



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76640

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 39/395

A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ ТА ГОМЕОПАТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

(21) 20041210914

(22) 02.08.2002

(24) 15.08.2006

(86) PCT/RU02/00367, 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) RU, C2, 2 181 297, 20.04.2002

RU, C2, 2 187 334, 02.08.2002

EP, B1, 0 453 898, 31.05.1995

WO, A, 89/08460, 21.09.1989

UA, A1, 2001/0010819, 02.08.2001

(57) 1. Спосіб корекції патологічних імунних реакцій шляхом введення антитіл до цитокінів, який відрізняється тим, що використовують суміш різних сотенних розведень активованих форм моноклональних, поліклональних або природних антитіл

2

до фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), що обумовлює перебіг запалення, приготованих шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішнього впливу за гомеопатичною технологією.

2. Лікарський засіб для корекції патологічних імунних реакцій на основі антитіл до фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), який відрізняється тим, що містить суміш різних сотенних розведень активованих форм антитіл до ФНП- $\alpha$ , приготованих шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішнього впливу за гомеопатичною технологією.

3. Лікарський засіб за п.2, який відрізняється тим, що для одержання антитіл використовують людський або гетерологічний фактор некрозу пухлини альфа, у тому числі рекомбінантний.

Винахід відноситься до області медицини і може бути використаний для корекції патологічних імунних реакцій, пов'язаних із запальними, у тому числі аутоімуними, процесами.

З рівня техніки відомий спосіб лікування аутоімуних захворювань шляхом введення антитіл до різних цитокінів, що регулює плин запальних процесів, у тому числі аутоімуного запалення. При цьому як лікарський засіб використовують антитіла до фактору некрозу пухлини альфа (ФНО- $\alpha$ ) [див. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. Annual Reviews in Medicine. 2000;51:207-229.].

Однак одержання даних препаратів технологічно складно, неможливе використання цільних гетерологічних антитіл (використовують химерні антитіла), а призначають препарати у відносно великих дозах (до 5 мг/кг ваги). Терапевтичний ефект таких препаратів заснований на зв'язуванні (інактивації) цитокінів.

Винахід спрямований на створення препарату з імунотропною активністю, переважно для ліку-

вання запальних, у тому числі аутоімуних, захворювань, що забезпечує протизапальний ефект не за рахунок зв'язування (інактивації) цитокіну, а за рахунок модифікації останнього. При цьому новий препарат робить ефект, синергічний з ефектом цитокіну.

Рішення поставленої задачі забезпечується тим, що для корекції патологічних імунних реакцій використовують активовану форму замалих доз моноклональних, поліклональних або природних антитіл до цитокінів, що регулює плин запальних процесів, у тому числі аутоімуного запалення, виготовлену шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішнього впливу, переважно за гомеопатичною технологією.

При цьому може бути використана суміш активованих форм антитіл до різних цитокінів, що регулює плин запального процесу.

Крім того, як лікарський засіб для корекції патологічних імунних реакцій на основі антитіл до фактору некрозу пухлини альфа (ФНО- $\alpha$ ) використовують активовану форму антитіл до ФНО- $\alpha$ ,

(13) C2

(11) 76640

(19) UA

отриману шляхом багаторазового послідовного розведення і зовнішнього впливу, переважно за гомеопатичною технологією.

При цьому для одержання антитіл використовують людський або гетерологічний фактор некрозу пухлини альфа, у тому числі рекомбінантний.

Краще використання суміші різних, переважно сотенних, гомеопатичних розведень.

Отриманий відповідно до винаходу лікарський засіб є новим імунотропним фармакологічним препаратом, що характеризується вираженою специфічною фармакологічною активністю. При цьому протизапальний ефект, на відміну від дії антитіл у фізіологічних і/або терапевтичних дозах, обумовлений не блокадою ФНО- $\alpha$ , а його модифікацією (лікарський засіб робить синергічним ФНО- $\alpha$  ефект).

При цьому наявність терапевтичного ефекту у над малих доз антитіл, активованих за гомеопатичною технологією, а тим більше - його односпрямованість з дією вихідних антитіл - не впливає з відомого рівня знань і виявлена автором.

Лікарський препарат готують переважно в такий спосіб.

Рекомбінантний людський фактор некрозу пухлини альфа, експресований у *Escherichia coli*, очищений шляхом електрофорезу і такий, що містить не менше 97% активної субстанції, використовують у якості імуногену для імунізації кроликів. Отримані імунні поліклональні антитіла очищають методом афінної хроматографії з білком А.

Методика одержання поліклональних імунних антитіл описана, наприклад, у книзі: [Імунологічні методи., під ред. М.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33].

