

(19)



(10) **LT 2013 015 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2013 015** (51) Int. Cl. (2013.01): **A61K 39/00**

(22) Paraiškos padavimo data: **2013 02 14**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2013 11 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/IB2011/002404**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2011 07 15**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2013 02 14**

(30) Prioritetas: **2010130350, 2010 07 21, RU**
2010129289, 2010 07 15, RU
2011122407, 2011 06 02, RU

(71) Pareiškėjas:

Oleg Iliich EPSHTEIN, 4 Samotychny per. 3-72, 127473 Moscow, RU

(72) Išradėjas:

Oleg Iliich EPSHTEIN, RU
Svetlana Alexandrovna SERGEEVA, RU
Liudmila Fyodorovna DOLGOVYH, RU
Irina Anatolievna KHEYFETS, RU
Julia Leonidovna DUGINA, RU
Julia Alexandrovna ZABOLOTNEVA, RU
Sergey Alexandrovich TARASOV, RU

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

Gediminas PRANEVIČIUS, Advokatų kontora VARUL, Konstitucijos pr. 7, LT-09308 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

Išradimas skirtas farmacinėms kompozicijoms, turinčioms aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, ir jų panaudojimui nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymui. Dar šis išradimas skirtas farmacinėms kompozicijoms, turinčioms aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių ir aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-100 baltymą, skirtoms panaudoti gydymui nuo priklausomybės nuo psichoaktyvių medžiagų.

FARMACINĖS KOMPOZICIJOS

TECHNIKOS SRITIS

Išradimas skirtas farmacinėms kompozicijoms, kurios gali būti panaudotos nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymui ir gydymui nuo priklausomybės nuo psichoaktyvių medžiagų, konkrečiai – nuo nikotino.

TECHNIKOS LYGIS

Nutukimas yra dabar pripažintas kaip lėtinė liga, kurią reikia gydyti, siekiant sumažinti su juo susijusias sveikatai pavojingų rizikų skaičių. Susirūpinimas nutukimu padidėjo dėl su tuo susijusių sveikatai pavojingų rizikų, įskaitant koronarinę širdies ligą, insultus, hipertenziją, 2 tipo cukrinį diabetą, dislipidemiją, miego apnėją, osteoartritą, tulžies pūslės ligą, depresiją ir tam tikras vėžio formas (pvz., endometrinį, krūties, prostatos ir gaubtinės žarnos). Neigiamos sveikatai nutukimo pasekmės daro jį antrąją pagal dydį išvengiamos mirties priežastimi Jungtinėse Amerikos Valstijose (žr. McGinnis M, Foege W H, „*Actual Causes of Death in the United States*“, JAMA, 270, 2207 12 (1993)).

Manoma, kad kūno svorio sumažinimas 50-10% gali iš esmės pagerinti metabolineis reikšmes, tokias kaip gliukozės kiekį kraujyje, kraujospūdį ir lipidų koncentracijas.

Dabartiniu metu prieinami receptiniai vaistai viršsvorio reguliavimui iš esmės sumažina svorį, sukeldami sotumą arba sumažindami maistinių riebalų įsisavinimą. Sotumas sukeliamas, padidinant norepinefrino, serotonino ar abiejų sinaptinius lygius. Pavyzdžiui, serotonino receptoriaus potipių 1B, 1D ir 2C ir 2-adrenerginių receptorių stimuliavimas sumažina maisto suvartojimą, reguliuojant sotumą (žr. Bray G A, „*The New Era of Drug Treatment. Pharmacologic Treatment of Obesity: Symposium Overview*“ Obes. Res., 3 (suppl 4), (1995)). Adrenerginiai agentai (pvz., dietilpropionas, benzfetaminas, mazindolis ir fenterminas) veikia, moduluodami centrinius norepinefrino ir dopamino receptorių, skatindami katecholamino atpalaidavimą. Senesni adrenerginiai svorio metimo vaistai (pvz., amfetaminas, metamfetaminas ir femnetrazinas), kurie stipriai įsijungia į dopamino kelius, nėra daugiau rekomenduojami dėl rizikos jais piktnaudžiauti. Fenfluramino ir deksfenfluramino, kurie yra serotonerginiai agentai, naudojami reguliuoti apetitą, daugiau vartojime apskritai nėra.

Dėl ryškiai išreikšto šalutinio poveikio ir išsivystančios žalingos priklausomybės, atsirandančios dėl psichoaktyvių medžiagų vartojimo, vis dar nėra centrinį poveikį turinčio efektyvaus ir saugaus vaisto. Tokiu būdu, vis dar yra poreikis efektyvesniam ir saugesniam terapiniam nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymui ar prevencijai.

Be nutukimo, taip pat yra poreikis gydyti priklausomybę nuo medžiagų.

Priklausomybė nuo tabako atspindi svarbiausią išvengiamą negalavimą ir mirčių mūsų visuomenėje priežastį, atsakingą už tūkstančius mirčių per metus. Pusė visų rūkalių mirs nuo ligų, tiesiogiai susijusių su tabako vartojimu, o daugelis rūkalių kentės nuo padidėjusio sergamumo. Maždaug 15 milijonų rūkalių stengiasi mesti rūkę, bet tik vienam milijonui iš jų kiekvienais metais pasiseka mesti rūkius.

