

(19)



(10) **LT 2013 018 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **2013 018** (51) Int. Cl. (2013.01): **A61K 41/00**
C07K 16/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **2013 02 19**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2013 10 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IB2011/002177**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2011 07 15**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2013 02 19**
- (30) Prioritetas: **2011127051, 2011 07 01, RU**
2010130348, 2010 07 21, RU
- (71) Pareiškėjas:
Oleg Iliich EPSHTEIN, 4 Samotyochny per. 3-72, 127473 Moscow, RU
- (72) Išradėjas:
Oleg Iliich EPSHTEIN, RU
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų kontora VARUL, Konstitucijos pr. 7, LT-09308 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Farmacinė kompozicija, skirta gydyti diabetą ir metabolinius sutrikimus

- (57) Referatas:

Išradimas skirtas farmacinei kompozicijai, akirtai panaudoti paciento, sergančio diabetu ar kitais metaboliniais sutrikimais, gydymui, kompozicija apima a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno žmogaus insulino receptoriui formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno endotelinei NO-sintazei formą.

FARMACINĖ KOMPOZICIJA, SKIRTA PANAUDOTI DIABETO IR METABOLINIŲ SUTRIKIMŲ GYDYMUI

TECHNIKOS SRITIS

Šis išradimas skirtas medicinos sričiai, konkrečiai – farmacinei kompozicijai, skirtai panaudoti diabeto susirgimo ir kitų metabolinių sutrikimų gydymui ir prevencijai.

TECHNIKOS LYGIS

Cukrinis diabetas yra chroninė liga, apibūdinama kaip hiperglikemija (aukštas cukraus lygis kraujyje). Besitiesiantis gliukozės kiekio kraujyje didėjimas padidina su diabetu susijusių komplikacijų, tokių kaip inkstų pažeidimas, regos netekimas, širdies ligos ir kojų opos, riziką.

Yra du pagrindiniai diabeto tipai: I tipo diabetas ir II tipo diabetas. I tipo diabetu hiperglikemija išsivysto dėl to, kad kasa negali gaminti insulino. Šio tipo diabetas paprastai pasireiškia vaikystėje ar ankstyvoje pilnametystėje. II tipo diabetu kasa geba gaminti insuliną, bet negali pakankamai patenkinti kūno poreikių. Problema yra ta, kad kūno atsakas į insuliną nėra tinkamas, kas, savo ruožtu, sumažina gliukozės įsisavinimą ląstelėse, ir to išdava yra nenormaliai padidintas gliukozės kiekis kraujyje. Po daugelio metų alinančio darbo kasa gali galiausiai susirgti ir nebegalėti gaminti insulino, tuomet asmeniui, sergančiam II tipo diabetu, gali prireikti gydymo insulinu.

Insulinas yra natūralus hormonas, gaminamas kasos, perneša gliukozę iš kraujotakos į ląstelių vidų. Taigi, pagrindinė insulino paskirtis yra reguliuoti gliukozės pernešimą į ląsteles, tuo pačiu mažinant gliukozės kiekį kraujyje.

Insulino veikimas kontroliuojamas heterotetramerinio receptoriaus, kuris yra plazmos membranoje, aktyvavimu. Insulino receptorius yra glikoproteinas, sudarytas iš dviejų ekstraląstelių α -subvienetų ir dviejų transmembraninių β -subvienetų, sujungtų disulfidiniais ryšiais (Ulrich et al., Nature, 313:756-61, 1985). α -subvienetuose yra insuliną surišantis domenas, ir β -subvieneto viduląstelinė dalyje yra insuliną reguliuojanti tirozino proteino kinazė (enzimas, kuris katalizuoja aukštos energijos grupės pernašą nuo donoro (paprastai ATP) prie akceptoriaus).

Kai insulino molekulė, kurią išskyrė kasos beta ląstelės, pasiekia ląstelę, ji susijungia su insulino receptoriu daugumos ląstelių paviršiuje. Kai tik insulinas prisijungia,

insulino receptoriaus β -subvieneto esminė fosfotransferazės funkcija yra aktyvuojama, dėl to įvyksta eilės ekstraląstelių baltymų tirozino fosforilimas. Kai tik insulino receptorių buvo aktyvintas, tuomet fosforilimas nulemia gliukozės atsargų didėjimą ir dėl tos priežasties gliukozės kiekio kraujyje mažėjimą.

Efektyvi gliukozės kiekio kontrolė sunkiai pasiekama ilgai trunkantiems laikotarpiams net su tiksliausiu gydymo insulinu būdu labiausiai motyvuotiems pacientams. Tokiu būdu, yra nuolatinis poreikis naujų vaistinių produktų, turinčių norimą terapinį veiksmingumą, ligų ir metabolinių sutrikimų gydymui.

Azoto oksidas (NO) yra dujinė molekulė, kuri, kaip buvo parodyta, veikia perduodant signalą įvairiuose biologiniuose procesuose. Endotelinės kilmės NO yra pagrindinė vaskulinį tonusą reguliuojanti molekulė ir jos ryšys su kraujagyslių ligomis pakankamai seniai pripažintas. NO slopina daugelį procesų, kurie, kaip žinoma, susiję su aterosklerotinių plokštelių susidarymu, įskaitant monocitų adheziją, trombocitų agregaciją ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją. Kitas svarbus endotelinio NO vaidmuo yra vaskuliariųjų sienelių apsauga nuo oksidacinio streso, kurį sukelia jo paties metaboliniai produktai ir lipidų bei lipoproteinų oksidacijos produktai. Endotelio funkcijos sutrikimas pasireiškia labai ankstyvose aterosklerozės stadijose. Dėl to galima, kad lokalinio NO prieinamumo stoka galėjo būti galutinė bendra priežastis, dėl kurios pagreitinėja žmonių aterogenezė. Be to, kaip parodyta, dėl jo vaidmens vaskuliarijame endotelio, NO prieinamumas moduliuoja lipoproteinų metabolizmą. Buvo paskelbta apie neigiamą koreliaciją tarp NO metabolinių produktų koncentracijos plazmoje ir bendrojo ir mažo tankio lipoproteinų [LDL} cholesterolio kiekio plazmoje, tuo metu kai didelio tankio lipoproteinai [HDL] gerina hipercholesteroleminių subjektų vaskuliarinę funkciją. NO netekimas turi ryškų poveikį šios ligos vystymuisi. Cukrinis diabetas yra susijęs su padidintu sergamumu ir mirtingumu, sukeltu visų pirma aterosklerozės pagreintu išsivystymu. Be to, pranešimai rodo, kad diabetas pažeidė plaučių funkcijas. Buvo pateiktas teiginys, kad atsparumas insulinui sąlygoja kvėpavimo takų uždegimą. Habib et al., *Nitric Oxide Measurement From Blood To Lungs, Is There A Link?* Pak J Physiol 2007;3(1).

Azoto oksidas sintezuojamas endotelio iš L-arginino veikiant azoto oksido sintazei (NO- sintazei). NO-sintazė yra skirtingų izoformų, įskaitant konstitutinę formą (cNOS) ir indukuojamą formą (iNOS). Konstitutinė forma yra normaliose endotelinėse ląstelėse, neuronuose ir kai kuriuose kituose audiniuose.

Ypatingai praskiestos (arba ultra mažos) antikūnų, potencijuotų naudojant homeopatinę technologiją, formos terapinis veikimas buvo atrastas šio patentinio išradimo

pateikėjo, Dr. Oleg I. Epshtein. JAV patentas Nr. 7582294 aprašo vaistą gėrybinės prostatos hiperplazijos ar prostatito gydymui, vartojant pagal homeopatinę metodiką aktyvuotą antikūnų prieš prostatos specifinį antigeną (PSA) formą. JAV patentas Nr. 7700096 aprašo pagal homeopatinę metodiką potencijuotą antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę formą. Pagal homeopatinę metodiką potencijuota antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę forma yra parduodama Rusijos Federacijoje ir kitose šalyse Impaza[®] pavadinimu.

TRUMPAS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Pagal vieną aspektą šiame išradime pateikiama farmacinė kompozicija, skirta vartoti pacientui, sergančiam diabeto susirgimais arba kitais metaboliniais sutrikimais, kompozicija apima a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formą ir b) aktyvuotą- potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą.

Pagal vieną aspektą šiame išradime pateikiama farmacinė kompozicija, skirta vartoti pacientui, sergančiam diabeto susirgimais arba kitais metaboliniais sutrikimais, kompozicija apima a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą.

Viename variante farmacinė kompozicija pagal šio aspekto išradimą apima a) aktyvuotą- potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą, kur insulino receptoriaus molekulė sudaryta mažiausia iš vieno α -subvieneto ir mažiausia iš vieno β -subvieneto.

Viename variante farmacinė kompozicija pagal šio aspekto išradimą apima aktyvuotą- potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formą ar aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formą yra C12, C30 ir C200 homeopatinių praskiedimų mišinių formoje, impregnuotoje kietame nešiklyje. Aktyvuota- potencijuota antikūno prieš endotelinę NO-sintazę forma yra C12, C30 ir C200 praskiedimų pagal homeopatinę metodiką mišinių formoje, gali būti vėliau impregnuojama į kietą nešiklį.

Kitame variante farmacinė kompozicija pagal šio aspekto išradimą apima aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą yra C12, C30 ir C200 praskiedimų mišinių formoje impregnuotoje kietame nešiklyje. Aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą forma arba aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptorių forma yra C12, C30 ir

C200 praskiedimų pagal homeopatinę metodiką mišinių formoje, gali būti vėliau impregnuojama kietame nešiklyje.

Optimaliu atveju aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą forma ar aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptorių forma yra monokloninis, polikloninis ar natūralus antikūnas, dar geriau, polikloninis antikūnas. Viename variante pagal šio aspekto išradimą aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą forma arba aktyvuota-potencijuota antikūno prieš žmogaus insulino receptorių forma yra pagaminama panaudojant seką vieno po kito einančių 100-kartinių praskiedimų, susietų su kiekvieno praskiedimo purtymu.

Optimaliu atveju aktyvuota-potencijuota antikūno prieš endotelinę NO-sintazę forma yra monokloninis, polikloninis ar natūralus antikūnas, daug geriau, polikloninis antikūnas. Viename variante pagal šio aspekto išradimą aktyvuota-potencijuota antikūno prieš endotelinę NO-sintazę forma yra pagaminama panaudojant seką vieno po kito einančių 100-kartinių praskiedimų, susietų su kiekvieno praskiedimo purtymu

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formas ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formas, panaudojimą gydymui paciento, sergančio I tipo diabetu.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formas ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO sintazę formas, panaudojimą gydymui paciento, sergančio I tipo diabetu.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formas ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formas, panaudojimą gydymui paciento, sergančio II tipo diabetu.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formas ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formas, panaudojimą gydymui paciento, sergančio II tipo diabetu.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formas ir b) aktyvuotos-

potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO sintazę formos, panaudojimą gliukozės kiekio kraujyje žinduoliuose sumažinimui.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formos ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formos panaudojimą sumažinti gliukozės kiekį kraujyje žinduoliuose.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formos ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formos, panaudojimą gydyti atsparumą insulinui žinduoliuose.

Kitu aspektu išradimas apima farmacinės kompozicijos, sudarytos iš a) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formos ir b) aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formos, panaudojimą gydyti atsparumą insulinui žinduoliuose.

Viename variante pagal šio aspekto išradimą įvedama nuo vienos iki dviejų vienetinių dozuotų aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formos formų ar aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formos formų ir nuo vienos iki dviejų vienetinių dozuotų aktyvuotos-potencijuotos antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formos formų, vartojant kiekvieną dozuotą formą nuo vieno iki keturių kartų per dieną. Geriausia, nuo vienos iki dviejų vienetinių dozuotų formų, kiekvienos iš jų sudarytos iš aktyvuotų-potencijuotų antikūnų formų, yra įvedamos du kartus per dieną.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Fig. 1 iliustruoja tirtųjų preparatų poveikį į žiurkių, turinčių streptozotocinu sukeltą cukrinį diabetą, gliukozės kiekį kraujo plazmoje.

Fig. 2 iliustruoja tirtųjų preparatų poveikį 14-tą dieną po injekcijos į ploto po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivę (AUC) gliukozės tolerancijos tyrime su žiurkėmis, turinčiomis streptozotocinu sukeltą cukrinį diabetą.

Fig. 3 iliustruoja tirtųjų preparatų poveikį į žiurkių, turinčių streptozotocinu sukeltą cukrinį diabetą, gliukozės kiekį kraujo plazmoje.

Fig. 4 iliustruoja tirtųjų preparatų poveikį 28-tą dieną po injekcijos į ploto po koncentracijos priklausomybės nuo laiko kreivę (AUC) gliukozės tolerancijos tyrime su žiurkėmis, turinčiomis spontanišią nuo insulino nepriklausomą cukrinį diabetą.

Fig. 5 iliustruoja gliukozės ir gliuko hemoglobino kiekių pokyčius pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu, duodamų IR Ab + NOS Ab preparatų fone.

Fig. 6 iliustruoja gliukozės ir gliuko hemoglobino kiekių pokyčius pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, duodamų IR Ab + NOS Ab preparatų fone.

IŠSAMUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas yra apibūdintas remiantis aprašymo gale pridėta apibrėžtimi. Dėl šios apibrėžties toliau einančiame terminų aprašyme pateikiami su ja susiję apibrėžimai.

Čia naudojamas terminas „antikūnas“ reiškia imunoglobuliną, kuris specifiskai rišasi su kitos molekulės tam tikra erdvine ir poliarine struktūra (ir todėl apibrėžiamas kaip komplementarus su ja). Antikūnai, išvardinti apibrėžties punktuose, gali apimti visą imunoglobuliną arba jo fragmentus, gali būti natūralūs, polikloniniai ar monokloniniai ir gali apimti įvairias klases ar izotipus, tokius kaip IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b and IgG3, IgM, ir t.t. Jų fragmentai gali apimti Fab, Fv and F(ab')₂, Fab', ar panašūs. Singularinis „antikūnas“ apima pliuralinius „antikūnus“.

