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО СИНДРОМУ, ПОВ'ЯЗАНОГО З НИМ

1

(21) 20041210911

(22) 02.08.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/RU02/00369, 02.08.2002

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Епштейн Олег Ільч, RU

(73) Епштейн Олег Ільч, RU, Гольдберг Євгеній
Данілович, RU, Дигай Александр Михайлович, RU

(56) UA, B, 74148, 15.05.2005

RU, C1, 2 181 297, 20.04.2002

WO, A, 88/07869, 20.10.1988

GB, A, 2 195 342, 07.04.1

US, A, 6 136 309, 24.10.2000

(57) 1. Лікарський засіб на основі антитіл, який
відрізняється тим, що містить суміш різних со-
тенних розведень активованих форм моноклона-

2

льних, поліклональних або природних антитіл до
інтерферону, приготованих шляхом багаторазово-
го послідовного розведення і зовнішнього впливу
за гомеопатичною технологією.2. Лікарський засіб за п. 1, який відрізняється
тим, що для одержання антитіл використовують
людський або гетерологічний інтерферон альфа-,
бета- або гамма-, у тому числі рекомбінантний.3. Спосіб лікування патологічного синдрому, на
механізми формування якого чинить вплив інтер-
ферон, який відрізняється тим, що використовую-
ють суміш різних сотенних розведень активованих
форм антитіл до альфа-, бета- або гамма-
інтерферону, приготованих шляхом багаторазово-
го послідовного розведення і зовнішнього впливу
за гомеопатичною технологією.

Винахід відноситься до області медицини і
може бути використаний для лікування і профілак-
тики гострих і хронічних інфекційних захворювань,
переважно вірусної етіології, а також для надання
імуномодельюючого впливу.

З рівня техніки відоме використання антитіл
для лікування патологічних синдромів [SU 1331508
A, A61 DO 39/00, 1984; SU 1730144 A1, 312N7/00,
1992].

Відомі також лікарські препарати (сироватки,
імуноглобуліни) на основі антитіл, використовова-
них у терапевтичних дозах [наприклад, див. Ре-
гістр лікарських засобів Росії, Енциклопедія лік, 7-ї
вид., 2000, стор.358-359].

Однак використання даних препаратів може
бути пов'язане з небажаними побічними ефектами
в зв'язку з введенням в організм значних доз чу-
жорідного білка.

Відомий спосіб лікування патологічного синд-
рому, на механізми формування якого впливають
різні форми інтерферону, шляхом введення
останнього в організм [див., наприклад, Клінічна
імунологія й алергологія, під ред. Л. Йегера, М.,
«Медицина», 1990, т.3, с.479-482].

Винахід спрямований на створення ефектив-

ного і безпечного препарату з імуноотропною акти-
вністю, такого, що не викликає формування толе-
рантності, шляхом використання активованих
форм антитіл.

Рішення поставленої задачі забезпечується
тим, що лікарський засіб містить активовану (поте-
нційовану) форму моноклональних, поліклональ-
них або природних антитіл до інтерферону в ма-
лих або над малих дозах, виготовлену шляхом
багаторазового послідовного розведення і зовніш-
нього впливу, переважно за гомеопатичною тех-
нологією.

Активация (потенціювання) антитіл до інтер-
ферону приводить до того, що в їх над розбавле-
них розчинах (або насичених ними носіях лікарсь-
ких засобів) зберігається біологічна
(фармакологічна) активність, що виявляється в
модифікації молекулярно-клітинних і системних
ефектів, опосередковуваних інтерфероном або
його рецепторами. При цьому, на відміну від дії
фізіологічних доз (неактивованих форм) антитіл до
інтерферону, пригнічення активності інтерферону
не відбувається.

Для одержання антитіл використовують люд-
ський або гетерологічний інтерферон альфа, бета

(13) C2

(11) 76638

(19) UA

або гама, у тому числі рекомбінантний.

Отриманий відповідно до винаходу лікарський засіб є новий імуноотропний фармакологічний препарат, що характеризується вираженою специфічною фармакологічною активністю, відсутністю побічних ефектів при збереженні терапевтичної дії, екологічною чистотою і низькою собівартістю. На відміну від неактивованих форм антитіл, застосовуваних, у тому числі в малих дозах, активовані за гомеопатичною технологією (потенційовані) антитіла до інтерферону вчиняють вплив, що не пригнічує активність ендогенного інтерферону, а діють частіше синергічно (однонаправлено) з інтерфероном, підсилюючи, зокрема, індукцію різних форм ендогенного інтерферону.

Краще використання суміші різних, переважно сотенних, гомеопатичних розведень.

Спосіб лікування патологічного синдрому, на механізми формування якого чинить вплив інтерферон, полягає в тому, що використовують активовані форми над малих доз антитіл до альфа, бета або гамма-інтерферонів, які отримані шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішнього впливу.