Cigaretės dūmas turi daug kompleksinių medžiagų, iš kurių svarbiausia yra nikotinas, kuris yra medžiaga, sukelianti rūkalių priklausomybę. Yra patvirtintos kelios farmakoterapijos, skirtos gydyti priklausomybę nuo tabako. Jų tarpe yra nikotino pakeitimo guma, pleistru, nosies purškikliu ar inhaliatoriumi terapijos. Benikotininės farmakologinės terapijos sukurtos kaip būdas gydyti nuo priklausomybės nuo nikotino. Galimus reagentus sudaro nikotino blokavimo terapija, vaistai, veikiantys serotonerginę neurotransmisiją, antidepresantai, anksiolitikai, klonidinas ir kvėpavimo takų jutiklių pakeitimas (Rose, 1996; ir Cinciripini ir kt., 1998 *Oncology* 12: 249-256). Nikotino blokavimo terapija (taip pat vadinama nikotino receptorių antagonistais) naudoja junginius, kurie okupuoja nikotino receptorių, tokiu būdu susilpnindami atsaką, gaunamą, vartojant tabaką (Clarke, 1991, *Br. J. Addict.* 86: 501-505).

Kanabinoidiniai receptoriai priklauso ląstelės membranos receptorių, priklausančių G baltymu sujungtų receptorių superšeimai, klasei. Kanabinoidiniai receptoriai aktyvuojami trimis pagrindinėmis ligandų grupėmis: (a) endokanabinoidais (pagamintiems žinduolių kūno), (b) augaliniais kanabinoidais (tokiais kaip THC, pagamintiems kanapių), ir (c) sintetiniais kanabinoidais (tokiais kaip HU-210, pirmą kartą susintetintas 1988 metais iš (1R,5S-mirtenolio). Šių kanabinoidų poveikis pasireiškia prisijungimu prie membranos ląstelėje esančių kanabinoidinių receptorių. Endokanabinoidai dalyvauja daugelyje fiziologinių ir patofiziologinių procesų. Iki šiol daugelis vaistų, vartojamų sąveikai su endokanabinoidine sistema, išgaunami iš kanapių. Kanapės tapo populiariausia žaliava tokių produktų, kaip marihuana ir hašišas, ir jos reguliarus vartojimas gali sukelti priklausomybę.

Du kanabinoidiniai receptoriai yra apibūdinti: kanabinoidinis receptorių 1 (CB1), centrinis receptorių, randamas žinduolių smegenyse ir periferiniuose audiniuose, ir kanabinoidinis receptorių 2 (CB2), periferinis receptorių, randamas tik periferiniuose

audiniuose. CB1 receptorius yra dažniausiai randamas keliose smegenų srityse, įskaitant limbinę sistemą (amygdala, hipokampus), hipotalamą, didžiųjų smegenų žievę, smegenėles ir bazinį gangliją. Junginiai, kurie yra vieno ar kelių šių receptorių agonistai ar antagonistai, turi daug farmakologinių poveikių (žr., pavyzdžiui, Pertwee, R. G., *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors*, Pharmacol. Ther., (1997) 74: 129-180, ir Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T., DePetrocellis, L., *Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action*, Trends Neurosci. (1998) 21: 521-528).

Terapinis smarkiai praskiestos (ar ultra silpnos) formos antikūnų, potencijuotų pagal homeopatinę technologiją, poveikis buvo atskleistas šios patentinės paraiškos autoriaus Dr. Olego I. Epshtein. JAV patente Nr. 7582294 atskleistas medikamentas, skirtas gydyti gerybinę prostatos hiperplaziją ar prostatitą, paveikiant prostatos specifinį antigeną (PSA) homeopatiškai aktyvuotos formos antikūnais.

S-100 baltymas yra rūgštinis citoplazminis baltymas, randamas nervų sistemoje. Manoma, kad S-100 baltymas yra atsakingas už nerimo jausmą (žr. Ackermann ir kt., *S100A1- deficient male mice exhibit increased exploratory activity and reduced anxiety-related response*, Biochi. Biophys. Acta. 2006, 63(11): 1307-19; Diehl ir kt., *Long Lasting sex-specific effects upon behavior and S100b levels After maternal separation and exposure to a model of post-traumatic stress disorder in rats*, Brain Res., 2007, 144:107-16).

Pastebėta, kad ultra-mažos S-100 baltymo antikūnų dozės turi anksiolitinį, antiasteninį, priešagresinį, priešstresinį, priešhipoksinį, priešišeminį, neuroapsauginį ir nootropinį aktyvumą (žr. Castagne V. ir kt., *Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat*, J. Pharm. Pharmacol. 2008, 60(3): 309-16; Epshtein O. I., *Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail*, Pharmacol. Biochem. Behav., 2009, 94(1): 37-42; Voronina T.A. ir kt., Chapter 8. *Antibodies to S-100 protein in anxiety-depressive disorders in experimental and clinical conditions*. In „Animal models in biological psychiatry“, Ed. Kalueff A. V. N-Y, „Nova Science Publishers, Inc.“, 2006, pp. 137-152).

Todėl vis dar yra poreikis naujų pageidaujamą terapinį poveikį turinčių vaistų, skirtų gydyti kūno viršsvorį ar nutukimą ir priklausomybę nuo medžiagų.