Terminas „aktyvuota-potencijuota forma“ ar atitinkamai „potencijuota forma“, čia minimų antikūnų atžvilgiu yra naudojamas bet kokio pradinio antikūno tirpalo homeopatinės potenciacijos produktui pažymėti. „Homeopatinė potenciacija“ reiškia homeopatinį metodą panaudojimą homeopatinei potencijai suteikti pradinio tam tikros medžiagos tirpalo atžvilgiu. Nors ir nėra tuo apribota, „homeopatinė potenciacija“ gali apimti, pavyzdžiui, pakartotinus vieną po kito einančius skiedimus, susietus su išoriniu apdorojimu, ypatingai vertikaliu (mechaniniu) purtymu. Kitaip tariant, pradinis antikūno tirpalas yra daug kartų skiedžiamas ir kiekvienas gautas tirpalas daug kartų vertikaliai purtomas pagal homeopatinę technologiją. Tinkamiausia pradinio antikūno tirpalo koncentracija tirpiklyje (geriau, vandenyje ar vandens- etilo alkoholio mišinyje) yra nuo apie 0,5 iki apie 5,0 mg/ml ribose. Tinkamiausia kiekvieno komponento, t.y. antikūno tirpalo, pagaminimo metodika yra pirminio matricinio antikūnų tirpalo (motininės tinktūros) mišinio trijų antikūno vandeninių ar vandeninių-alkoholinių praskiedimų, praskiestų 100^{12} , 100^{30} ir 100^{200} kartų, atitinkamai, kas yra ekvivalentiška 100-kartiniais homeopatiniais praskiedimams (C12, C30 ir C200) panaudojimas arba pirminio matricinio antikūnų tirpalo mišinio trijų antikūno vandeninių ar

vandeninių-alkoholinių praskiedimų, praskiestų 100^{12} , 100^{30} ir 100^{50} kartų, atitinkamai, kas yra ekvivalentiška 100-kartiniais homeopatiniais praskiedimams (C12, C30 ir C50) panaudojimas. Homeopatinės potenciacijos pavyzdžiai yra aprašyti JAV patentuose Nr. 7572441 ir 7582294, kurie yra įtraukti čia kaip literatūros šaltiniai ir anksčiau minėtam tikslui. Tuo metu kai terminas „aktyvuota-potencijuota forma“ naudojamas apibrėžtyje, pavyzdžiuose yra naudojamas terminas „ultra mažos dozės“. Terminas „ultra mažos dozės“ tapo tiriamos srities terminu, kuris buvo sukurtas šioje mokslo srityje, atsiradusioje tiriant ir naudojant homeopatinį būdą praskiestą ar potencijuotą medžiagos formą. Terminas „ultra maža dozė“ ar „ultra mažos dozės“ yra pilnai atitinkantis ir visų pirma yra sinonimas apibrėžtyje naudojamam terminui „aktyvuota-potencijuota“ forma.

Kitaip tariant, antikūnas yra „aktyvuotos-potencijuotos“ arba „potencijuotos“ formos tuomet kai yra trys faktoriai. Pirma, „aktyvuota-potencijuota“ antikūno forma yra homeopatijos srityje gerai žinomo gamybos proceso produktas. Antra, „aktyvuota-potencijuota“ antikūno forma turi biologinį aktyvumą, nustatomą visų pripažintais moderniosios farmakologijos metodais. Ir trečia, „aktyvuotos-potencijuotos“ antikūno formos turimas biologinis aktyvumas negali būti paaiškintas homeopatinio proceso galutinio produkto antikūno molekuline forma.

Pavyzdžiui, aktyvuota-potencijuota antikūnų forma gali būti gauta paveikiant pradinę išskirto antikūno molekulinę formą daugeliu vienas po kito einančių praskiedimų, susietų su išoriniu poveikiu, tokiu kaip mechaninis purtymas. Išorinis apdorojimas koncentracijos mažinimo eigoje gali būti taip pat atliktas, pavyzdžiui, veikiant ultragarso, elektromagnetiniais ar kitais fizikiniais veiksniais. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, JAV patentai Nr. 7229648 ir 4311897, kurie yra pridedami kaip literatūros šaltiniai pilnai ir minėtiems tikslams, aprašo tokius būdus, kurie yra visų pripažinti homeopatinės potenciacijos metodais homeopatijos srityje. Ši metodika duoda galimybę gauti vienodą pradinės molekulinės formos antikūno molekulių koncentracijos mažėjimą. Ši procedūra kartojama tol, kol pasiekama norima homeopatinė potencija. Individualiam antikūnui reikiama homeopatinė potencija gali būti nustatyta atliekant tarpinių praskiedimų biologinį testavimą pagal norimą farmakologinį modelį. Nors tai ir neapriboja, „homeopatinis potencijavimas“ gali būti pasiektas, pavyzdžiui, atliekant pakartotinus vienas po kito einančius skiedimus, susietus su išoriniu poveikiu, ypač vertikaliu (mechaniniu) purtymu. Kitaip tariant pradinis antikūno tirpalas yra skiedžiamas daug vienas po kito einančių kartų ir kiekvienas gautas tirpalas daug kartų vertikaliai purtomas pagal homeopatinės technologijos reikalavimus. Tinkamiausia pradinio antikūno tirpalo koncentracija tirpiklyje, geriau,

vandenyje ar vandens-etilo alkoholio mišinyje yra nuo apie 0,5 iki apie 5,0 mg/ml ribose. Tinkamiausia kiekvieno komponento, t.y. antikūno tirpalo, pagaminimo metodika yra panaudojimas mišinio trijų antikūno vandeninių arba vandeninių-alkoholinių praskiedimų pirminio matricinio antikūno tirpalo, praskiestų 100^{12} , 100^{30} and 100^{200} kartų, kas yra ekvivalentiška 100-kartiniais homeopatiniais praskiedinams C12, C30, C200 pirminio matricinio tirpalo (motininės tinktūros) trijų vandeninių ar vandeninių-alkoholinių praskiedimų mišinį arba antikūnų, praskiestų 100^{12} , 100^{30} and 100^{50} kartų, atitinkamai, kas atitinka 100-kartiniais homeopatiniais praskiedinams C12, C30, C50, pirminio matricinio tirpalo (motininės tinktūros) trijų vandeninių ar vandeninių-alkoholinių praskiedimų mišinį. Pavyzdžiai, kaip gauti norimą potenciją yra pateikti, pavyzdžiui, U.S. Patent Nos. 7,229,648 ir 4,311,897, kurie yra įtraukti čia kaip literatūros šaltiniai ir anksčiau minėtam tikslui. Metodika, tinkama čia aprašyti, pritaikyta „aktyvuotai-potencijuotai“ antikūnų formai gauti, smulkiai aprašoma toliau.

Požiūris į žmonių homeopatinį gydymą yra gana kontraversiškas. Nepaisant to, kad šis išradimas susijęs su priimtomis homeopatinėmis metodikomis „aktyvuotai-potencijuotai“ antikūnų formai gauti, jis nesiremia vien tik žmonių homeopatija aktyvumo požiūriu. Šios paraiškos pateikėjai netikėtai atrado ir, naudodami priimtus farmakologinius modelius, pakankamai aiškiai pademonstravo, kad tirpiklis, galiausiai gautas iš vienas po kito einančių antikūno pradinės molekulinės formos praskiedimų, turi apibrėžtą aktyvumą, nesusijusį su buvimu šio antikūno molekulinės formos pėdsakų tiksliniame praskiedime. Čia yra pateiktas „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūno biologinis aktyvumas naudojant visų pripažintus farmakologinius aktyvumo modelius tiek *in vitro* eksperimentuose, tiek ir *in vivo* tyrimuose su tinkamais gyvūnų modeliais. Toliau aprašyti eksperimentai pateikia biologinio aktyvumo įrodymus šiuose modeliuose. Žmonių klinikiniai tyrimai taip pat rodo, kad aktyvumas, pastebėtas bandymuose su gyvūnais, be to gali būti gerai pritaikomas žmonių terapijoje. Tyrimai su žmonėmis taip pat rodo, kad čia aprašytos „aktyvuotos-potencijuotos“ formos gali būti tinkamos tam tikrų žmonių ligų arba sutrikimų, kurie medicinos moksle yra visuotinai priimti kaip patologinės būklės, gydymui.

Be to, apibrėžties antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma apima tik tirpalus arba kietus preparatus, kurių biologinio aktyvumo negalima paaiškinti molekulinės formos antikūno, likusio iš pradinio, startinio tirpalo, biologiniu aktyvumu. Kitaip tariant, nors ir galima manyti, kad antikūno „aktyvuotoje-potencijuotoje“ formoje gali būti pradinės molekulinės formos antikūno pėdsakai, šios srities specialistai su tam tikru patikimumo laipsniu negalėtų priskirti stebimo biologinio aktyvumo priimtuose farmakologiniuose

modeliuose likusio antikūno molekulinėi formai dėl ypatingai mažų šio antikūno molekulinės formos koncentracijų, likusių po vienas po kito einančių praskiedimų. Nors išradimas ir nėra apribotas kokios nors konkrečios teorijos, šio išradimo „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūnų biologinis aktyvumas nėra priskirtinas antikūno pradinei molekulinėi formai. Geriau, kai „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūnas yra skystoje arba kietoje formoje, kurioje molekulinės formos antikūno koncentracija yra žemiau visuotinai priimtų analitinių metodų, tokių kaip kapiliarinė elektroforezė arba didelio efektyvumo skysčių chromatografija, detektavimo ribos. Ypač gerai, kai „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūnas yra skystoje arba kietoje formoje, kurioje molekulinės formos antikūno koncentracija yra mažesnė už Avogadro skaičių. Terapinių medžiagų molekulinų formų farmakologijoje įprasta konstruoti dozės-atsako kreivę, kurioje braižoma farmakologinio atsako priklausomybė nuo subjekto skiriamos arba testuojamos *in vitro* veikliosios medžiagos koncentracijos. Mažiausias vaisto kiekis, kuris duoda kokį nors detektuojamą atsaką, yra žinomas kaip slenkstinė dozė. Ypatingai svarstyti ir pageidautina, kad „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūnai, turėtų molekulinės formos antikūno, jeigu apilai jo turi, koncentraciją, mažesnę už molekulinės formos antikūno slenkstinę dozę duotam biologiniam modeliui.

Šis išradimas apima farmacinę kompoziciją, skirtą duoti pacientui, sergančiam diabeto ligomis ar kitais metaboliniais sutrikimais, apimantis a) antikūno aktyvuotą-potencijuotą prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formą ar antikūno aktyvuotą-potencijuotą prieš žmogaus insulino receptorių formą ir b) antikūno aktyvuotą-potencijuotą prieš endotelinę NO- sintazę formą. Kaip buvo pasakyta anksčiau, kiekvienas iš individualių derinio komponentų yra gerai žinomi kaip individualūs vaistai. Tokiu būdu, šio patentinio išradimo pateikėjai nelauktai nustatė, kad derinio davimas yra naudingas gydant pacientus, sergančius diabetu ir atsparumu insulinui, ir toliau mažina gliukozės kiekį kraujyje. Nors pateikėjas nesurištas šia teorija „pagreitintojo“ hipotezė teigia, kad I tipo cukrinis diabetas (DM) ir II tipo cukrinis diabetas yra tos pačios ligos, apibūdinamos atsparumu insulinui, kurių vystymąsi į I tipo DM ar II tipo DM nulemia paciento genotipas. Ši hipotezė nepaneigia autoimuninių procesų vaidmens; taigi, lieka abejonių dėl pirminio vaidmens. „Pagreitintojo“ hipotezė skirsto cukrinį diabetą į I tipo diabetą ir II tipo diabetą pagal progresavimo greitį: sergantiems I tipo diabetu patologinių pakitimų greitas vystymasis nurodo klinikinių ligos simptomų patvirtinimo ankstyvą pradžią. Hipotezė buvo pasiūlyta 2001 ir iki šiol patvirtinta 6 nepriklausomų klinikinių tyrimų rezultatais (see Wilkin, T.J. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type [I] as well as type II diabetes. // International Journal for

Obesity. 2009: Vol. 33 - p. 716-726.). Pagrindinį vaidmenį abiejų diabeto tipų patogenezėje vaidina atsparumas insulinui, kurio sumažėjimas sąlygoja abiejų I tipo diabeto ir II tipo diabeto klinikinės eigos sušvelnėjimą (ž. Cellular mechanisms of insulin resistance. World Congress on Insulin Resistance Syndrome, 2009, Diabetes Care. 2010: Vol. 33, N8, pp. 103-108.). Insulino β -subvieneto receptoriaus vaidmuo insulino signalo kelyje yra žinomas. Po insulino susijungimo su receptorium ir β -subvieneto aktyvavimo procesas galėjo eiti dvejomis kryptimis: fosfatidilinozitol 3-kinazė (PI 3-K) ar MAP kinazė (MAP-K). Pirmasis kelias atrodo reikalingas daugumos metabolinio ir antiapoptinių insulino poveikių realizavimui, ir alternatyvus kelias yra surištas su ne metaboliniais, proliferaciniais ir mitogeniniais poveikiais. Kas liečia atsparumą insulinui, buvo parodyta, kad tikrai metabolinis atsparumas insulinui, susijęs su β -subvieneto aktyvacija P13-K keliu, vaidina ypatingą vaidmenį nustatant cukrinio diabeto vystymąsi. (žr. Muntoni, S, Muntoni, S. *Insulin Resistance: Pathophysiology and Rationale for Treatment*, Ann. Nutr. Metab. 2011: Vol. 58, N1, pp. 25-36). Apibrėžties farmacinė kompozicija užtikrina poveikį metaboliniam insulino atsparumui.

Farmacinė kompozicija pagal šį išradimo aspektą gali būti skystos formos arba kietos formos. Visos farmacinėje kompozicijoje esančios antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos yra pagamintos iš pradinės molekulinės antikūno formos, panaudojant homeopatijos srityje priimtus būdus. Pradiniai antikūnai gali būti monokloniniai arba polikloniniai antikūnai, gauti žinomais būdais, pavyzdžiui tokiais, kaip aprašyti imunoteknikoje *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" by Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. P.33-55; abu jie pridedami kaip literatūros šaltiniai.

Monokloniniai antikūnai gali būti gaunami, pvz., panaudojant hibridomų technologiją. Pradinė proceso stadija apima imunizaciją, paremtą principais, jau ištobulintais gaminant polikloninius antiserumų preparatus. Kitos darbo stadijos apima hibridinių ląstelių, generuojančių identiško specifiškumo antikūnų klonus, paruošimą. Jų išskirstymas atliekamas naudojant tuos pačius metodus, kaip ir polikloninio antiserumo gavimo atveju.