Лікарський препарат готують переважно в такий спосіб.

Рекомбінантний гамма-інтерферон, експресований у культурі *Escherichia coli*, очищений шляхом електрофорезу, що містить не менше 97% активної субстанції, використовують у якості імуногену в гібридомній технології для одержання моноклональних антитіл. Отримані моноклональні антитіла очищають методом афінної хроматографії з білком А.

Методика одержання моноклональних антитіл описана, наприклад, у книзі: [Імунологічні метод и/під ред. М. Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33].

Виділені антитіла до рекомбінантного гамма-інтерферону людини послідовно багаторазово розводять і піддають зовнішньому механічному впливову до одержання над малих або малих доз, наприклад, за гомеопатичною технологією потенціювання [див. Гомеопатичні лікарські засоби. Посібник з опису і виготовлення, В. Швабе, Москва, 1967, с.12-38]. При цьому роблять рівномірне зменшення концентрації шляхом послідовного розведення 1 об'ємної частини вихідної субстанції (антитіл) у 9 об'ємних частинах (для десятикового розведення D) або в 99 об'ємних частинах (для сотенного розведення C) нейтрального розчинника з багаторазовим вертикальним струшуванням кожного отриманого розведення і використанням переважно окремих ємностей для кожного наступного розведення до одержання необхідної дози (потенції).

Зовнішню обробку в процесі зменшення концентрації також можна здійснювати ультразвуком, електромагнітним або іншим фізичним впливом.

Використовують виготовлений в такий спосіб лікарський засіб, переважно, у прийнятих у гомеопатичній практиці лікарських формах і розведеннях, у вигляді спиртових або водних розчинів або таблеток (гранул), отриманих шляхом просочування до насичення вмішаного в лікарській формі наповнювача потенційованим розчином або безпосереднім введенням останнього в рідку лікарсь-

ку форму.

Приклад 1.

При вивченні впливу антитіл до інтерферону на гуморальну імунну відповідь робили імунізацію мишей еритроцитами барана (тимусзалежний корпускулярний антиген). Потім протягом 5 днів мишам перорально вводили препарат, що містить потенційовані по гомеопатичному методу поліклональні овечі антитіла до мишачого альфа-інтерферону (α-ШФ) у суміші розведенні C12+C30. У перший день 5-денного курсу мишам також вводили однократно внутрібрюшинно циклофосфан (1/2 максимальної стерпної дози). Через 5 днів при оцінці параметрів гуморальної імунної відповіді виявлено, що введення потенційованих антитіл до α-ІФН сприяють підвищенню функціональної активності антитілоутворюючих клітин у селезінці і наростанню титрів гемаглютининів у сироватці крові, особливо значимому на тлі імуносупресії. Таким чином, заявлений препарат стимулює гуморальну імунну відповідь.

Приклад 2.

При вивченні впливу активованих форм над малих доз антитіл до інтерферону на виразність реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГЗТ) мишей підшкірно імунізували еритроцитами барана (ЕБ), дозволяючи дозу ЕБ вводили в подушечку задньої лапи наприкінці 10-денного курсу перорального введення препарату, що містить потенційовані по гомеопатичному методу моноклональні антитіла (АТ) до мишачого бета-інтерферону (β-ІФН) у суміші розведень C12+C30+C200, у кількості 0,2мл.

Паралельно в контрлатеральну лапу вводили фізіологічний розчин у тому ж об'ємі. Інтенсивність реакції оцінювали через 24 години по індексу реакції (ІР), що обчислювали індивідуально для кожної тварини по формулі:

$$IP(\%) = (P_o - P_k) / P_k \times 100,$$

де P_o - маса дослідної лапи, P_k - маса контрольної лапи. Отримані дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив потенційованих АТ до β-ІФН на інтенсивність реакції ГЗТ

Показники	Експериментальні групи	
	ЕБ	АТ до β-ІФН + ЕБ
ІР ГЗТ	28,00±2,34	36,60±2,00 $P_{K1}=0,026$

З наведених у таблиці 1 даних випливає, що АТ до β-ІФН активізують функцію Т-ефекторів, що виражається в посиленні реакції гіперчутливості уповільненого типу у відповідь на сенсibilізацію еритроцитами барана.

Приклад 3.

При вивченні дії активованих форм над малих доз антитіл до інтерферону на фагоцитарну активність нейтрофілів перитонеального ексудату оцінювали фагоцитарну активність нейтрофілів через 24 години після закінчення 10-денного курсу підшкірного введення природних антитіл (АТ) до гамма-інтерферону (γ-ІФН) у гомеопатичному розве-

денні D60 у кількості 0,1мл.

Фагоцитарну активність оцінювали по здатності цих клітин поглинати добову культуру *St. aureus*, штам 209 (концентрація суспензії мікробів - 100млн/мл). При цьому враховували відсоток нейтрофілів, що поглинули мікроби (фагоцитарний індекс - ФІ) і середнє число стафілококів, поглинуте однією клітиною (фагоцитарне число - ФЧ).