IŠRADIMO ESMĖ

Pagal vieną aspektą, šiame išradime pateikta farmacinė kompozicija, turinti aktyvuotos-potencijuotos formos antikūną prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių.

Optimaliu atveju žmogaus kanabinoidinis receptorių yra kanabinoidinis receptorių 1 (CB1). Manoma, kad šio išradimo aspekto aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnas yra prieš visą žmogaus kanabinoidinį receptorių 1. Konkrečios sekos pateiktos išsamiaje šio išradimo aprašyme. Manoma, kad aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnas yra prieš žmogaus kanabinoidinio receptoriaus 1 polipeptido fragmentą. Optimaliu atveju aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnas yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų mišinio pavidalo. Geriausiu atveju aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnas yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų mišinio, impregnuoto į kietą nešiklį, pavidalo. Manoma, kad aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnas prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių yra polikloninis antikūnas. Antikūnas prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių gali būti paruoštas vienas po kito einančiais 100-kartiniais praskiedimais, sujungiant kiekvieną tirpalą purtymu.

Pagal kitą aspektą, šiame išradime pateiktas nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymo būdas, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą. Farmacinė kompozicija gali būti paskirta pacientui kaip vienetinė ar dviejų vienetų dozė nuo vieno karto per dieną iki keturių kartų per dieną. Ypatingai rekomenduotinas vartojimas du kartus per dieną.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas priklausomybės nuo nikotino gydymo būdas, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą. Farmacinė kompozicija gali būti paskirta pacientui kaip vienetinė ar dviejų vienetų dozė nuo vieno karto per dieną iki keturių kartų per dieną. Ypatingai rekomenduotinas vartojimas du kartus per dieną.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas žinduolio antropometrinių parametrų keitimo būdas, kuris, tikėtina, bus naudingas žinduoliui, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą. Realizavimo variante antropometrinis parametras yra liemens apimtis. Pagal vieną realizavimo variantą antropometrinis parametras yra liemens apimtys ir ūgio santykis. Pagal kitą realizavimo variantą antropometrinis parametras yra liemens apimtys ir klubų apimtys santykis. Pateikti įvairūs variantai.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas žinduolio kūno masės sumažinimo būdas, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą. Pagal vieną realizavimo variantą kūno masė yra sumažinama mažiausiai 5%. Pagal kitą realizavimo variantą kūno masė yra sumažinama mažiausiai 10%. Pagal kitą realizavimo

variantą kūno masė yra sumažinama mažiausiai 15%. Pagal kitą realizavimo variantą kūno masė yra sumažinama mažiau nei 15%.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas žindulio kūno masės augimo sumažinimo būdas, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą. Pagal vieną realizavimo variantą, kūno masės augimas sumažinamas mažiausiai 10%. Pagal kitą realizavimo variantą kūno masės augimas sumažinamas mažiausiai 30%.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas žindulio maisto suvartojimo sumažinimo palengvinimo būdas, kuris, tikėtina, bus naudingas žinduoliui, apimantis šio išradimo bet kurio realizavimo varianto farmacinės kompozicijos paskyrimą.

Pagal kitą aspektą, išradime pateikta farmacinė kompozicija, turinti aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių ir aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-100 baltymą. Pagal vieną realizavimo variantą, antikūnas prieš S-100 baltymą yra antikūnas prieš visą S-100 baltymą. S-100 baltymo sekos pateiktos priede. Optimaliu atveju, antikūnas prieš S-100 baltymą yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų, impregnuotų kietame nešiklyje, mišinio pavidalo. Farmacinė kompozicija pagal šį išradimo aspektą gali turėti antikūno prieš S-100 baltymą, kuris yra monokloninis, polikloninis ar natūralus antikūnas. Optimaliu atveju, antikūnas prieš S-100 baltymą yra polikloninis antikūnas. Antikūnas prieš S-100 baltymą gali būti paruoštas vienas po kito einančiais 100-kartiniais praskiedimais, sujungiant kiekvieną tirpalą purtymu.

Pagal kitą aspektą, išradime pateiktas paciento, turinčio priklausomybę nuo psichoaktyvių medžiagų, gydymo būdas, apimantis farmacinės kompozicijos, turinčios aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių ir aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-100 baltymą, paskyrimą. Optimaliu atveju, psichoaktyvi medžiaga yra nikotinas. Optimaliu atveju, šios kompozicijos paskyrimas žymiai palengvina gebėjimą mesti rūkčius, ką parodo MPSS testo duomenys. Optimaliu atveju, šios kompozicijos paskyrimas žymiai sumažina norą rūkyti pas pacientus, turinčius vidutinę priklausomybę nuo nikotino, išmatavus pagal priklausomybės nuo nikotino Fagerstromo testą. Optimaliu atveju, šios kompozicijos paskyrimas žymiai sumažina norą rūkyti pas pacientus, turinčius sunkią priklausomybę nuo nikotino, išmatavus pagal priklausomybės nuo nikotino Fagerstromo testą.