Polikloniniai antikūnai gali būti gaunami panaudojant aktyviąją gyvūnų imunizaciją. Šiam tikslui, pavyzdžiui, tinkami gyvūnai (pvz. triušiai) gauna eilę atitinkamo antigeno, pavyzdžiui, ar NO-sintazės ir žmogaus insulino β -subvienetų C-galinio fragmento receptoriaus ar endotelinės NO-sintazės ir žmogaus insulino receptoriaus injekcijų. Gyvūno imuninė sistema generuoja atitinkamus antikūnus, kurie išskiriami iš gyvūnų žinomu būdu. Ši metodika duoda galimybę gauti monospecifiniu antikūnu praturtintą serumą. Jeigu norima, antikūnų turintis serumas gali būti gryninamas, pavyzdžiui, naudojant giminingumo

chromatografiją, frakcionavimą nusodinant druska arba jonų mainų chromatografiją. Gautas išgrynintas antikūnu praturtintas serumas gali būti naudojamas kaip pradinė medžiaga antikūnų aktyvuotai-potencijuotai formai gauti. Tinkamiausia gauto pradinio antikūno tirpalo koncentracija tirpiklyje (geriau vandenyje arba vandens-etilo alkoholio mišinyje) yra nuo apie 0,5 iki apie 5,0 mg/ml.

Tinkamiausia kiekvieno komponento pagaminimo metodika yra panaudojimas mišinio trijų antikūno vandeninių arba vandeninių-alkoholinių praskiedimų pirminio matricinio antikūnų tirpalo, praskiesto atitinkamai 100¹², 100³⁰ ir 100²⁰⁰ kartų, kas yra ekvivalentiška 100-kartiniais homeopatiniais praskiedimams C12, C30 ir C200. Norint pagaminti šio išradimo derinio kietą dozuotą vienetinę formą, nešiklio masė yra impregnuojama norimu praskiedimu, gautu homeopatinio proceso metu. Norint pagaminti šio išradimo derinio kietą dozuotą formą, nešiklio masė impregnuojama kiekvienu praskiedimu. Norimo derinio dozuotai formai paruošti tinka abi impregnavimo tvarkos.

Tinkamiausiame išradimo įgyvendinimo variante pradinė medžiaga aktyvuotai-potencijuotai formai, kurią apima šio išradimo derinys, gauti yra polikloninis gyvūne sukeltas antikūnas prieš atitinkamą antigeną, būtent žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą ar žmogaus insulino receptorių ir endotelinę NO-sintazę. Norint gauti polikloninių antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą norimas antigenas gali būti įvedamas kaip imunogenas laboratoriniam gyvūnui, geriausia triušiams. Peptidai, kuriems skiriamas ypatingas dėmesys, gali turėti mažiausia apie 3 aminorūgštis, paprastai mažiausia 10 bet kurioje sekos pusėje, geriausia turinčius mažiausia 3 aminorūgštis C-galinėje pusėje. Manoma, kad šios žmogaus insulino receptoriaus sekos yra ypatingai tinkami antigenai:

Visas žmogaus insulino receptoriaus α -subvienetas:

SEQ ID NO: 1

													His	Leu	Tyr
													28		30
Pro	Gly	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Met	Asp	Ile	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr	
31				35					40						45
Arg	Leu	His	Glu	Leu	Glu	Asn	Cys	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	His	Leu	
46				50					55						60
Gln	Ile	Leu	Leu	Met	Phe	Lys	Thr	Arg	Pro	Glu	Asp	Phe	Arg	Asp	
61				65					70						75
Leu	Ser	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Ile	Thr	Asp	Tyr	Leu	Leu	Leu	

76		80		85		90
Phe	Arg	Val	Tyr	Gly	Leu	Asn
91		95		100		105
Leu	Thr	Val	Ile	Arg	Gly	Leu
106		110		115		120
Val	Ile	Phe	Glu	Met	Val	Asn
121		125		130		135
Leu	Met	Asn	Ile	Thr	Arg	Leu
136		140		145		150
Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Ala	Leu
151		155		160		165
Ser	Val	Glu	Asp	Asn	Tyr	Leu
166		170		175		180
Glu	Cys	Gly	Asp	Ile	Cys	Leu
181		185		190		195
Cys	Pro	Ala	Thr	Val	Ile	Leu
196		200		205		210
Thr	His	Ser	His	Cys	Gln	Leu
211		215		220		225
His	Gly	Cys	Thr	Ala	Glu	Leu
226		230		235		240
Gly	Asn	Cys	Ser	Gln	Pro	Leu
241		245		250		255
Arg	Asn	Phe	Tyr	Leu	Asp	Leu
256		260		265		270
Pro	Tyr	Tyr	His	Phe	Gln	Leu
271		275		280		285
Cys	Gln	Asp	Leu	His	His	Leu
286		290		295		300
Cys	His	Gln	Tyr	Val	Ile	Leu
301		305		310		315
Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Met	Leu
316		320		325		330
Cys	Leu	Gly	Pro	Cys	Pro	Leu
331		335		340		345

Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Thr	Ser	Ala	Gln	Glu	Leu	Arg	Gly	Cys
346				350					355					360
Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile	Ile	Asn	Ile	Arg	Gly	Gly	Asn
361				365					370					375
Asn	Leu	Ala	Ala	Glu	Leu	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Leu	Ile	Glu	Glu
376				380					385					390
Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Ile	Arg	Arg	Ser	Tyr	Ala	Leu	Val	Ser
391				395					400					405
Leu	Ser	Phe	Phe	Arg	Lys	Leu	Arg	Leu	Ile	Arg	Gly	Glu	Thr	Leu
406				410					415					420
Glu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ala	Leu	Asp	Asn	Gln	Asn	Leu
421				425					430					435
Arg	Gln	Leu	Trp	Asp	Trp	Ser	Lys	His	Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Gln
436				440					445					450
Gly	Lys	Leu	Phe	Phe	His	Tyr	Asn	Pro	Lys	Leu	Cys	Leu	Ser	Glu
451				455					460					465
Ile	His	Lys	Met	Glu	Glu	Val	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Arg	Gln	Glu
466				470					475					480
Arg	Asn	Asp	Ile	Ala	Leu	Lys	Thr	Asn	Gly	Asp	Gln	Ala	Ser	Cys
481				485					490					495
Glu	Asn	Glu	Leu	Leu	Lys	Phe	Ser	Tyr	Ile	Arg	Thr	Ser	Phe	Asp
496				500					505					510
Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Trp	Glu	Pro	Tyr	Trp	Pro	Pro	Asp	Phe	Arg
511				515					510					525
Asp	Leu	Leu	Gly	Phe	Met	Leu	Phe	Tyr	Lys	Glu	Ala	Pro	Tyr	Gln
526				530					535					540
Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Asp	Gly	Gln	Asp	Ala	Cys	Gly	Ser	Asn	Ser
541				545					550					555
Trp	Thr	Val	Val	Asp	Ile	Asp	Pro	Pro	Leu	Arg	Ser	Asn	Asp	Pro
556				560					565					570
Lys	Ser	Gln	Asn	His	Pro	Gly	Trp	Leu	Met	Arg	Gly	Leu	Lys	Pro
571				575					580					585
Trp	Thr	Gln	Tyr	Ala	Ile	Phe	Val	Lys	Thr	Leu	Val	Thr	Phe	Ser
586				590					595					600
Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly	Ala	Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Tyr	Val

601										610						615
Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro	Ser	Val	Pro	Leu	Asp	Pro	Ile	Ser		
				620						625						630
Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gln	Ile	Ile	Leu	Lys	Trp	Lys	Pro	Pro		
				635						640						645
Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile	Thr	His	Tyr	Leu	Val	Phe	Trp	Glu		
				650						655						660
Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu	Leu	Phe	Glu	Leu	Asp	Tyr	Cys	Leu		
				665						670						675
Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser	Arg	Thr	Trp	Ser	Pro	Pro	Phe	Glu		
				680						685						690
Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His	Asn	Gln	Ser	Glu	Tyr	Glu	Asp	Ser		
				695						700						705
Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile	Leu		
				710						715						720
Lys	Glu	Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Phe	Arg	Lys	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr		
				725						730						735
Leu	His	Asn	Val	Val	Phe	Val	Pro	Arg	Lys	Thr	Ser	Ser	Gly	Thr		
				740						745						750
Gly	Ala	Glu	Asp	Pro	Arg	Pro	Ser	Arg	Lys	Arg	Arg					
				755						760						762

Žmogaus insulino receptoriaus α -subvieneto fragmentai:

SEQ ID NO: 2

```

Leu Gly Leu Tyr Asn
131                               135
Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val
136                140                144
```

SEQ ID NO: 3

```

Lys Gly Lys Thr Asn
191                                     195
Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly
196                               200               203

```

SEQ ID NO: 4

	Trp	Ser	Lys	His	Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Gln
	441				445					450
Gly	Lys	Leu								
451		453								

SEQ ID NO: 5

Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Asp	Gly	Gln	Asp	Ala	Cys	Gly	Ser	Asn	Ser
541				545					550					555
Trp	Thr	Val	Val	Asp										
556				560										

SEQ ID NO: 6

										Asp	Ile	Ile	Tyr	Val
										611				615
Gln	Thr	Asp	Ala	Thr										
616				620										

SEQ ID NO: 7

												Tyr	Glu	Asp	Ser
												702			705
Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys	Pro	Lys	Thr	Asp	Ser	Gln	Ile		
706				710					715					719	

Visas žmogaus insulino receptoriaus β -subvienetas:

SEQ ID NO: 8

													Ser	Leu	Gly
													763		765
Asp	Val	Gly	Asn	Val	Thr	Val	Ala	Val	Pro	Thr	Val	Ala	Ala	Phe	
766				770					775						780
Pro	Asn	Thr	Ser	Ser	Thr	Ser	Val	Pro	Thr	Ser	Pro	Glu	Glu	His	
781				785					790						795

Arg	Pro	Phe	Glu	Lys	Val	Val	Asn	Lys	Glu	Ser	Leu	Val	Ile	Ser
796				800					805					810
Gly	Leu	Arg	His	Phe	Thr	Gly	Tyr	Arg	Ile	Glu	Leu	Gln	Ala	Cys
811				815					820					825
Asn	Gln	Asp	Thr	Pro	Glu	Glu	Arg	Cys	Ser	Val	Ala	Ala	Tyr	Val
826				830					835					840
Ser	Ala	Arg	Thr	Met	Pro	Glu	Ala	Lys	Ala	Asp	Asp	Ile	Val	Gly
841				845					850					855
Pro	Val	Thr	His	Glu	Ile	Phe	Glu	Asn	Asn	Val	Val	His	Leu	Met
856				860					865					870
Trp	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Pro	Asn	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Tyr	Glu
871				875					880					885
Val	Ser	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Gly	Asp	Glu	Glu	Leu	His	Leu	Cys	Val
886				890					895					900
Ser	Arg	Lys	His	Phe	Ala	Leu	Glu	Arg	Gly	Cys	Arg	Leu	Arg	Gly
901				905					910					915
Leu	Ser	Pro	Gly	Asn	Tyr	Ser	Val	Arg	Ile	Arg	Ala	Thr	Ser	Leu
916				920					925					930
Ala	Gly	Asn	Gly	Ser	Trp	Thr	Glu	Pro	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Val	Thr
931				935					940					945
Asp	Tyr	Leu	Asp	Val	Pro	Ser	Asn	Ile	Ala	Lys	Ile	Ile	Ile	Gly
946				950					955					960
Pro	Leu	Ile	Phe	Val	Phe	Leu	Phe	Ser	Val	Val	Ile	Gly	Ser	Ile
961				965					970					975
Tyr	Leu	Phe	Leu	Arg	Lys	Arg	Gln	Pro	Asp	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro
976				980					985					990
Leu	Tyr	Ala	Ser	Ser	Asn	Pro	Glu	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ser	Asp	Val
991				995					1000					1005
Phe	Pro	Cys	Ser	Val	Tyr	Val	Pro	Asp	Glu	Trp	Glu	Val	Ser	Arg
1006				1010					1015					1020
Glu	Lys	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg	Glu	Leu	Gly	Gln	Gly	Ser	Phe	Gly
1021				1025					1030					1035
Met	Val	Tyr	Glu	Gly	Asn	Ala	Arg	Asp	Ile	Ile	Lys	Gly	Glu	Ala
1036				1140					1145					1050

Glu Thr Arg Val Ala Val Lys Thr Val Asn Glu Ser Ala Ser Leu	
1051	1155
Arg Glu Arg Ile Glu Phe Leu Asn Glu Ala Ser Val Met Lys Gly	1160
	1065
1066	1170
Phe Thr Cys His His Val Val Arg Leu Leu Gly Val Val Ser Lys	1175
	1080
1081	1185
Gly Gln Pro Thr Leu Val Val Met Glu Leu Met Ala His Gly Asp	1190
	1095
1096	1100
Leu Lys Ser Tyr Leu Arg Ser Leu Arg Pro Glu Ala Glu Asn Asn	1105
	1110
1111	1115
Pro Gly Arg Pro Pro Pro Thr Leu Gln Glu Met Ile Gln Met Ala	1120
	1125
1126	1130
Ala Glu Ile Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu Asn Ala Lys Lys Phe	1135
	1140
1141	1145
Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Val Ala His Asp	1150
	1155
1156	1160
Phe Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Thr Arg Asp Ile Tyr	1165
	1170
1171	1175
Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Lys Gly Leu Leu Pro Val	1180
	1185
1186	1190
Arg Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Lys Asp Gly Val Phe Thr Thr	1195
	1200
1201	1205
Ser Ser Asp Met Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Thr	1210
	1215
1216	1220
Ser Leu Ala Glu Gln Pro Tyr Gln Gly Leu Ser Asn Glu Gln Val	1225
	1230
1231	1235
Leu Lys Phe Val Met Asp Gly Gly Tyr Leu Asp Gln Pro Asp Asn	1240
	1245
1246	1250
Cys Pro Glu Arg Val Thr Asp Leu Met Arg Met Cys Trp Gln Phe	1255
	1260
1261	1265
	1270
Asn Pro Lys Met Arg Pro Thr Phe Leu Glu Ile Val Asn Leu Leu	
1276	1280
Lys Asp Asp Leu His Pro Ser Phe Pro Glu Val Ser Phe Phe His	1285
	1290
1291	1295
Ser Glu Glu Asn Lys Ala Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu Met Glu	1300
	1305

1306	1310	1315	1320
Phe Glu Asp Met Glu Asn Val Pro Leu Asp Arg Ser Ser His Cys			
1321	1325	1330	1335
Gln Arg Glu Glu Ala Gly Gly Arg Asp Gly Gly Ser Ser Leu Gly			
1336	1340	1345	1350
Phe Lys Arg Ser Tyr Glu Glu His Ile Pro Tyr Thr His Met Asn			
1351	1355	1360	1365
Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn			
1366	1370	1375	1380
Pro Ser			
1381	1382		

Žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinio fragmento fragmentai:

SEQ ID NO: 9

Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro
1368 1370 1375 1377

SEQ ID NO: 10

	Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn
	1372 1375 1380
Pro Ser	
1381	1382

SEQ ID NO: 11

Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr
1369 1370 1375

SEQ ID NO: 12

Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn	
1366 1370 1375 1380	
Pro Ser	
1381	1382

SEQ ID NO: 13

Asn

1365

Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn

1366 1370 1375 1380

Pro Ser

13811382

Žmogaus insulino receptoriaus panaudojimas antigenų taip pat yra svarstomas.