Таблиця 2

Вплив АТ до г-ІФН
на фагоцитарну активність нейтрофілів

Показники	Експериментальні групи	
	ЕБ	АТ до г-ІФН
ФІ (%)	8,80±1,36*	29,20±3,20 Р _{к1} =0,0004
ФЧ	7,61±1,24	8,7812,33

Наведені в таблиці 2 результати цих дослідів показують, що АТ до г-ІФН істотно стимулюють фагоцитоз (у порівнянні з контрольною групою (імунізація ЕБ) за рахунок збільшення частки нейтрофілів, здатних поглинати стафілококи.

Приклад 4.

Хвора К., 62 років, звернулася зі скаргами на повторювані приступи лихоманки, що супроводжується висипаннями на грудній клітці і болями по ходу міжреберних нервів. Поставлено діагноз: «рецидивуючий опірізуючий герпес». Загальноприйнята терапія (противірусні засоби, анальгетики) не принесла стійкого результату. У результаті щоденного прийому потенційованих моноклональних антитіл до гамма-інтерферону людини С1000 - по 1 таблетці 2 рази в день - на 3-й день лікування лихоманка і болючий синдром куповані. На 7-й день лікування висипання практично зникли. Хворий рекомендований профілактичний прийом по 1 таблетці через день. Протягом 1 року рецидивів герпесу не відзначено.

Приклад 5.

Хворий Ш., 5 років, спостерігається з приводу рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів (хворіє риноларинготрахеїтом протягом 10 днів кожні 2 місяці). При оцінці імунного статусу виявлене зниження вмісту в периферичній крові CD4+ лімфоцитів, нейтрофільних лейкоцитів, гамма-інтерферону. Хворому призначені потенційовані поліклональні (імунні) антитіла до рекомбінантного гамма-інтерферону людини в суміші розведень D24+C30+C200 - по 1 таблетці щодня. Протягом чотирьох місяців у дитини відсутні рецидиви ГРЗ; зі слів батьків, він став більш активним, відновив дефіцит ваги. Повторна оцінка імунного статусу через 6 місяців після початку лікування виявила

нормалізацію показників клітинного і гуморального імунітету.

Приклад 6.

Хворий П. 34 років звернувся зі скаргами на риніт, біль у носоглотці, субфебрилітет. Поставлено діагноз: «ГРВІ». Інтраназальний прийом крапель потенційованого водного розчину моноклональних антитіл до рекомбінантного людського гамма-інтерферону С12 - 0,1мл по 3 рази в день нормалізував самопочуття пацієнта через 2 доби. При повторному огляді катаральних явищ не виявлено.

Приклад 7.

Хворий С., 32 років, поступив на другу добу захворювання в інфекційне відділення з діагнозом «грип, важкий плин». Згодом діагноз підтверджений вірусологічно. При надходженні: стан важкий, гіпертермія до 41,6°C, свідомість плутана, подих утруднений, сухий кашель. При аускультції: у легенях подих везикулярний. Призначено: моноклональні антитіла до людського гамма-інтерферону, суміш потенцій С12+C30+C200, кожні 2 години - по 1мл водного розчину підшкірно. Протягом 6 годин температура тіла знизилася до 37,4°C, загальний стан став задовільним. У наступні три дні одержував препарат 2 рази на добу парентерально по 1мл водного розчину. На четверту добу лікування: стан задовільний, температура 36,4°C, відзначає загальну слабкість. Виписаний у задовільному стані на п'яту добу після надходження.

Приклад 8.

Хворий У., 27 років. Звернувся до уролога через місяць після початку захворювання зі скаргами на неприємні відчуття, сверблячку, біль в уретрі, часті позиви до сечовипускання і виділення слизуватого характеру. При детальному опитуванні також відзначає біль в гомілковостопних суглобах і слизово-гнійні виділення з очей. Об'єктивно: губки уретри гіперемовані, набрякнені, злипаються. При лабораторному дослідженні відокремлюваного з уретри методом імунофлуоресценції виявлена *Chlamidia trachomatis*. Призначено: суміш поліклональних антитіл до людського альфа - і гамма-інтерферонів в гомеопатичному розведенні С1000 - по 1 таблетці щодня протягом 2 тижнів. Через 5 днів після початку лікування хворий відзначив помітне зменшення суб'єктивних симптомів і виділень з уретри й очей. По закінченні курсу лікування проведений повторний імунофлуоресцентний аналіз секрету простати на присутність *Chlamidia trachomatis*. Результат негативний. Рекомендовано прийом препарату через день протягом двох тижнів. При повторній явці скарг не пред'являє, ознак переднього уретрити і кон'юнктивіту не виявлено.