Pagal kitą aspektą, išradime pateikta farmacinė kompozicija, skirta panaudoti gydymui paciento, turinčio priklausomybę nuo psichoaktyvių medžiagų, ši kompozicija gaunama, paruošiant a) potencijuotą tirpalą antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, ir b) potencijuotą tirpalą aktyvuotos-potencijotos formos antikūno prieš S-100

baltymą, kiekvienas paruošiamas kiekvieno gauto tirpalo vienas po kito einančiu pakartotiniu praskiedimu ir daugkartiniu vertikaliu supurtymu pagal homeopatinę technologiją ir, po to, arba sujungiant potencijuotus tirpalus, juos sumaišant, arba, alternatyviai, impregnuojant nešiklį šiuo kombinuotu tirpalu arba kiekvienu tirpalu atskirai.

Pagal kitą aspektą, išradime pateikta farmacinė kompozicija, skirta panaudoti nutukimo ar susijusių metabolinių sutrikimų gydymui, ši kompozicija gaunama, paruošiant potencijuotą tirpalą antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, paruoštą kiekvieno gauto tirpalo vienas po kito einančiu pakartotiniu praskiedimu ir daugkartiniu vertikaliu supurtymu pagal homeopatinę technologiją ir, po to, pasirinktinai impregnuojant nešiklį šiuo tirpalu.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Fig. 1 rodo ULD anti-CB1 ir subutramino poveikį kūno masės augimui ir maisto suvartojimui.

Fig. 2 rodo kūno masės kritimą, paskyrus ULD anti-CB1.

Fig. 3 rodo pacientų kūno masės kritimą 5% ir daugiau.

IŠSAMUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Išradimas teisinė apimtis apibrėžta su nuoroda į pridėtus apibrėžties punktus. Atsižvelgiant į apibrėžties punktus, žemiau pateikta terminų informacija.

Čia naudojamas terminas „antikūnas“ reiškia imunoglobuliną, kuris specifiškai jungiasi prie konkrečios erdvinės ar polinės kitos molekulės struktūros, tokiu būdu papildydamas ją. Apibrėžties punktuose minimi antikūnai gali turėti pilną imunoglobuliną arba jo fragmentą, gali būti natūralūs, polikloniniai arba monokloniniai ir gali turėti įvairias klases ir izotipus, tokius kaip IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b ir IgG3, IgM ir t.t. Jų fragmentai gali turėti Fab, Fv ir F(ab')₂, Fab' ir pan. Vienas „antikūnas“ turi daugybę „antikūnų“.

Terminas „aktyvuota-potencijuota forma“ arba, atitinkamai, „potencijuota forma“, atsižvelgiant į čia minimus antikūnus, naudojamas išreikšti bet kokio pradinio antikūnų tirpalo homeopatinės potenciacijos produktą. „Homeopatinė potenciacija“ reiškia homeopatijos metodų panaudojimą suteikti homeopatinę potenciją pradiniam atitinkamos medžiagos tirpalui. Tuo neapribojant, „homeopatinė potenciacija“ gali apimti, pavyzdžiui,

kartotinius vienas po kito einančius tirpalų ruošimus, juos dar papildomai apdorojant išoriškai, konkrečiai – (mechanškai) sukratant. Kitais žodžiais, pradinis antikūno tirpalas yra nuosekliai pakartotinai skiedžiamas ir kiekvienas gautas tirpalas yra daug kartų vertikaliai sukratomas pagal homeopatinę technologiją. Optimali antikūno pradinio tirpalo koncentracija tirpiklyje, geriausiu atveju – vandens-etilo alkoholio mišinyje, svyruoja diapazone nuo 0,5 iki 5,0 mg/ml. Tinkamiausias būdas paruošti kiekvieną komponentą, t.y. antikūno tirpalą, yra panaudoti antikūnų pirminio matricinio tirpalo (motininės tinktūros) trijų vandens ar vandens-alkoholio tirpalų, praskiestus, atitinkamai, 100^{12} , 100^{30} ir 100^{200} kartų, mišinį, kiekvienas yra ekvivalentiškas 100-kartiniais homeopatiniais tirpalams C12, C30 ir C200. Homeopatinės potenciacijos pavydžiai yra aprašyti JAV patentuose Nr. 7572411 ir 7582294. Terminas „aktyvuota-potencijuota forma“ naudojamas apibrėžtyje, terminas „ultra-mažos dozės“ naudojamas pavyzdžiuose. Terminas „ultra-mažos dozės“ tapo terminu srityje, sukurtoje tyrinėjant ir naudojant homeopatiškai praskiestas ir potencijuotas medžiagos formas. Terminas „ultra-maža dozė“ ar „ultra-mažos dozės“ suprantamas kaip visiškai atitinkantis ir, pirmiausia, sinonimiškas terminui „aktyvuota-potencijuota forma“, naudojamam apibrėžtyje.

Kitaip tariant, antikūnas yra „aktyvuotos-potencijuotos“ ar „potencijuotos“ formos, kuomet yra visi trys faktoriai. Pirmia, antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma yra paruošimo proceso, priimto homeopatijos srityje, produktas. Antra, antikūno „aktyvuota-potencijuota“ privalo turėti biologinį aktyvumą, apibrėžtą būdais, priimtais šiuolaikinėje farmakologijoje. Ir trečia, biologinis aktyvumas, kurį rodo antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma, negali būti paaiškintas antikūno molekuline forma galutiniame homeopatinio proceso produkte.