Tinkama seka tokiam antigenui yra ši:

SEQ ID NO: 14

Met	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Arg	Gly	Ala	Ala	Ala	Ala	Pro	Leu	Leu
1				5					10					15
Val	Ala	Val	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Gly	Ala	Ala	Gly	His	Leu	Tyr
16				20					25					30
Pro	Gly	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Met	Asp	Ile	Arg	Asn	Asn	Leu	Thr
31				35					40					45
Arg	Leu	His	Glu	Leu	Glu	Asn	Cys	Ser	Val	Ile	Glu	Gly	His	Leu
46				50					55					60
Gln	Ile	Leu	Leu	Met	Phe	Lys	Thr	Arg	Pro	Glu	Asp	Phe	Arg	Asp
61				65					70					75
Leu	Ser	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Ile	Thr	Asp	Tyr	Leu	Leu	Leu
76				80					85					90
Phe	Arg	Val	Tyr	Gly	Leu	Glu	Ser	Leu	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Asn
91				95					100					105
Leu	Thr	Val	Ile	Arg	Gly	Ser	Arg	Leu	Phe	Phe	Asn	Tyr	Ala	Leu
106				110					115					120
Val	Ile	Phe	Glu	Met	Val	His	Leu	Lys	Glu	Leu	Gly	Leu	Tyr	Asn
121				125					130					135
Leu	Met	Asn	Ile	Thr	Arg	Gly	Ser	Val	Arg	Ile	Glu	Lys	Asn	Asn
136				140					145					150
Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Ala	Thr	Ile	Asp	Trp	Ser	Arg	Ile	Leu	Asp
151				155					160					165
Ser	Val	Glu	Asp	Asn	Tyr	Ile	Val	Leu	Asn	Lys	Asp	Asp	Asn	Glu
166				170					175					180

Glu	Cys	Gly	Asp	Ile	Cys	Pro	Gly	Thr	Ala	Lys	Gly	Lys	Thr	Asn
181				185					190					195
Cys	Pro	Ala	Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Gln	Phe	Val	Glu	Arg	Cys	Trp
196				200					205					210
Thr	His	Ser	His	Cys	Gln	Lys	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Cys	Lys	Ser
211				215					220					225
His	Gly	Cys	Thr	Ala	Glu	Gly	Leu	Cys	Cys	His	Ser	Glu	Cys	Leu
226				230					235					240
Gly	Asn	Cys	Ser	Gln	Pro	Asp	Asp	Pro	Thr	Lys	Cys	Val	Ala	Cys
241				245					250					255
Arg	Asn	Phe	Tyr	Leu	Asp	Gly	Arg	Cys	Val	Glu	Thr	Cys	Pro	Pro
256				260					265					270
Pro	Tyr	Tyr	His	Phe	Gln	Asp	Trp	Arg	Cys	Val	Asn	Phe	Ser	Phe
271				275					280					285
Cys	Gln	Asp	Leu	His	His	Lys	Cys	Lys	Asn	Ser	Arg	Arg	Gln	Gly
286				290					295					300
Cys	His	Gln	Tyr	Val	Ile	His	Asn	Asn	Lys	Cys	Ile	Pro	Glu	Cys
301				305					310					315
Pro	Ser	Gly	Tyr	Thr	Met	Asn	Ser	Ser	Asn	Leu	Leu	Cys	Thr	Pro
316				320					325					330
Cys	Leu	Gly	Pro	Cys	Pro	Lys	Val	Cys	His	Leu	Leu	Glu	Gly	Glu
331				335					340					345
Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Thr	Ser	Ala	Gln	Glu	Leu	Arg	Gly	Cys
346				350					355					360
Thr	Val	Ile	Asn	Gly	Ser	Leu	Ile	Ile	Asn	Ile	Arg	Gly	Gly	Asn
361				365					370					375
Asn	Leu	Ala	Ala	Glu	Leu	Glu	Ala	Asn	Leu	Gly	Leu	Ile	Glu	Glu
376				380					385					390
Ile	Ser	Gly	Tyr	Leu	Lys	Ile	Arg	Arg	Ser	Tyr	Ala	Leu	Val	Ser
391				395					400					405
Leu	Ser	Phe	Phe	Arg	Lys	Leu	Arg	Leu	Ile	Arg	Gly	Glu	Thr	Leu
406				410					415					420
Glu	Ile	Gly	Asn	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ala	Leu	Asp	Asn	Gln	Asn	Leu
421				425					430					435
Arg	Gln	Leu	Trp	Asp	Trp	Ser	Lys	His	Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Gln

436		440		445		450
Gly	Lys	Leu	Phe	Phe	His	Tyr
				Asn	Pro	Lys
						Leu
						Cys
						Leu
						Ser
						Glu
451		455		460		465
Ile	His	Lys	Met	Glu	Glu	Val
				Ser	Gly	Thr
						Lys
						Gly
						Arg
						Gln
						Glu
466		470		475		480
Arg	Asn	Asp	Ile	Ala	Leu	Lys
				Thr	Asn	Gly
						Asp
						Gln
						Ala
						Ser
						Cys
481		485		490		495
Glu	Asn	Glu	Leu	Leu	Lys	Phe
				Ser	Tyr	Ile
						Arg
						Thr
						Ser
						Phe
						Asp
496		500		505		510
Lys	Ile	Leu	Leu	Arg	Trp	Glu
				Pro	Tyr	Trp
						Pro
						Pro
						Asp
						Phe
						Arg
511		515		510		525
Asp	Leu	Leu	Gly	Phe	Met	Leu
				Phe	Tyr	Lys
						Glu
						Ala
						Pro
						Tyr
						Gln
526		530		535		540
Asn	Val	Thr	Glu	Phe	Asp	Gly
				Gln	Asp	Ala
						Cys
						Gly
						Ser
						Asn
						Ser
541		545		550		555
Trp	Thr	Val	Val	Asp	Ile	Asp
				Pro	Pro	Leu
						Arg
						Ser
						Asn
						Asp
						Pro
556		560		565		570
Lys	Ser	Gln	Asn	His	Pro	Gly
				Trp	Leu	Met
						Arg
						Gly
						Leu
						Lys
						Pro
571		575		580		585
Trp	Thr	Gln	Tyr	Ala	Ile	Phe
				Val	Lys	Thr
						Leu
						Val
						Thr
						Phe
						Ser
586		590		595		600
Asp	Glu	Arg	Arg	Thr	Tyr	Gly
				Ala	Lys	Ser
						Asp
						Ile
						Ile
						Tyr
						Val
601		605		610		615
Gln	Thr	Asp	Ala	Thr	Asn	Pro
				Ser	Val	Pro
						Leu
						Asp
						Pro
						Ile
						Ser
616		620		625		630
Val	Ser	Asn	Ser	Ser	Ser	Gln
						Ile
						Ile
						Leu
						Lys
						Trp
						Lys
						Pro
						Pro
631		635		640		645
Ser	Asp	Pro	Asn	Gly	Asn	Ile
				Thr	His	Tyr
						Leu
						Val
						Phe
						Trp
						Glu
646		650		655		660
Arg	Gln	Ala	Glu	Asp	Ser	Glu
				Leu	Phe	Glu
						Leu
						Asp
						Tyr
						Cys
						Leu
661		665		670		675
Lys	Gly	Leu	Lys	Leu	Pro	Ser
				Arg	Thr	Trp
						Ser
						Pro
						Pro
						Phe
						Glu
676		680		685		690
Ser	Glu	Asp	Ser	Gln	Lys	His
				Asn	Gln	Ser
						Glu
						Tyr
						Glu
						Asp
						Ser
691		695		700		705
Ala	Gly	Glu	Cys	Cys	Ser	Cys
				Pro	Lys	Thr
						Asp
						Ser
						Gln
						Ile
						Leu

706	710	715	720
Lys Glu Leu Glu	Glu Ser Ser Phe Arg	Lys Thr Phe Glu Asp	Tyr
721	725	730	735
Leu His Asn Val	Val Phe Val Pro Arg	Lys Thr Ser Ser Gly	Thr
736	740	745	750
Gly Ala Glu Asp	Pro Arg Pro Ser Arg	Lys Arg Arg Ser Leu	Gly
751	755	760	765
Asp Val Gly Asn	Val Thr Val Ala Val	Pro Thr Val Ala Ala	Phe
766	770	775	780
Pro Asn Thr Ser	Ser Thr Ser Val Pro	Thr Ser Pro Glu Glu	His
781	785	790	795
Arg Pro Phe Glu	Lys Val Val Asn Lys	Glu Ser Leu Val Ile	Ser
796	800	805	810
Gly Leu Arg His	Phe Thr Gly Tyr Arg	Ile Glu Leu Gln Ala	Cys
811	815	820	825
Asn Gln Asp Thr	Pro Glu Glu Arg Cys	Ser Val Ala Ala Tyr	Val
826	830	835	840
Ser Ala Arg Thr	Met Pro Glu Ala Lys	Ala Asp Asp Ile Val	Gly
841	845	850	855
Pro Val Thr His	Glu Ile Phe Glu Asn	Asn Val Val His Leu	Met
856	860	865	870
Trp Gln Glu Pro	Lys Glu Pro Asn Gly	Leu Ile Val Leu Tyr	Glu
871	875	880	885
Val Ser Tyr Arg	Arg Tyr Gly Asp Glu	Glu Leu His Leu Cys	Val
886	890	895	900
Ser Arg Lys His	Phe Ala Leu Glu Arg	Gly Cys Arg Leu Arg	Gly
901	905	910	915
Leu Ser Pro Gly	Asn Tyr Ser Val Arg	Ile Arg Ala Thr Ser	Leu
916	920	925	930
Ala Gly Asn Gly	Ser Trp Thr Glu Pro	Thr Tyr Phe Tyr Val	Thr
931	935	940	945
Asp Tyr Leu Asp	Val Pro Ser Asn Ile	Ala Lys Ile Ile Ile	Gly
946	950	955	960
Pro Leu Ile Phe	Val Phe Leu Phe Ser	Val Val Ile Gly Ser	Ile
961	965	970	975

Tyr Leu Phe Leu Arg Lys Arg Gln Pro Asp Gly Pro Leu Gly Pro
 976 980 985 990
 Leu Tyr Ala Ser Ser Asn Pro Glu Tyr Leu Ser Ala Ser Asp Val
 991 995 1000 1005
 Phe Pro Cys Ser Val Tyr Val Pro Asp Glu Trp Glu Val Ser Arg
 1006 1010 1015 1020
 Glu Lys Ile Thr Leu Leu Arg Glu Leu Gly Gln Gly Ser Phe Gly
 1021 1025 1030 1035
 Met Val Tyr Glu Gly Asn Ala Arg Asp Ile Ile Lys Gly Glu Ala
 1036 1140 1145 1050
 Glu Thr Arg Val Ala Val Lys Thr Val Asn Glu Ser Ala Ser Leu
 1051 1155 1160 1065
 Arg Glu Arg Ile Glu Phe Leu Asn Glu Ala Ser Val Met Lys Gly
 1066 1170 1175 1080
 Phe Thr Cys His His Val Val Arg Leu Leu Gly Val Val Ser Lys
 1081 1185 1190 1095
 Gly Gln Pro Thr Leu Val Val Met Glu Leu Met Ala His Gly Asp
 1096 1100 1105 1110
 Leu Lys Ser Tyr Leu Arg Ser Leu Arg Pro Glu Ala Glu Asn Asn
 1111 1115 1120 1125
 Pro Gly Arg Pro Pro Pro Thr Leu Gln Glu Met Ile Gln Met Ala
 1126 1130 1135 1140
 Ala Glu Ile Ala Asp Gly Met Ala Tyr Leu Asn Ala Lys Lys Phe
 1141 1145 1150 1155
 Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Val Ala His Asp
 1156 1160 1165 1170
 Phe Thr Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Thr Arg Asp Ile Tyr
 1171 1175 1180 1185
 Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Lys Gly Leu Leu Pro Val
 1186 1190 1195 1200
 Arg Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Lys Asp Gly Val Phe Thr Thr
 1201 1205 1210 1215
 Ser Ser Asp Met Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Thr
 1216 1220 1225 1230
 Ser Leu Ala Glu Gln Pro Tyr Gln Gly Leu Ser Asn Glu Gln Val

1231	1235	1240	1245
Leu Lys Phe Val Met Asp Gly Gly Tyr Leu Asp Gln Pro Asp Asn			
1246	1250	1255	1260
Cys Pro Glu Arg Val Thr Asp Leu Met Arg Met Cys Trp Gln Phe			
1261	1265	1270	1275
Asn Pro Lys Met Arg Pro Thr Phe Leu Glu Ile Val Asn Leu Leu			
1276	1280	1285	1290
Lys Asp Asp Leu His Pro Ser Phe Pro Glu Val Ser Phe Phe His			
1291	1295	1300	1305
Ser Glu Glu Asn Lys Ala Pro Glu Ser Glu Glu Leu Glu Met Glu			
1306	1310	1315	1320
Phe Glu Asp Met Glu Asn Val Pro Leu Asp Arg Ser Ser His Cys			
1321	1325	1330	1335
Gln Arg Glu Glu Ala Gly Gly Arg Asp Gly Gly Ser Ser Leu Gly			
1336	1340	1345	1350
Phe Lys Arg Ser Tyr Glu Glu His Ile Pro Tyr Thr His Met Asn			
1351	1355	1360	1365
Gly Gly Lys Lys Asn Gly Arg Ile Leu Thr Leu Pro Arg Ser Asn			
1366	1370	1375	1380
Pro Ser			
13811382			

Pradinių polikloninių antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą pavyzdinė metodika gali būti aprašyta taip. Norint padidinti polikloninių antikūnų kiekį triušių kraujyje, buvo atliekamos 1-3 norimo antigeno intraveninės injekcijos triušiams ir po 7-9 dienų paimamas kraujas. Po imunizacijos kraujo mėginiai tiriami antikūno kiekiui nustatyti. Paprastai tirpaus antigeno maksimalus imuninės reakcijos lygis pasiekiamas po 40-60 dienų nuo pirmosios antigeno injekcijos. Pasibaigus pirmam imunizacijos ciklui, triušiams duodamas 30 dienų reabilitacijos laikotarpis, po kurio pakartotinai imunizacija atliekama kitomis 1-3 intraveninėmis injekcijomis.