Виділені антитіла до рекомбінантного фактору некрозу пухлини альфа 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 десятикратного 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 виді спиртових або водних розчинів або таблеток (гранул), отриманих шляхом просочування до насичення вміщуваного в лікарській формі наповнювача потенційованим розчином або безпосереднім введенням останнього в рідку лікарську форму.

#### Приклад 1

При вивченні протизапальної дії активованих форм над малих доз антитіл до ФНО-альфа в пацієнтів викликали імунне запалення повним ад'ювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, під плантарний апоневроз пацієнтам-самцям. Поліклональні кролячі антитіла до щурячого ФНО-альфа у виді суміші гомеопатичних розведень  $C_{12}+C_{30}+C_{200}$ , у розчині зондом *reg os* щодня по 0,5мл/пацієнта вводили починаючи за добу до інокуляції ад'юванту протягом 15 діб (протягом усього розвитку запального процесу). Як критерій оцінки використовували виразність гіперемії і набряку правої і лівої кінцівки, що вимірялися онкометрично в динаміці кожні 2 дні.

При аналізі даних про розвиток набряку збудженої кінцівки виявлено, що препарат ефективно зменшує виразність набряку при вторинній запальній реакції (що з'являється на 10 день): у порівнянні з контролем на 50-80%.

#### Приклад 2

При вивченні анальгетичної дії активованих форм над малих доз антитіл до прозапальних цитокінів у пацієнтів викликали імунне запалення повним ад'ювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, під плантарний апоневроз пацієнтам-самцям. Суміш поліклональних кролячих антитіл до щурячого ФНО-альфа і щурячому інтерлейкіну 8 у вигляді гомеопатичних розведень  $C_{30}$ , у розчині зондом *reg os* щодня по 0,5мл/пацієнта вводили починаючи за добу до інокуляції ад'юванту протягом 15 доби (протягом усього розвитку запального процесу).

Анальгетична дія препарату на поріг болючої чутливості запалених тканин до дії болевих стимулів досліджували на моделі "гарячої пластини". Тварин поміщали на гарячу пластину і реєстрували латентний час перебування на пластині до моменту облизування запаленої кінцівки. Показники реєстрували через 3 години, 1 і 3 доби після введення флогену.

Введення суміші активованих антитіл до ФНО-альфа і інтерлейкіну 8 збільшувала час перебування на гарячій пластині на 1 і 3 доби в 1.7 і 3.0 рази відповідно в порівнянні з контролем (дистильована вода).

#### Приклад 3

Хворий К., 57 років, протягом 5 років страждаючи ревматоїдним артритом (РА), клас III по функціональній класифікації Американської Колегії Ревматологів, був госпіталізований із приводу загострення захворювання. При надходженні: скарги на лихоманку, значне посилення ранкової скрутості і болю в уражених суглобах, їхнє набрякання. Об'єктивно: температура  $37.5^{\circ}C$ , виражена гіперемія і дефігурація лучезап'ястних, гомілковостопних, проксимальних міжфалангових суглобів, біль при пальпації. В аналізі крові: СОЗ 35мм/год., ревматоїдний фактор ++. У зв'язку з поганою переносимістю нестероїдних протизапальних засобів призначено: моноклональні антитіла до рекомбінантного людського фактора некрозу пухлини альфа в суміші гомеопатичних розведень  $C_{50}$ ,  $C_{200}$  і  $C_{1000}$  - по 1 таблетці 3 рази на день. Через 3 доби після початку лікування хворий відзначив значне зменшення болючого синдрому,

температура тіла знизилася до нормотермії. До 7 доби лікування: зберігається ранкова скутість, що відзначалася до госпіталізації. Хворий виписаний на 14 добу з клініко-лабораторною ремісією. Рекомендовано профілактичний прийом препарату по 1 таблетці через день. Через 2 місяці після виписки хворому змінений клас III на клас II по функціональній класифікації РА.

Приклад 4

Хвора У., 67 років, протягом 10 років страждає правобічним коксартрозом. Звернулася до лікаря з приводу посилення нічних болів, болю при русі і зменшення рухливості в суглобі. Призначено: кро-  
лячі антитіла до рекомбінантного людського фак-

тору некрозу пухлини (ФНО) альфа в суміші гомеопатичних розведень С12, С30 і С200 - у водному розчині - по 5мл 3 рази на день. Через 3 дні після початку лікування хвора відзначила зникнення нічних болів і болю при русі. На 7 добу прийому препарату рухливість у правому тазостегновому суглобі повернулася до вихідного рівня (до загострення). У результаті курсового прийому антитіл до ФНО-альфа протягом 2 місяців при рентгенографічному дослідженні виявлений регрес рентгенологічних ознак коксартрозу. Це супроводжувалося збільшенням амплітуди пасивних і активних рухів у суглобі. Протягом усього періоду лікування хвора відзначала відсутність болю у суглобі.