Pavyzdžiui, aktyvuotos-potencijuotos formos antikūnai gali būti paruošti, daug kartų iš eilės praskiedžiant pradinį izoliuotą molekulinės formos antikūną, kartu veikiant jį išoriškai, pavyzdžiui, mechanškai purtant. Taip pat gali būti atliekamas išorinis apdorojimas, skirtas sumažinti koncentraciją, pavyzdžiui, paveikiant ultragarsu, elektromagnetiniu lauku ar kitais fizikiniais faktoriais. V. Schwabe leidinyje „Homeopathic medicines“, M., 1967, JAV patentai Nr. 7229648 ir 4311897 aprašo tokius procesus, kurie yra homeopatijos srities homeopatinės potenciacijos metodai. Ši procedūra sukelia tolygų antikūno pradinės molekulinės formos molekulinės koncentracijos mažėjimą. Procedūra kartojama, kol gaunamas pageidaujamas homeopatinis stiprumas. Kiekvienam atskiram antikūnui reikalingas homeopatinis stiprumas nustatomas, atliekant tarpinių tirpalų biologinį testavimą pagal pageidaujamą farmakologinį modelį. Nors tuo nėra apribota, „homeopatinė

potencija“ gali apimti, pavyzdžiui, kartotinius vienas po kito einančius tirpalų sudarymus, derinant su išoriniu apdorojimu, konkrečiai – su vertikaliu (mechaniniu) purtymu. Kitais žodžiais, pradinis antikūno tirpalas yra apdorojamas, jį daug kartų nuosekliai praskiedžiant ir vertikalčiai sukratant pagal homeopatinę technologiją. Tinkamiausia antikūno pradinio tirpalo koncentracija tirpiklyje, geriausiai – vandenyje ar vandens-etilo alkoholio mišinyje, svyruoja nuo 0,5 iki 5,0 mg/ml. Tinkamiausia kiekvieno komponento, t.y. antikūno tirpalo paruošimo procedūra yra antikūnų pirminio matricinio tirpalo (motininės tinktūros) trijų vandens ar vandens-alkoholio tirpalų, praskiestų atitinkamai 100^{12} , 100^{30} ir 100^{200} kartų, kuris yra ekvivalentiškas 100-kartiniais homeopatiniais tirpalams C12, C30 ir C200, panaudojimas. Pavyzdžiai kaip gauti pageidaujamą stiprumą yra taip pat pateikti, pavyzdžiui, JAV patentuose Nr. 7229648 ir 4311897. Procedūra, taikoma čia aprašytai antikūnų „aktyvuotai potencijuotai“ formai, yra smulkiau aprašyta žemiau.

Yra daug kontraversiškumo dėl žmonių homeopatinio gydymo. Nors šiame išradime remiamasi priimtinais homeopatiniais procesais, skirtais gauti „aktyvuotos-potencijuotos“ formos antikūnus, jis nėra grindžiamas išimtinai tik homeopatijos poveikiu žmonėms, siekiant įrodyti proceso aktyvumą. Šio išradimo autoriaus buvo netikėtai atrasta ir plačiai pademonstruota priimtinuose farmakologiniuose modeliuose, kad tirpalas, galiausiai gautas, daug kartų praskiedžiant antikūno pradinę molekulinę formą, turi geriausią aktyvumą, nepriklausantį nuo antikūno molekulinės formos pėdsakų buvimo galutiniame tirpale. Čia pateikta antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma buvo pratestuota biologiniam aktyvumui nustatyti priimtinuose farmakologiniuose modeliuose arba atitinkamais *in vitro* eksperimentais, arba gyvūnuose *in vivo*. Toliau pateikti eksperimentai įrodo tokių modelių biologinį aktyvumą. Klinikinės studijos su žmonėmis, taip pat pateiktos žemiau, *inter alia* įrodo, kad aktyvumas, stebimas gyvūnuose, yra gerai perduodamas žmonėms. Studijos su žmonėmis taip pat įrodo, kad čia aprašyta „aktyvuota-potencijuota“ forma gali būti panaudota gydyti specifines žmonių ligas ar sutrikimus, kurie medicinos moksle laikomi patologiniais.

Be to, minima „aktyvuota-potencijuota“ antikūno forma apima tik tirpalus ar kietus preparatus, kurių biologinis aktyvumas negali būti paaiškintas antikūno molekulinės formos buvimu, išliekančios iš pradinio tirpalo. Kitais žodžiais, kol yra manoma, kad antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma gali turėti antikūno pradinės molekulinės formos pėdsakų, tos srities specialistas negalėtų patikimai priskirti stebimo priimtinuose farmakologiniuose modeliuose biologinio aktyvumo likusiai antikūno molekulinei formai dėl ypač žemų antikūno molekulinės formos koncentracijų, išliekančių po kelių praskiedimų.