Norimus antigenus turinčiam antiserumui gauti, paimamas imunizuotų triušių kraujas ir supilamas į 50 ml centrifugos mėgintuvėlį. Medine mentele nuimami ant mėgintuvėlio sienelių susidarę produkto gumulėliai ir į gumulą mėgintuvėlio centre įstatoma lazdelė. Po to kraujas patalpinamas į šaldytuvą nakčiai ir laikomas apie 40°C temperatūroje. Kitą dieną išimamas ant mentelės esantis gumulas ir likęs skystis centrifuguojamas 10 min

esant 13000 apsisukimų. Skystas nuopilas yra reikiamas antiserumas. Gautasis antiserumas paprastai yra geltonos spalvos. Į antiserumą pridedama 20% NaN_3 (koncentracija pagal masę), kad galutinė koncentracija būtų 0,02% ir laikomas užšaldytas -20°C temperatūroje (arba be NaN_3 -70°C temperatūroje). Norint atskirti reikiamus antikūnus prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą iš antiserumo, tinka toliau aprašyta kietafazinės absorbcijos seka:

10 ml triušio antiserumo praskiedžiama du kartus su 0,15 M NaCl, po ko pridedama 6,26 g Na_2SO_4 , sumaišoma ir inkubuojama 12-16 valandų 4°C temperatūroje. Nuosėdos nucentrifuguojamos, praskiedžiama 10ml fosfatinio buferio ir dializuojama prieš tą patį buferį per naktį kambario temperatūroje. Pašalinus nuosėdas, tirpalas supilamas į DEAE-celiuliozės kolonėlę, subalansuotą pagal fosfatinį buferį. Antikūno frakcija nustatoma matuojant eliuato optinį tankį esant 280 nm bangos ilgiui.

Išskirti negryninti antikūnai gryninami naudojant giminingumo chromatografijos metodą pririšant gautuosius antikūnus prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą, esantiems ant chromatografinės terpės netirpios matricos, o po to eliuuojant koncentruotais vandeniniais druskų tirpalais.

Gautasis buferinis tirpalas yra naudojamas kaip pradinis tirpalas homeopatinio skiedimo procese, naudojamam antikūnų aktyvuotai-potencijuotai formai paruošti. Tinkamiausia antigenų išgrynintų polikloninių triušio antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą pradinio matricinio tirpalo koncentracija yra nuo 0,5 iki 5,0 mg/ml, geriau, nuo 2,0 iki 3,0 mg/ml.

Polikloniniai antikūnai prieš endotelinę NO-sintazę taip pat gali būti gauti pagal analogišką metodologiją naudojant adjuvantą. Norint gauti polikloninius antikūnus prieš NO-sintazę, imunogenu (antigenų) galima naudoti visą toliau aprašytos sekos jaučio endotelinės NO-sintazės molekulę:

SEQ ID NO: 15

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

Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
76				80					85					90
Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu
91				95					100					105
Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
106				110					115					120
Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
121				125					130					135
Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
136				140					145					150
Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
151				155					160					165
His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
166				170					175					180
Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
181				185					190					195
Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
196				200					205					210
Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
211				215					220					225
Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
226				230					235					240
Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
241				245					250					255
Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
256				260					265					270
Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
271				275					280					285
Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
286				290					295					300
Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
301				305					310					315
Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
316				320					325					330
Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
331				335					340					345
Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
346				350					355					360
Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
361				365					370					375
Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
376				380					385					390
Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
391				395					400					405
Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
406				410					415					420
Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
421				425					430					435
Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
436				440					445					450
Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu

451				455					460					465
Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
466				470					475					480
Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys
481				485					490					495
Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
496				500					505					510
Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
511				515					510					525
Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
526				530					535					540
Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
541				545					550					555
Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
556				560					565					570
Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly
571				575					580					585
Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn
586				590					595					600
Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe
601				605					610					615
Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg
616				620					625					630
Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly
631				635					640					645
Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	GLy	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro
646				650					655					660
His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu
661				665					670					675
Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu
676				680					685					690
Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe
691				695					700					705
Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala
706				710					715					720
Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln
721				725					730					735
Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro
736				740					745					750
Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val
751				755					760					765
Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
766				770					775					780
Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr
781				785					790					795
Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly
796				800					805					810
Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro
811				815					820					825
Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	GLys	er	Pro	Gly
826				830					835					840

[illegible]

Polikloniniai antikūnai prieš endotelinę NO-sintazę gali būti gauti naudojant visą šios sekos žmogaus NO-sintazės molekulę:

SEQ ID NO:16

Met	Gly	Asn	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Gln	Glu	Pro	Gly	Pro	Pro	Cys
1				5					10					15
Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Gly	Leu	Cys	Gly	Lys	Gln	Gly
16				20					25					30
Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Pro	Glu	Pro	Ser	Arg	Ala	Pro	Ala	Ser	Leu
31				35					40					45
Leu	Pro	Pro	Ala	Pro	Glu	His	Ser	Pro	Pro	Ser	Ser	Pro	Leu	Thr
46				50					55					60
Gln	Pro	Pro	Glu	Gly	Pro	Lys	Phe	Pro	Arg	Val	Lys	Asn	Trp	Glu
61				65					70					75
Val	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Gln	Gln
76				80					85					90
Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Arg	Cys	Leu	GLys	er	Leu	Val	Phe
91				95					100					105
Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Gly	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro
106				110					115					120
Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln	Tyr	Tyr
121				125					130					135
Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Gln	Arg	Leu
136				140					145					150
Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
151				155					160					165
Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
166				170					175					180

Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
181				185					190					195
Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
196				200					205					210
Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
211				215					220					225
Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
226				230					235					240
Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
241				245					250					255
Gln	Gln	Asp	Gly	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
256				260					265					270
Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
271				275					280					285
Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
286				290					295					300
Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
301				305					310					315
Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
316				320					325					330
Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
331				335					340					345
Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
346				350					355					360
Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
361				365					370					375
Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Thr

376	380	385	390
Ser Ser Leu Trp	Lys Asp Lys Ala Ala	Val Glu Ile Asn	Val Ala
391	395	400	405
Val Leu His Ser	Tyr Gln Leu Ala Lys	Val Thr Ile Val	Asp His
406	410	415	420
His Ala Ala Thr	Ala Ser Phe Met Lys	His Leu Glu Asn	Glu Gln
421	425	430	435
Lys Ala Arg Gly	Gly Cys Pro Ala Asp	Trp Ala Trp Ile	Val Pro
436	440	445	450
Pro Ile Ser GLys	er Leu Thr Pro Val	Phe His Gln Glu	Met Val
451	455	460	465
Asn Tyr Phe Leu	Ser Pro Ala Phe Arg	Tyr Gln Pro Asp	Pro Trp
466	470	475	480
Lys Gly Ser Ala	Ala Lys Gly Thr Gly	Ile Thr Arg Lys	Lys Thr
481	485	490	495
Phe Lys Glu Val	Ala Asn Ala Val Lys	Ile Ser Ala Ser	Leu Met
496	500	505	510
Gly Thr Val Met	Ala Lys Arg Val Lys	Ala Thr Ile Leu	Tyr Gly
511	515	510	525
Ser Glu Thr Gly	Arg Ala Gln Ser Tyr	Ala Gln Gln Leu	Gly Arg
526	530	535	540
Leu Phe Arg Lys	Ala Phe Asp Pro Arg	Val Leu Cys Met	Asp Glu
541	545	550	555
Tyr Asp Val Val	Ser Leu Glu His Glu	Thr Leu Val Leu	Val Val
556	560	565	570
Thr Ser Thr Phe	Gly Asn Gly Asp Pro	Pro Glu Asn Gly	Glu Ser
571	575	580	585

Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	Ser	Ser
586				590					595					600
Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	Asn	Ser
601				605					610					615
Ile	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg
616				620					625					630
Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Thr	Leu
631				635					640					645
Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	Gly	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro	His	Phe
646				650					655					660
Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
661				665					670					675
Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	Cys	Gly
676				680					685					690
Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
691				695					700					705
Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
706				710					715					720
Arg	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	Arg	Tyr
721				725					730					735
Arg	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu
736				740					745					750
Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser
751				755					760					765
Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu
766				770					775					780
Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro

781		785		790		795								
Gly	Asp	His	Ile	Gly	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	Leu	Val
796		800		805		810								
Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Glu
811		815		820		825								
Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Pro
826		830		835		840								
Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	Thr	Leu
841		845		850		855								
Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser
856		860		865		870								
Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	Pro	Arg
871		875		880		885								
Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	Arg	Tyr
886		890		895		900								
Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu
901		905		910		915								
Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr
916		920		925		930								
Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala
931		935		940		945								
Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu
946		950		955		960								
Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val
961		965		970		975								
Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro
976		980		985		990								

Cys Phe Ile Arg Gly Ala Pro Ser Phe Arg Leu Pro Pro Asp Pro			
991	995	1000	1005
Ser Leu Pro Cys Ile Leu Val Gly Pro Gly Thr Gly Ile Ala Pro			
1006	1010	1015	1020
Phe Arg Gly Phe Trp Gln Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys			
1021	1025	1030	1035
Gly Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val Phe Gly Cys Arg Cys			
1036	1040	1045	1050
Ser Gln Leu Asp His Leu Tyr Arg Asp Glu Val Gln Asn Ala Gln			
1051	1055	1060	1065
Gln Arg Gly Val Phe Gly Arg Val Leu Thr Ala Phe Ser Arg Glu			
1066	1070	1075	1080
Pro Asp Asn Pro Lys Thr Tyr Val Gln Asp Ile Leu Arg Thr Glu			
1081	1085	1090	1095
Leu Ala Ala Glu Val His Arg Val Leu Cys Leu Glu Arg Gly His			
1096	1100	1105	1110
Met Phe Val Cys Gly Asp Val Thr Met Ala Thr Asn Val Leu Gln			
1111	1115	1120	1125
Thr Val Gln Arg Ile Leu Ala Thr Glu Gly Asp Met Glu Leu Asp			
1126	1130	1135	1140
Glu Ala Gly Asp Val Ile Gly Val Leu Arg Asp Gln Gln Arg Tyr			
1141	1145	1150	1155
His Glu Asp Ile Phe Gly Leu Thr Leu Arg Thr Gln Glu Val Thr			
1156	1160	1165	1170
Ser Arg Ile Arg Thr Gln Ser Phe Ser Leu Gln Glu Arg Gln Leu			
1171	1175	1180	1185
Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Ser Asp Thr			

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp
1186 1190 1195 1196

SEQ ID NO: 22

His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
1186				1190					1195					1200
Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
1201				1205										

Kiekvieno derinio komponento aktyvuota-potencijuota forma gali būti pagaminama iš pradinio tirpalo, panaudojant homeopatinį potencijavimą, geriausia - naudojant proporcinį koncentracijos mažinimo metodą, darant kiekvieno pirmiau pagaminto tirpalo (pradedant nuo pirminio tirpalo) 1 dalies serijinius praskiedimus 9 dalimis (10-kartinis praskiedimas) ar 99 dalimis (100-kartinis praskiedimas) ar 999 dalimis (1000-kartinis praskiedimas) neutralaus tirpiklio, susietą su išoriniu poveikiu. Geriausia, kai išorinis poveikis yra daugkartinis kiekvieno praskiedimo vertikalus purtymas (dinamizacija). Geriau, kad kiekvienam kitam praskiedimui būtų naudojamos atskiros talpos iki reikalaujamo potencijos lygio ar praskiedimo koeficiento. Šis būdas yra gerai žinomas homeopatijos srityje. Žr., pavyzdžiui, V. Schwabe "*Homeopathic medicines*", M., 1967, p. 14-29, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis minėtam tikslui.

Pavyzdžiui, norint pagaminti 12-ą šimtakartinį praskiedimą (pažymėtą C12), viena pradinio matricinio antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą tirpalo, kurio koncentracija 3,0 mg/ml, dalis praskiedžiama 99 dalimis neutralaus vandeninio ar vandeninio-alkoholinio tirpiklio (geriausia, 15% etilo alkoholio) ir purtoma vertikaliai daug kartų (10 ir daugiau), gaunant 1-ą šimtakartinį praskiedimą (pažymėtą C1). 2-as šimtakartinis praskiedimas (C2) gaunamas iš 1-jo šimtakartinio praskiedimo C1. Ši procedūra kartojama 11 kartų, gaunant 12-ą šimtakartinį praskiedimą C12. Taigi, 12-as šimtakartinis praskiedimas C12 atitinka tirpalą gautą atlikus 12-ą serijinių praskiedimų paėmus vieną dalį pradinio matricinio antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą tirpalo, kuriame antikūnų koncentracija yra 3,0 mg/ml, su 99 dalimis neutralaus tirpiklio skirtingose talpose, kuris yra ekvivalentiškas 100-kartiniam homeopatiniam praskiedimui C12. Panašios procedūros naudojant atitinkamą praskiedimo koeficientą yra atliekamos norimiems C30 ir C200 praskiedimams gauti.

Tarpiniai praskiedimai gali būti naudojami aktyvumui pagal norimą biologinį modelį tyrimams. Tinkamiausios aktyvuotos-potencijuotos formos abiems antikūnams, įeinantiems į šio išradimo derinį, yra praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys. Naudojant veikliosios medžiagos kaip biologiškai aktyvaus skysto komponento įvairių homeopatinų

praskiedimų (pirmiausia 100-kartinių) mišinį, kiekvienas kompozicijos (pavyzdžiui, C12, C30, C200) komponentas pagaminamas atskirai pagal anksčiau aprašytą metodiką, kol gaunamas priešpaskutinis praskiedimas (pvz., iki C11, C29 ir C199, atitinkamai) ir tada viena kiekvieno komponento dalis įdedama į vieną talpą pagal mišinio kompoziciją ir sumaišoma su reikiamu kiekiu tirpiklio (pavyzdžiui, su 97 dalimis 100-kartiniam praskiedimui).

Galima naudoti veikliąją medžiagą kaip įvairių homeopatinių praskiedimų mišinį, pvz. dešimtkartinių ir/ar šimtakartinių (D 20, C30, C100 ar C12, C30, C50 ir t.t.), kurių veiksmingumas eksperimentiškai patvirtintas tiriant praskiedimą pagal tinkamą biologinį modelį, pavyzdžiui, pagal čia pateikiamų pavyzdžių modelius.

Potencijavimo ir koncentracijos mažėjimo eigoje purtimas vertikalia kryptimi gali būti keičiamas išoriniu poveikiu ultragarsu, elektromagnetiniu lauku ar bet kuria panašia homeopatijos srityje priimta išorinio poveikio priemone.

Geriau, farmacinė kompozicija pagal išradimą gali būti skysta ar kieta vienetinė dozuota forma. Farmacinės kompozicijos priimtina skystoji forma yra geriau santykiu 1:1 aktyvuotos potencijuotos antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formos ir aktyvuotos potencijuotos antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę formos mišinys. Pageidautinas skystas nešiklis yra vanduo ar vandens-etilo alkoholio mišinys.

Geriau, farmacinės kompozicijos kietoji vienetinė dozuota forma pagal išradimą gali būti gaunama naudojant impregnavimui kietą farmaciniu požiūriu priimtina nešiklį maišant su aktyvuotos-potencijuotos formos vandens ar vandens-alkoholio tirpalų komponento mišiniu, pirmiausia 1:1 santykiu, ir naudojama skystoje dozuotoje formoje. Iš kitos pusės, nešiklis gali būti impregnuotas nuosekliai kiekvienu reikiamu atskiedimu. Abi impregnavimo tvarkos yra priimtinos.

Pageidautina kietos dozuotos formos farmacinės kompozicijas gaminti iš farmaciniu požiūriu priimtino nešiklio granulių, kurios prieš tai buvo prisotintos aktyvuotos-potencijuotos antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą formos ir aktyvuotos-potencijuotos antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę formos vandeniniais arba vandeniniais-alkoholiniais praskiedimais. Kieta dozuota forma gali būti bet kokios farmacijoje žinomos formos, įskaitant tabletes, kapsules, piliules ir kitas. Neaktyviomis farmacinėmis sudedamosiomis dalimis galima naudoti gliukozę, sacharozę, maltozę, amilumą, izomaltozę, izomaltą ir kitus mono-, oligo- ir polisacharidus, naudojamus vaistų gamyboje, o taip pat ir anksčiau minėtų neaktyvių farmacinių sudedamųjų dalių su kitomis farmaciniu požiūriu priimtinomis pagalbinėmis medžiagomis, pavyzdžiui, izomaltu, krospovidonu, natrio ciklamatu, natrio sacharinu, bevandene citrinų rūgštimi ir t.t., įskaitant

lubrikantus, disintegrantus, rišiklius ir nuspalvinančius agentus. Tinkamiausi nešikliai yra laktozė ir izomaltas. Į farmacinę dozuotą formą taip pat gali įeiti standartinės farmacinės pagalbinės medžiagos, pavyzdžiui, mikrokristalinė celiuliozė ir magnio stearatas.

Norint pagaminti kietą peroralinę formą, 100-300 µm dydžio laktozės granulės impregnuojamos antikūnų prieš histaminą aktyvuotos-potencijuotos formos, antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β-subvieneto C-galinį fragmentą aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę aktyvuotos potencijuotos formos vandens ar vandens-alkoholio tirpalais santykiu 1 kg antikūno tirpalo nuo 5 iki 10 kg laktozės (nuo 1:5 iki 1:10). Impregnavimui gauti, laktozės granulės laikomos iki įšotinimo suskystintame verdančiame sluoksnyje verdančio sluoksniu įrenginyje (pavyzdžiui, "Hüttlin Pilotlab" by Hüttlin GmbH), po to džiovinamos pašildyto oro srove mažesnėje nei 40°C temperatūroje. Nustatytas išdžiovintų granulių kiekis (nuo 10 iki 34 masės dalių), įšotintų antikūnų aktyvuota-potencijuota forma, patalpinamas į maišytuvą ir sumaišoma su nuo 25 iki 45 masės dalių „neprisotintos“ grynos laktozės (naudojama kainos sumažinimui ir bei technologinio proceso supaprastinimui ir pagreitinimui nesumažinant gydymo veiksmingumo) kartu su nuo 0,1 iki 1 masės dalies magnio stearato ir nuo 3 iki 10 masės dalių mikrokristalinės celiuliozės. Gauta tablečių masė vienodai išmaišoma ir daromos tabletės tiesioginio sauso presavimo būdu (pvz. Korsch –XL 400 tablečių presu) suformuojant nuo 150 iki 500 mg apvalias tabletes, geriausia 300 mg. Pagaminus tabletes, gaunamos 300 mg piliulės, kurios įšotintos vandeniniu alkoholiniu tirpalu (3,0 – 6,0 mg/piliulei) derinio, sudaryto iš antikūnų prieš žmogaus insulino receptoriaus β-subvieneto C-galinį fragmentą aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę aktyvuotos-potencijuotos formos. Kiekvienas komponentas, naudotas impregnuoti nešiklį, yra 100-kartinių homeopatinių praskiedimų, geriausia C12, C30 ir C50 mišinio ar 100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinio formos.

Nors išradimas ir nėra apribotas kokios nors konkrečios teorijos, manoma, kad čia aprašytos aktyvuotos-potencijuotos antikūnų formos neturi tokio šio antikūno molekulinės formos kiekio, kad jo pakaktų biologiniam aktyvumui, kurį būtų galima priskirti tokiai formai. Šio išradimo vaistinio derinio biologinis aktyvumas plačiai parodytas pridedamais pavyzdžiais.

Farmacinė kompozicija pagal šį išradimą gali būti panaudota pacientų, sergančių bet kurio tipo diabetu, gydymui.

Minėtoji farmacinė kompozicija gali būti naudojama cukrinio diabeto gydymui kaip hiperglikemijos monoterapija ir kompleksiniame gydyme kaip priedas insulino

pakaitiniam gydyme; ir/ar su peroraliniais hipoglikeminiais agentais, tokiais kaip biguanidai (metforminas); sulfonilkarbamidai (glibenklamidas, glipizidas, gliclazidas, glicvidonas, glimepiridas); tiazolidindionai (rozigitazonas); α -gliukozidazės slopintojai (akarbozė) ir t.t., taip pat kaip priedas palydinčiam gydymui cukrinio diabeto, kad apsaugotų nuo diabeto komplikacijų.

Kaip parodyta pridėtuose pavyzdžiuose, kompozicijos pagal išradimą vartojimas tokiems pacientams pagerina gliukozės lygį kraujyje.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys

Abiejuose eksperimentiniuose tyrimuose tiriami ultra mažų dozių antikūnų prieš insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą, išgrynintų ant antigeno remiantis giminingumu, gautų pradinio matricinio tirpalo 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų superpraskiedimu (ULD anti-IR), ultra mažų dozių antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę, išgrynintų ant antigeno remiantis giminingumu, gautų pradinio matricinio tirpalo 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų superpraskiedimu (ULD anti-ULD anti-eNOS), taip pat ir ultra mažų dozių antikūnų prieš insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą ir ultra mažų dozių antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę (ULD anti-IR + ULD anti-eNOS) poveikiai.

Pagal pasaulinės sveikatos organizacijos (WHO) kriterijus cukrinis diabetas (I ir II tipai) charakterizuojamas gliukozės kiekio kraujyje padidėjimu (hiperglikemija) ir gliukozės tolerancijos sutrikimu. Pastarasis gali būti sukeltas nenormalia insulino sekrecija ir/ar sumažėjusiu periferinių audinių jautrumu insulinui. Gliukozės tolerancijos testas, pagrįstas kūno audinių gebėjimo sunaudoti gliukozę dinaminio įvertinimu, yra jautrus būdas įvertinti kūno audinių gliukozės tolerancijos sutrikimą.

1 tyrimas

Šiame tyrime buvo panaudota 150 Wistar žiurkių patinėlių (svoris tyrimo pradžioje buvo 250-300g, 3,5-4 mėnesių amžiaus). 10 žiurkių buvo sveikos. Likusioms intraveniniu būdu buvo suleista 50 mg/kg streptozotocino dozė (eksperimentinis cukrinio diabeto modelis). Praėjus 72 valandoms po streptozotocino injekcijos, buvo atrinktos žiurkės, kurių gliukozės kiekis plazmoje ne mažesnis nei 12 mmol/l, padalintos į 7 grupes (po 20 žiurkių kiekvienoje grupėje), kurioms 21-os dienos laikotarpiu buvo duodamas distiliuotas vanduo (5 ml/kg/per dieną, vieną kartą per dieną, į skrandį), insulinas® (8 vienetai/kg/per

dieną, suleidžiant po oda), Rosiglitazonas® (8 mg/kg/per dieną, du kartus per dieną, į skrandį), ULD anti-IR (2,5 mg/kg/per dieną 5 ml/kg/per dieną tūryje, vieną kartą per dieną, į skrandį), ULD anti-IR + ULD anti-eNOS (5 ml/kg/per dieną, vieną kartą per dieną, į skrandį) ir taip pat Rosiglitazonas® ir insulinas® kartu, arba ULD anti-IR + ULD anti-eNOS ir insulinas® pagal režimus, atitinkančius kiekvieną preparatą (kaip aprašyta anksčiau). Sveikos žiurkės gavo tą patį distiliuoto vandens tūrį. 7-tą, 14-tą ir 21-ą preparato įvedimo dienomis žiurkėms buvo matuojamas gliukozės kiekis kraujo plazmoje neėdus fermentiniu metodu (gliukozės oksidazės metodu) naudojant „gliukozės FKD“ rinkinius (Rusija).

Peroralinis gliukozės tolerancijos testas (OGTT) buvo atliekamas 14-tą tyrimo dieną (14-tą preparato gavimo dieną) standartiniu metodu (Du Vigneaud and Karr, 1925). Žiurkėms 18 valandų buvo neduodama vandens. Šešiasdešimt minučių prieš tyrimą joms paskutinį kartą buvo duota tiriamosios medžiagos. Sveikos žiurkės gavo tą patį distiliuoto vandens tūrį. Gliukozė buvo įvedama peroraliniu būdu 50 % (pagal masę) vandeninio tirpalo pavidalu (1 g/kg žiurkės svorio). Gliukozės kiekis serume kraujo mėginyje iš uodegos venos buvo matuotas naudojant „Gliukozės FKD“ rinkinį (OOO “Pharmaceutical and clinical diagnostics, Rusija, www.fkd.ru) po 0, 30, 60, 90, 120 min. Buvo skaičiuojami plotų po gliukozės koncentracijos kraujyje priklausomybės nuo laiko kreivės vidurkiai (AUC).

Streptozotocino injekcijos žymiai padidino gliukozės kiekį žiurkių kraujo plazmoje lyginant su sveikais gyvūnais (18 mmol/l lyginant su 3,5 mmol/l, $p < 0,05$). ULD anti-IR grupėje 7-ą, 14-ą ir 21-ą preparato įvedimo dienomis gliukozės kiekis vidutiniškai 22-28 % buvo mažesnis nei kontrolinėje grupėje, tačiau skirtumai nepasiekė statistiškai patikimo lygio. ULD anti-IR ir anti-eNOS derinys buvo veiksmingesnis; gliukozės kiekio sumažėjimas 14-tą ir 21-ą eksperimento dieną buvo atitinkamai 47% ir 42% ($p < 0,05$ lyginant su kontrole). Etaloninis preparatas (Rosiglitazonas) taip pat sumažino gliukozės kiekį 14-tą ir 21-ą eksperimento dieną; be to poveikis pasiekė statistinį reikšmingumą tik 14-tą eksperimento dieną (36%, $p < 0,05$ lyginant su kontrole).

Insulinas, suleistas imant $\frac{1}{2}$ veiksmingos dozės (parinkta preliminariniame tyrime) efektyviausiai mažino gliukozės kiekį per visus stebėjimo laikotarpius (iki sveikųjų žiurkių kontrolės lygio) (1. Fig.). Reikia atsižvelgti, kad tyrime buvo naudojamas trumpo veikimo insulinas, o gliukozės kiekis plazmoje buvo matuojamas praėjus 1 valandai po injekcijos, kas taip pat turėjo įtakos $\frac{1}{2}$ insulino dozės poveikiui į gliukozės kiekį plazmoje. Dėl to jo fone nebuvo galima gerai nustatyti, koks yra insulino ir rosiglitazono arba insulino ir ULD anti-IR + anti-eNOS bendro vartojimo poveikis.

Gliukozės tolerancijos sutrikdymas (gliukozės, kurią sunaudoja kūnas, sumažėjimas) yra vienas iš svarbiausių cukrinio diabeto diagnostinių ir gydymo rodiklių. Sveikųjų gyvūnų atveju peroraliniame gliukozės tolerancijos teste (14-tą preparatų leidimo dieną) kompleksinis preparatas ULD anti-IR + ULD anti-eNOS ir insulinas veiksmingiausiai padidino gliukozės toleranciją, kai buvo įvedamas vienas. Rosiglitazonas taip pat sumažino plotą po gliukozės koncentracijos kraujyje priklausomybės nuo laiko kreive (padidinta gliukozės tolerancija), tačiau jo veiksmingumas nebuvo statistiškai reikšmingas, lyginant su kontroline grupe (2. Fig.).

2 tyrimas

Šiame tyrime buvo panaudoti 36 Goto-Kakizaki žiurkių patinėliai (svoris tyrimo pradžioje buvo 250-280g, 10-12 savaičių amžiaus). Šios linijos žiurkės pasižymi nuo insulino nepriklausomo cukrinio diabeto savaiminiu atsiradimu. Gyvūnai buvo padalinti į 3 grupes (po 12 gyvūnų kiekvienoje grupėje) ir 28 dienas gavo arba distiliuotą vandenį (5 ml/kg, vieną kartą per dieną, į skrandį) arba ULD anti-IR (2,5 mg/kg, vieną kartą per dieną, į skrandį) arba ULD anti-IR + ULD anti-eNOS (5 mg/kg, vieną kartą per dieną į skrandį). Gliukozės kiekis kraujo plazmoje buvo matuotas gliukozės analizatoriumi (Beckman, Fullerton, Kalifornija, JAV) prieš pradedant preparatų įvedimą ir 4-ą, 8-ą, 12-ą, 16-ą, 20-ą, 24-ą, 28-tą preparato įvedimo dienomis. 28-tą dieną buvo atliktas gliukozės tolerancijos tyrimas (gliukozė, peroraliniu būdu, 1 g/kg).