Kol išradimas nėra apribotas jokia konkrečia teorija, šio išradimo antikūnų „aktyvuotos-potencijuotos“ formos aktyvumas nėra priskirtinas pradinei antikūno molekulinei formai. Geriausia yra antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma skystame ar kietame pavidale, kuriame antikūno molekulinės formos koncentracija yra žemiau priimtinių analitinių būdų, tokių kaip kapiliarinė elektroforezė ir didelių slėgių skysčio chromatografija, aptikimo ribos. Tinkamiausia yra antikūno „aktyvuota-potencijuota“ forma skysčio ar kietame pavidale, kuriame antikūno molekulinės formos koncentracija yra žemiau Avogadro skaičiaus. Terapinių medžiagų molekulinį formų farmakologijoje yra priimta sukurti nuo dozės priklausančią kreivę, kurioje farmakologinio atsako lygis priešpastatomas aktyvaus vaisto, pateikiamo subjektui ar testuojamo *in vitro*, koncentracijai. Minimalus vaisto lygis, kuris sukuria bet kokią aptinkamą atsaką, yra žinomas kaip slenkstinė dozė. Yra ypač manoma ir priimtina, kad antikūnų „aktyvuota-potencijuota“ forma turi molekulinio antikūno, kurio koncentracija yra žemiau antikūno molekulinės formos duotame biologiniame modulyje slenkstinės dozės.

Terminas „CB1 receptoriai“ yra įprastas šioje srityje ir gali apimti natūraliai esančius CB1 receptoriai ir variantus bei jų modifikuotas formas. CB1 receptoriaus šaltinis gali būti bet kas, bet tipiška tai yra žinduolis.

Terminas „nutukimas“ apibrėžia svorio diapazoną, kuris yra didesnis už tą, kuris įprastai laikomas sveiku tam tikram ūgiui. Nutukimo diapazonai nustatomi, naudojant svorį ir masę apskaičiuoti skaičių, vadinamą „kūno masės indeksu“ (KMI). Suaugęs žmogus, kurio KMI yra tarp 25 ir 29.9, laikomas turinčiu viršsvorio. Suaugęs žmogus, kurio KMI yra 30 ar daugiau, laikomas nutukusiu. KMI formulė yra tokia:

$$\text{Svoris} - (\text{ūgis coliais})^2 \times 703 = \text{KMI}$$

KMI ne visuomet tiksliai atspindi nutukimo laipsnį. Daugelis studijų rodo, kad vidinių riebalų (vidinio nutukimo) pasiskirstymo laipsnis gali būti labiau susijęs su metabolinėmis rizikomis, nei KMI. Pasirodo, kad vidinių riebalų pasiskirstymo laipsnio išmatavimas yra svarbus ankstyvam paskesnių sveikatos sutrikimų nustatymui net ir tarp normalaus svorio individų (S. D. Hsieh, H. Yoshinaga ir T. Muto, *International Journal of Obesity* (2003) 27, 610–616. Žr. taip pat Price G. M., Uauy R., Breeze E., Bulpitt C. J., Fletcher A.E. (August 2006). *"Weight, shape, and mortality risk in older persons: elevated waist-hip ratio, not high body mass index, is associated with a greater risk of death"* *Am. J. Clin. Nutr.* 84 (2): 449–60). Liemens apimtis ir liemens apimties išvestiniai indeksai, tokie kaip liemens-klubų santykis ir liemens-ūgio santykis yra naudojami kaip tarpiniai vidinio nutukimo matmenys (Sung et. al., *Waist circumference and waist-to-height ratio of Hong*

Kong Chinese children, BMC Public Health 2008, 8:324). Tokiu būdu, antropometrinių parametru, pavyzdžiui, liemens apimties, liemens-klubų santykio ir liemens-ūgio santykio, matavimas yra, tikėtina, nutukimo laipsnio indikatorius.

Terminas „liemens-klubų santykis“ yra santykis tarp liemens ir klubų apimties. Liemens-klubų santykis yra lygus liemens apimčiai, padalintai iš klubų apimties. Liemens-klubų santykis, didesnis nei 0,9 pas moteris ir 1,0 pas vyrus, yra susijęs su padidėjusia širdies kraujagyslių ligų rizika ir yra indikatorius gydyti nutukimą. Idealiu atveju moterų liemens-klubų santykis turėtų būti 0,8 ar mažiau, vyrų – 0,95 ar mažiau.

Terminas „žmogaus liemens-ūgio santykis“ yra nustatomas, žmogaus liemens apimtį padalinant iš žmogaus ūgio. Pas žmones virš 40-ties liemens-ūgio santykis didesnis nei 0,5 yra kritinis; pas žmones, kurių amžius yra tarp 40-ies ir 50-ies, kritinė reikšmė yra tarp 0,5 ir 0,6; ir pas žmones virš 50-ies kritinės reikšmės prasideda nuo 0,6.

Terminas „su nutukimu susiję metaboliniai sutrikimai“ reiškia lėtines ligas, kurias reikia gydyti, siekiant sumažinti padidėjusią riziką sveikatai, susijusią su nutukimu, ir pavyzdiniai sutrikimai yra 2 tipo cukrinis diabetas, širdies kraujagyslių susirgimai ir hipertenzija, hiperlipidemija ir fibrinolitinės anomalijos.

Terminas „Fagerstromo testas“ reiškia standartinį priklausomybės nuo nikotino testą, kuris yra testas, skirtas įvertinti priklausomybės nuo nikotino intensyvumą (žr. Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Fagerström, K. O. The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991; 86:1119-27). Testą sudaro trumpa ataskaita, kuri įvertina priklausomybę nuo nikotino skalėje nuo 1 iki 10, kur 10 yra didžiausias priklausomybės lygis.

Terminas „nuotaikos ir fizinių simptomų skalė“ (NFSS) reiškia skalę, sukurta ankstyvaisiais 1980-aisiais, naudojamą įvertinti atsisakymo nuo cigaretės simptomus ((West R, Hajek P: Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology* 2004, 177(1-2):195-199). Pagrindiniai NFSS elementai apima depresinės nuotaikos, irzlumo, nerimo, susilpnėjusios koncentracijos ir alkio įvertinimą 5 balų skalėje ir potraukio rūkyti stiprumo ir laiko, praleisto rūkant, įvertinimą 6 balų skalėje.

Terminas „hospitalinė nerimo ir depresijos skalė“ (HADS) reiškia subjektyvią skalę, skirtą nerimo ir depresijos ženklų atskleidimui pas stacionarius ir ambulatorinius pacientus (žr. Zigmond, A. S., Snaith, R. P., *The Hospital Anxiety and Depression scale*, *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, T. 67, psl. 361-370).

Šiame išradime pateikta farmacinė kompozicija, skirta jos reikalingam pacientui, turinti aktyvuotos-potencijos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių.

Dar šiame išradime pateikta farmacinė kompozicija, skirta jos reikalingam pacientui, turinti aktyvuotos-potencijos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių ir b) aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-100 baltymą.

Farmacinė kompozicija pagal šį išradimą gali būti skystame arba kietame pavidale. Kiekviena iš farmacinėje kompozicijoje esančių antikūnų aktyvuotų-potencijuotų formų yra paruošta iš antikūno pradinės molekulinės formos homeopatinėje srityje priimtinu būdu. Pradiniai antikūnai gali būti monokloniniai ar polikloniniai antikūnai, paruošti žinomais būdais, pavyzdžiui, kaip aprašyta leidiniuose *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9-33; "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" pagal Laffly E., Sodoyer R., 2005. T. 14, N 1-2, psl. 33-55.

Manoma, kad farmacinės kompozicijos, skirtos gydyti nutukimą ir priklausomybę nuo nikotino, skiriama po 6-8 tabletes per dieną. Pagal kitą variantą, jos skiriama po 2 tabletes 3 kartus per dieną. Dar pagal kitą variantą, jos skiriama po 4 tabletes 2 kartus per dieną. Dar pagal kitą variantą, jos skiriama po 1 tabletę 6 kartus per dieną. Dar pagal kitą variantą, jos skiriama po 2 tabletes 4 kartus per dieną.

Monokloniniai antikūnai gali būti gauti, pavyzdžiui, hibridomų technologijos būdu. Pradinė proceso stadija apima imunizaciją, pagrįstą principais, jau sukurtais, ruošiant polikloninius antiserumus. Kiti darbų etapai apima hibridinių ląstelių, generuojančių identiško specifiškumo antikūnų klonus, gamybą. Jų atskiras izoliavimas atliekamas, naudojamas tuos pačius būdus, kaip ir polikloninių antiserumų gamyboje.

Polikloniniai antikūnai gali būti gauti per aktyvų gyvūnų imunizavimą. Šiam tikslui tinkami gyvūnai, pavyzdžiui, triušiai, gauna keletą atitinkamo antigeno – arba žmogaus kanabinoidinio receptoriaus, arba S-100 baltymo – injekcijų. Gyvūnų imuninė sistema generuoja atitinkamus antikūnus, kurie žinomu būdu yra surenkami iš gyvūnų. Ši procedūra leidžia paruošti monospecifinį turtingą antikūnų serumą.

Pageidaujant, serumas su antikūnais gali būti išgrynintas, naudojant, pavyzdžiui, giminingumo chromatografiją, frakcionavimą druskiniu nusodinimu ar jonų kaitos chromatografiją. Gautasis išgrynintas, praturtintas antikūnais serumas gali būti panaudotas kaip pradinė medžiaga antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos paruošimui. Tinkamiausia gautojo antikūno pradinio tirpalo koncentracija tirpiklyje, geriausiai – vandenyje ar vandens-etilo alkoholio mišinyje, svyruoja nuo 0,5 iki 5,0 mg/ml.

Tinkamiausia antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos ar antikūnų junginio paruošimo procedūra pagal šį išradimą yra antikūnų pirminio matricinio tirpalo, praskiesto atitinkamai 100¹², 100³⁰ ir 100²⁰⁰ kartų, kas yra ekvivalentiška homeopatiniams tirpalams C12, C30 ir C200, trijų vandens-alkoholio tirpalų mišinio panaudojimas. Norint paruošti kietos formos dozę, kietas nešiklis yra apdorojamas pageidaujamu tirpalu, gautu per homeopatinį procesą. Norint paruošti kietos formos dozę iš junginio pagal šį išradimą, nešiklio masė yra yra impregnuojama kiekvienu tirpalu. Abu impregnavimo būdai yra tinkami paruošti pageidaujamą junginio dozinę formą.