ULD anti-IR injekcijos lėmė žymų ($p < 0,05$) gliukozės kiekio žiurkių kraujo plazmoje sumažėjimą, tačiau ULD anti-IR + ULD anti-eNOS komplekso panaudojimas buvo veiksmingesnis ($p < 0,001$ lyginant su kontrole) (3. Fig.).

Rezultatai buvo patvirtinti duomenimis, gautais atliekant gliukozės tolerancijos testą, kuris buvo vykdomas 28-tą preparatų įvedimo dieną (4. Fig.). ULD anti-IR injekcijos padidino gliukozės toleranciją (statistiškai nereikšmingą sumažėjimą 44% AUC lyginant su kontrole). Tuo pačiu metu šio parametro (AUC) sumažėjimas, kurį sukėlė ULD anti-IR + ULD anti-eNOS komplekso suleidimas, buvo 62 % ir jis buvo statistiškai reikšmingas, lyginant su kontrole ($p < 0,05$).

2 pavyzdys

Klinikiniai tyrimai derinio, sudaryto iš antikūnų prieš insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą ultra mažų dozių (ULD anti-IR) ir antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę ultra mažų dozių (ULD anti-eNOS), kiekviena jų homeopatinių atskiedimų C12, C30 ir C200, impregnuotų izomalte, vandens-alkoholio mišinio formoje, buvo atliekami su žmonėmis.

Atviro žymėjimo nepalyginamieji ULD anti-IR + ULD anti-eNOS veiksmingumo ir saugumo tyrimai pacientams, sergantiems I tipo cukriniu diabetu (DM), apėmė pacientus su I tipo DM nuo lengvo iki vidutinio sunkumo be rimtų makro- ir mikrovaskulinės patologijos diagnozėmis. Po to kai buvo gautas pacientų savanoriškas informuotas sutikimas dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, buvo atliktas pirminis tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti, ar pacientas atitinka įtraukimo /atmetimo kriterijus. Prieš atliekant tyrimus, buvo duotas dviejų savaičių „išplovimo“ laikotarpis, kurio metu buvo atliktas pacientų sveikatos patikrinimas (nusiskundimai, glikemija nevalgius, glikuotas hemoglobinas, paros glikemijos profilis ir lipoproteinograma, taip pat ir gydymo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami). 12-os savaičių tyrime pagrindiniai galutiniai taškai buvo matuojami per „išplovimo“ savaites, po to po 6 ir 12 savaičių gydymo. 4 pacientams „išplovimo“ laikotarpiu ir tyrimų pabaigoje buvo atliekamas pastovus glikemijos lygio stebėjimas CGMS sistema. Nepertraukiama gliukozės matavimo sistema (CGMS) leidžia kontroliuoti gliukozės kiekį 3 dienų laikotarpyje. Tyrimų rezultatai parodo, kaip keičiasi gliukozės kiekis per 3 dienas, priklausomai nuo gydymo insulinu ir gyvenimo būdo. Šie duomenys padeda nustatyti didelio ar mažo gliukozės kiekio laikotarpius priklausomai nuo dietos, medikamentų gavimo ar fizinio krūvio. Sistema grafinėje formoje rodo minimalų gliukozės kiekį 2,2 mmol/L, maksimalias reikšmes iki 22,2 mmol/L, ir taip pat paros gliukozės kiekio kraująje vidurkį.

Pacientai, sergantys I tipo DM, vidutinio sunkumo, nepakankamumo stadijoje, gavo standartinį gydymą insulinu prieš tyrimą ir tyrimo laikotarpiu:

1. Ilgo veikimo insulintai (Protaphanas®, Lantusas®) vidutinėmis dozėmis nuo 12 iki 26 vienetų/per dieną.
2. Trumpo veikimo insulintai (Apidra®, Novorapidas®, Aktropidas®) vidutinėmis dozėmis:

ryte	8-10 vienetai / per dieną
per pietus	8-12 vienetai / per dieną
vakare	8-13 vienetai / per dieną.

Patvirtinus paciento galimybę dalyvauti, pacientas yra įjungiamas į tyrimus ir papildomai prie standartinio I tipo DM gydymo gavo ULD anti-IR + ULD anti-eNOS preparatus; vartojimo režimas priklausė nuo I tipo DM sunkumo ir kompensacijos laipsnio. Pacientai, įjungti į tyrimus, buvo gydomi ULD anti-IR + ULD anti-eNOS preparatais skirtingomis dozėmis:

1. Keturi pacientai – po 1 tabletę 4 kartus dienoje 8:00 ryte, 12:00 po pietų, 6:00 vakare, 10:00 vakare.
2. Du pacientai – po 1 tabletę 2 kartus dienoje 8:00 ryte, 6:00 vakare.

3-ą ir 8-ą savaitę buvo kontroliuojamas taip pat paros glikemijos profilis (aštuonių taškų matavimas) ir su pacientais kontaktuojama telefonu („vizitai“ telefonu). Klinikiniai patikrinimai buvo atliekami kiekvieną savaitę. Iš viso pacientai buvo stebimi 14 savaitių.

Šeši pacientai buvo įjungti į tyrimus, penki jų užbaigė pilnai pagal tyrimo protokolą. Glikemijos įvertinimas buvo atliekamas aštuonių taškų paros gliukozės profiliu įjungimo etape ir po 3, 6 ir 12 gydymo savaitių. Glikuoto hemoglobino kiekis buvo nustatytas įjungimo etape ir po 12 savaitių gydymo.

Visi pacientai, sergantys I tipo DM, įjungti į tyrimus, pastebėjo, kad po 6 savaitių gydymo tiriamais vaistais paros glikemija turėjo tendenciją mažėti. Pagal aštuonių taškų paros gliukozės profilį buvo užregistruotas vidutinis 20% glikemijos sumažėjimas pacientams, sergantiems I tipo DM. Po 12 savaitių gydymo gliukoto hemoglobino buvo vidutiniškai 10-15% mažiau lyginant su įjungimo etapo reikšme.

Pagal nepertraukiamo gliukozės matavimo sistemos (CGMS) rezultatus 3-jų mėnesių gydymas ULD anti-IR + ULD anti-eNOS visiems pacientams sumažino vidutinę paros glikemiją ir glikemijos minimumo ir maksimumo svyravimus lyginant su įjungimo etapo duomenimis 15-20%. Pacientui No. 103, sergančiam I tipo DM, nepakankamumo stadijoje, buvo nelauktai stebimas žymus paros glikemijos sumažėjimas 48% (1 savaitė – 8,0 mmol/L, 12 savaitių – 4,8 mmol/L), kas pareikalavo insulino terapijos korekcijos (trumpo veikimo insulino paros dozės sumažinimas iki 8 vienetai/per dieną). Vidutinio gliukozės kiekio kraujyje ir gliukoto hemoglobino kitimai parodyti 5 Fig.

Tyrimų eigoje nebuvo užregistruota jokių šalutinių poreikių poveikių, įskaitant rimtus, kas rodo preparatų saugumą.

Klinikiniai tyrimai derinio, sudaryto iš antikūnų prieš insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą ultra mažų dozių (ULD anti-IR) ir antikūnų prieš endotelinę NO-sintazę ultra mažų dozių (ULD anti-eNOS), kiekviena jų homeopatinių atskiedimų C12, C30 ir C200, impregnuotų izomalte, vandens-alkoholio mišinio formoje, buvo atliekami su žmonėmis.

Atviro žymėjimo nepalyginamieji ULD anti-IR + ULD anti-eNOS veiksmingumo ir saugumo tyrimai pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu (DM), apėmė pacientus su 2 tipo DM nuo lengvo iki vidutinio sunkumo be rimtų makro- ir mikrovaskulinių patologijų diagnozėmis, kurie gavo vidutinę metformino terapinę dozę. Po to kai buvo gautas pacientų savanoriškas informuotas sutikimas dalyvauti klinikiniuose tyrimuose, buvo atliktas pirminis tyrimas, turintis tikslą nustatyti, ar pacientas atitinka įtraukimo/atmetimo kriterijus. Patvirtinus galimybę dalyvauti tyrimuose, pacientas gavo 1 tabletę Subbetta 4 kartus per dieną papildomai šalia standartinio 2 tipo DM gydymo. Prieš atliekant tyrimus buvo duotas dviejų savaičių „išplovimo“ laikotarpis, kurio metu buvo atliktas pacientų sveikatos patikrinimas (nusiskundimai, glikemija nevalgius, glikuotas hemoglobinas, paros glikemijos profilis ir lipoproteinograma, atsparumo insulinui indekso rodikliai (HOMA), taip pat ir gydymo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas). 12-os savaičių tyrime pagrindiniai galutiniai taškai buvo išmatuoti per „išplovimo“ savaites, po to 6-ą ir 12-ą gydymo savaites. 4 pacientams „išplovimo“ laikotarpiu ir tyrimų pabaigoje buvo atliekamas nepertraukiamas glikemijos lygio stebėjimas CGMS sistema. 3-ią ir 8-ą savaitę aštuonių taškų glikemijos profilis papildomai buvo kontroliuojamas ir atliekami telefoniniai „vizitai“. Klinikinė būklė stebima kiekvieną savaitę. Iš viso pacientas buvo stebimas 14 savaičių.

Vienuolika pacientų, sergančių 2 tipo DM nepakankamumo stadijoje, buvo įjungti į tyrimą. Vienas pacientas savanoriškai pasitraukė iš tyrimo. Likę pacientai tęsė gydymą. Pagal aštuonių taškų paros profilio duomenis pacientams, sergantiems 2 tipo DM, 6-ą savaitę buvo registruojamas vidutinis glikemijos sumažėjimas 20%. 12-ą savaitę buvo nustatytas vidutinis glikuoto hemoglobino sumažėjimas 15-19% lyginant su įjungimo etapo reikšme.

12 savaičių laikotarpiu visų pacientų kraujo testo parametrai (eritrocitai, hemoglobinas, leukocitai, trombocitai, leukocitų formulė, ESR), lipoproteinograma, EKG, hepatinės funkcijos tyrimas (ALT, AST, bilirubinas ir jo frakcijos) pasiliko normos ribose. Atsparumas insulinui, nustatytas HOMA-IR testu, sumažėja vidutiniškai 17-19% lyginant su įjungimo etapo reikšme.

12 savaičių trukmės tyrime nebuvo užregistruota jokių pašalinių poveikių, įskaitant rimtus, kas rodo preparatų saugumą. Jokių nenormalumų kepenų veikloje taip pat nebuvo pastebėta.

Vidutinio gliukozės kiekio kraujyje ir gliukoto hemoglobino kiekio kitimai yra parodyti 6 Fig.

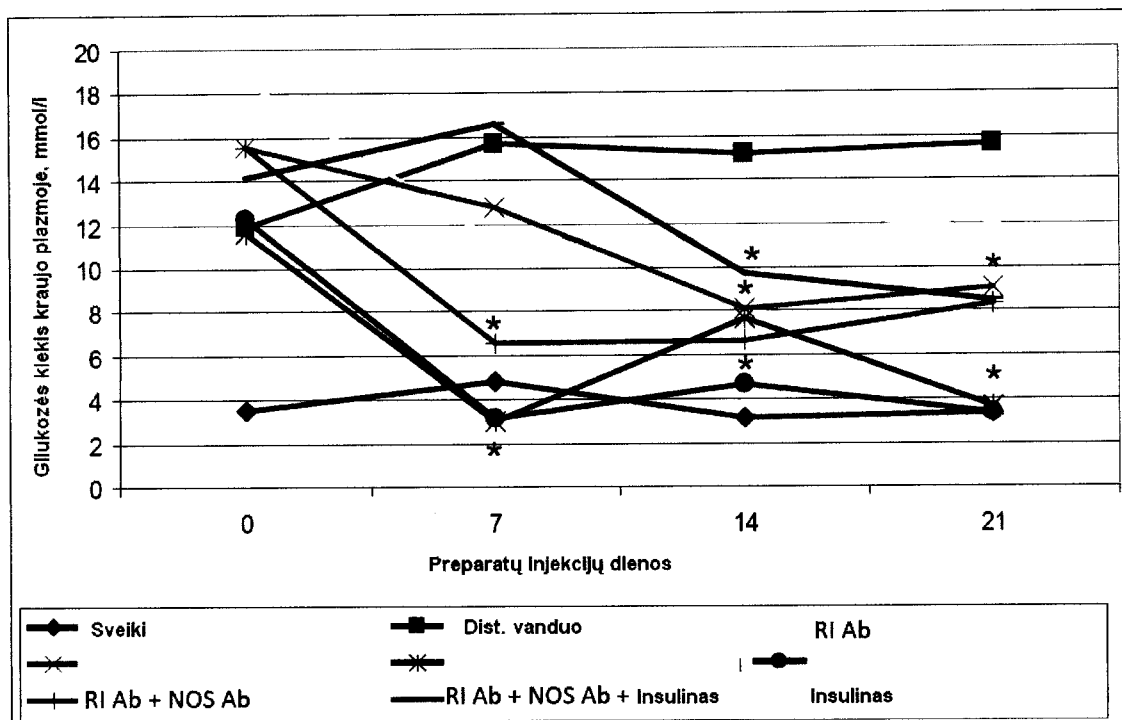
4 pavyzdys

Pacientas X. (vyras, 74 metų amžiaus), diagnozuotas II tipo diabetas, gaudavo 5 mg dozę maninilo (Glibenclamide, Berlin Chemie) 2 kartus per dieną. Nepaisant gaunamo gydymo prieš trejus metus ant kulniakaulio kaulo pasirodė gyli nekrotinė pėdos opa. Pacientas buvo du kartus hospitalizuotas chirurginėje palatoje; tokiu būdu, gydymas nedavė žymesnio pagerėjimo. Apibrėžties farmacinė kompozicija, 250 mg tabletė, apimanti aktyvuotą-potencijuotą antikūnų prieš insulino receptoriaus β -subvieneto C-galą (Ab IR) formą ir endotelinę NO-sintazę (Ab NOS) formą (ultra mažos dozės), impregnuotą ant izomalto kaip vandens-etanolio homeopatinių praskiedimų C12, C30, C200 (Ab RI + Ab NOS) mišinį, buvo duodama papildomai šalia gydymo maninilu. Po vieno mėnesio gydymo maninilo® dozė sumažinama iki 5 mg per dieną (viena tabletė prieš miegą). Gliukozės kiekis kraujyje sumažėjo iki normalaus dydžio (nuo 8-10 mmol/L iki 5-6 mmol/L). Šis gydymas sustabdė pėdos opas vystymąsi. Opa apsivalė nuo nekrotinės masės ir pasidengė odele. Apžiūrėjus pėdą matome, kad opa dingo, ant kulniakaulio kaulo stebima pleiskanotos odos apvali balta sritis (3,5 cm skersmens).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

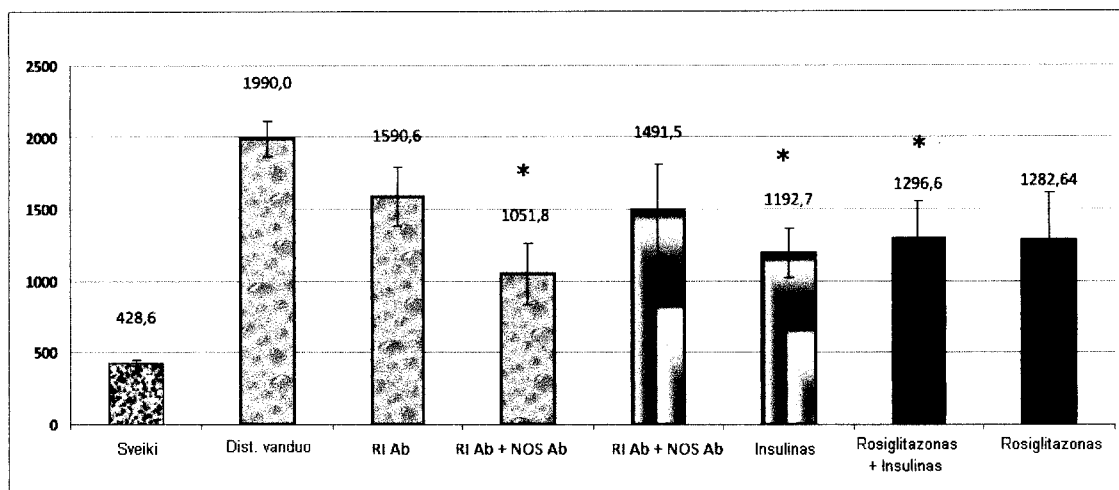
1. Farmacinė kompozicija, apimanti a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą.
2. Farmacinė kompozicija, apimanti a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-terminalinį fragmentą formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą.
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, apimanti a) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš žmogaus insulino receptorių formą ir b) aktyvuotą-potencijuotą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę formą, besiskirianti tuo, kad insulino receptoriaus molekulė yra sudaryta iš vieno α -subvieneto ir vieno β -subvieneto.
4. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad apima farmaciniu požiūriu priimtina kietą nešiklį ir a) aktyvuotą-potencijuotą formą antikūno prieš žmogaus insulino receptoriaus β -subvieneto C-galinį fragmentą C12, C30 ir C200 homeopatinių praskiedimų, impregnuotų į minėtąjį kietą nešiklį, mišinio formoje ir b) aktyvuotą-potencijuotą formą antikūno prieš endotelinę NO-sintazę C12, C30 ir C200 homeopatinių praskiedimų, impregnuotų į minėtąjį kietą nešiklį, mišinio formoje.
5. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-4 punktų, besiskirianti tuo, kad aktyvuota-potencijuota kiekvieno antikūno forma pagaminta, panaudojant vieną po kito einančius 100-kartinius praskiedimus, susietus su kiekvieno praskiedimo purtymu.
6. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtasis žmogaus insulino receptorių sudarytas iš sekos, pateiktos SEQ ID NO:1.
7. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtoji endotelinė NO-sintazė sudaryta iš sekos, pateiktos SEQ ID NO:2.

8. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti žmonėms I tipo diabeto gydymui ir prevencijai.
9. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti žmonėms II tipo diabeto gydymui ir prevencijai.
10. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti žinduoliams sumažinti gliukozės kiekį kraujyje.
11. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-7 punktų, skirta panaudoti žinduoliams gydyti atsparumą insulinui.
12. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 8-11 punktų, besiskirianti tuo, kad minėtos farmacinės kompozicijos skiriama pacientui viena arba dvi dozuotos vienetinės formos.
13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtos dozuotos formos (dozuotų formų) skiriama nuo vieno iki keturių kartų per dieną.
14. Farmacinė kompozicija pagal 13 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtos dozuotos formos (dozuotų formų) skiriama tris kartus per dieną.
15. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtoji farmacinė kompozicija dar turi insulino ar kitų papildomų farmacinių agentų, tinkamų I tipo diabeto gydymui.
16. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtoji farmacinė kompozicija dar turi papildomų farmacinių agentų, tinkamų II tipo diabeto gydymui.



* skirtumai yra statistiškai reikšmingi kontrolės atžvilgiu (distiliuotas vanduo), $p < 0,05$

Fig. 1



* skirtumai yra statistiškai reikšmingi kontrolės atžvilgiu (distiliuotas vanduo), $p < 0,05$

Fig. 2

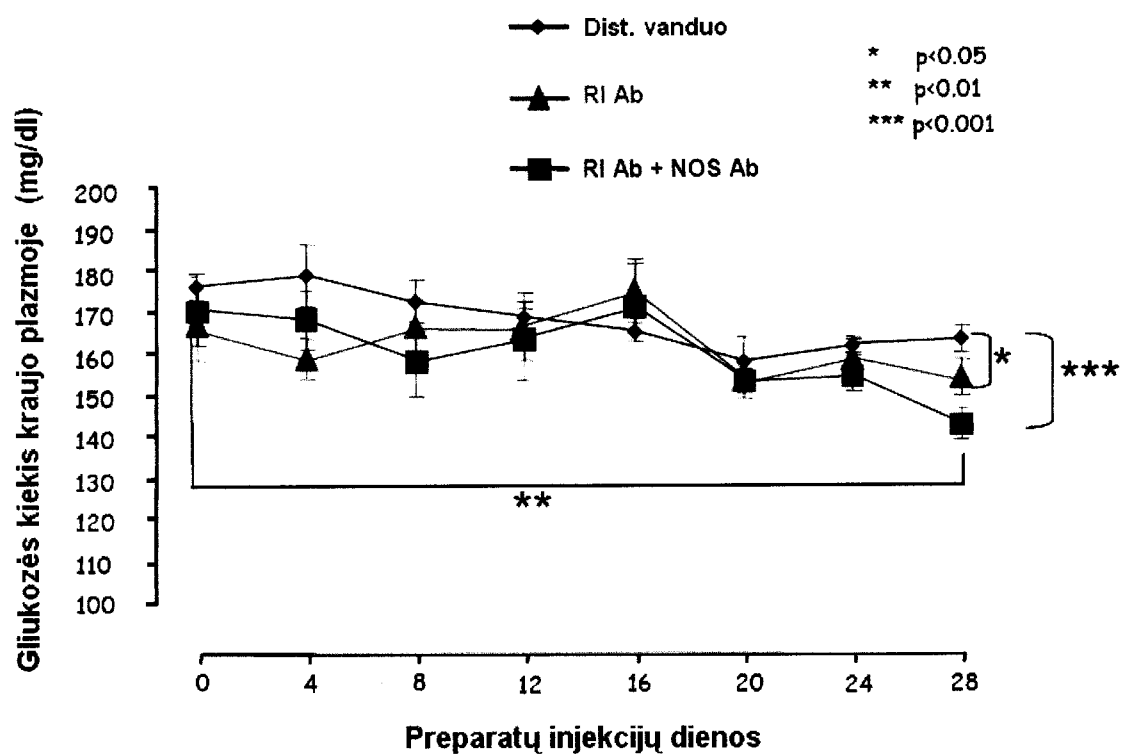


Fig. 3

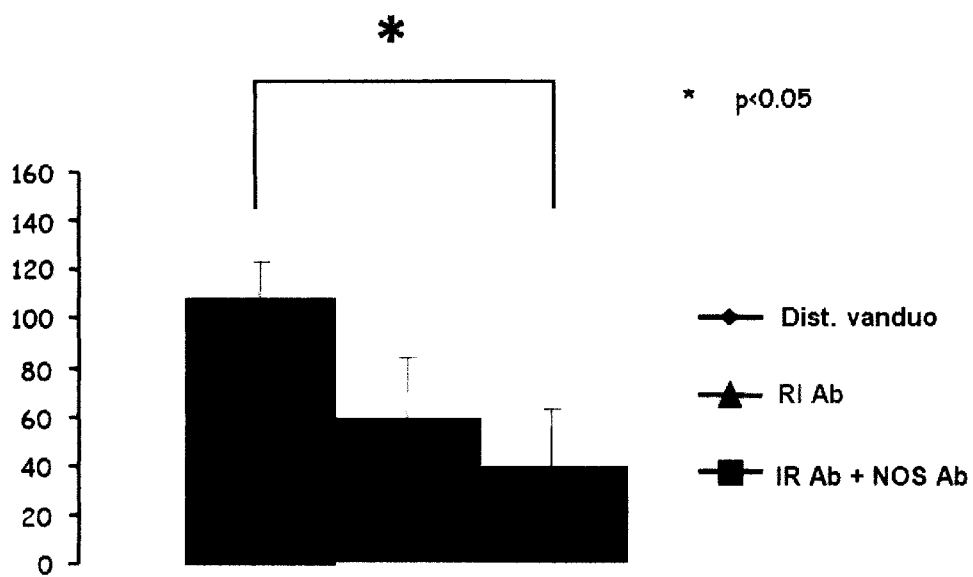


Fig. 4

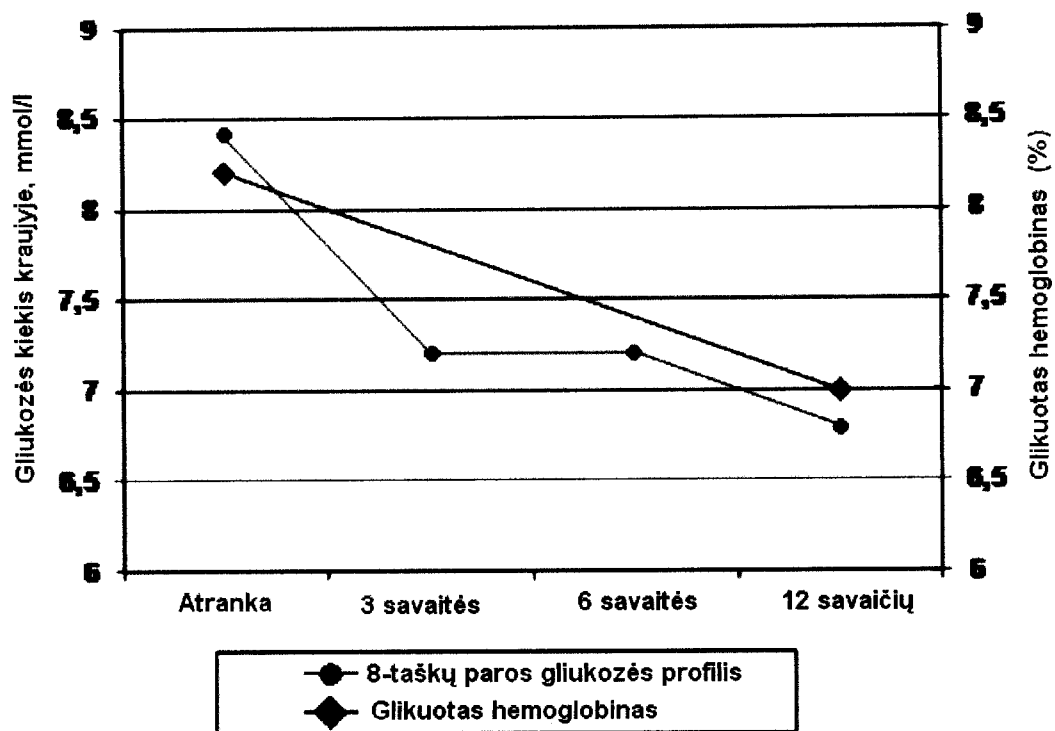


Fig. 5

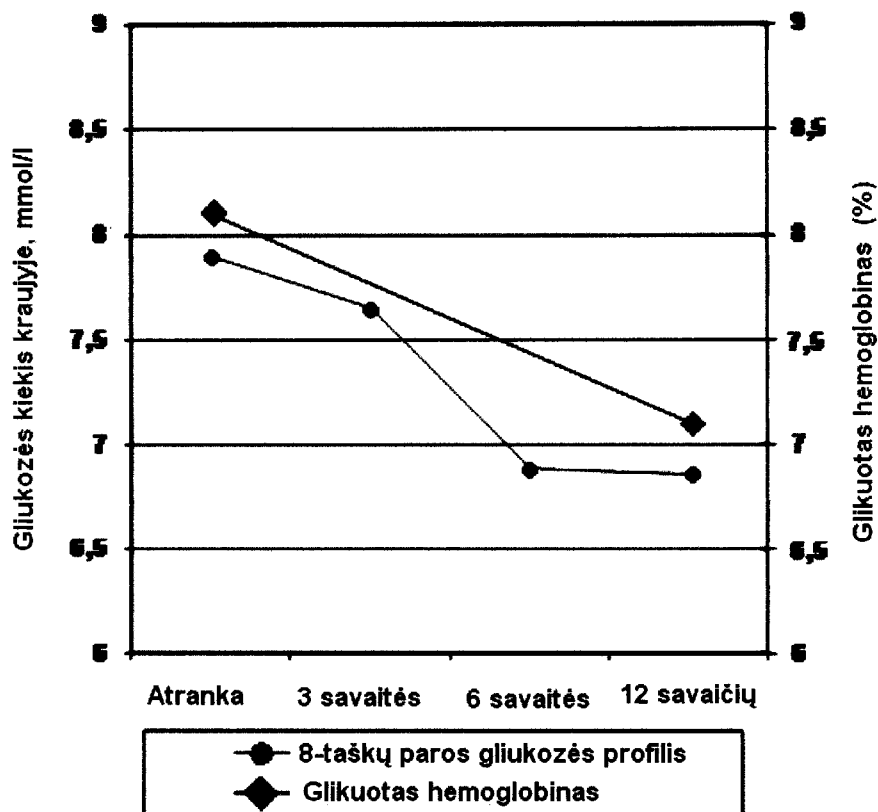


Fig. 6