Pagal tinkamiausią realizavimo variantą, pradinė medžiaga šio išradimo aktyvuotos-potencijuotos formos paruošimui yra polikloninis iš gyvūnų gautasis antikūnas prieš atitinkamą antigeną, būtent – žmogaus kanabinoidinį receptorių ir (arba) S-100 baltymą.

Kad būtų gauta polikloninių antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuota-potencijuota forma, pageidaujamas antigenas gali būti išvirkštas kaip imunogenas į laboratorinį gyvūną, geriausiai – triušius. Siekiant gauti polikloninius antikūnus prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, galima panaudoti visą žmogaus kanabinoidinio receptoriaus molekulę. Ši žmogaus kanabinoidinio receptoriaus seka (SEQ ID NO: 1) yra manoma esanti tinkamiausias antigenas:

SEQ ID NO: 1 ŽMOGAUS CB1 RECEPTORIUS

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

151		155		160		165
Gly	Ser Val Ile	Phe Val Tyr Ser Phe	Ile Asp Phe His Val	Phe		
166		170		175		180
His	Arg Lys Asp	Ser Arg Asn Val Phe	Leu Phe Lys Leu Gly	Gly		
181		185		190		195
Val	Thr Ala Ser	Phe Thr Ala Ser Val	Gly Ser Leu Phe Leu	Thr		
196		200		205		210
Ala	Ile Asp Arg	Tyr Ile Ser Ile His	Arg Pro Leu Ala Tyr	Lys		
211		215		220		225
Arg	Ile Val Thr	Arg Pro Lys Ala Val	Val Ala Phe Cys Leu	Met		
226		230		235		240
Trp	Thr Ile Ala	Ile Val Ile Ala Val	Leu Pro Leu Leu Gly	Trp		
241		245		250		255
Asn	Cys Glu Lys	Leu Gln Ser Val Cys	Ser Asp Ile Phe Pro	His		
256		260		265		270
Ile	Asp Glu Thr	Tyr Leu Met Phe Trp	Ile Gly Val Thr Ser	Val		
271		275		280		285
Leu	Leu Leu Phe	Ile Val Tyr Ala Tyr	Met Tyr Ile Leu Trp	Lys		
286		290		295		300
Ala	His Ser His	Ala Val Arg Met Ile	Gln Arg Gly Thr Gln	Lys		
301		305		310		315
Ser	Ile Ile Ile	His Thr Ser Glu Asp	Gly Lys Val Gln Val	Thr		
316		320		325		330
Arg	Pro Asp Gln	Ala Arg Met Asp Ile	Arg Leu Ala Lys Thr	Leu		
331		335		340		345
Val	Leu Ile Leu	Val Val Leu Ile Ile	Cys Trp Gly Pro Leu	Leu		
346		350		355		360
Ala	Ile Met Val	Tyr Asp Val Phe Gly	Lys Met Asn Lys Leu	Ile		
361		360		370		375
Lys	Thr Val Phe	Ala Phe Cys Ser Met	Leu Cys Leu Leu Asn	Ser		
376		375		385		390
Thr	Val Asn Pro	Ile Ile Tyr Ala Leu	Arg Ser Lys Asp Leu	Arg		
391		395		400		405
His	Ala Phe Arg	Ser Met Phe Pro Ser	Cys Glu Gly Thr Ala	Gln		
406		410		415		420
Pro	Leu Asp Asn	Ser Met Gly Asp Ser	Asp Cys Leu His Lys	His		
421		425		430		435
Ala	Asn Asn Ala	Ala Ser Val His Arg	Ala Ala Glu Ser Cys	Ile		
436		440		445		450
Lys	Ser Thr Val	Lys Ile Ala Lys Val	Thr Met Ser Val Ser	Thr		
451		455		460		465
Asp	Thr Ser Ala	Glu Ala Leu				
466		470		472		

SEQ ID NO: 2 ŽMOGAUS CB2 RECEPTORIUS

Met	Glu Glu Cys Trp Val Thr Glu Ile Ala Asn Gly Ser Lys Asp
1	5 10 15
Gly	Leu Asp Ser Asn Pro Met Lys Asp Tyr Met Ile Leu Ser Gly
16	20 25 30
Pro	Gln Lys Thr Ala Val Ala Val Leu Cys Thr Leu Leu Gly Leu

31				35					40					45
Leu	Ser	Ala	Leu	Glu	Asn	Val	Ala	Val	Leu	Tyr	Leu	Ile	Leu	Ser
46				50					55					60
Ser	His	Gln	Leu	Arg	Arg	Lys	Pro	Ser	Tyr	Leu	Phe	Ile	Gly	Ser
61				65					70					75
Leu	Ala	Gly	Ala	Asp	Phe	Leu	Ala	Ser	Val	Val	Phe	Ala	Cys	Ser
76				80					85					90
Phe	Val	Asn	Phe	His	Val	Phe	His	Gly	Val	Asp	Ser	Lys	Ala	Val
91				95					100					105
Phe	Leu	Leu	Lys	Ile	Gly	Ser	Val	Thr	Met	Thr	Phe	Thr	Ala	Ser
106				110					115					120
Val	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Thr	Ala	Ile	Asp	Arg	Tyr	Leu	Cys	Leu
121				125					130					135
Arg	Tyr	Pro	Pro	Ser	Tyr	Lys	Ala	Leu	Leu	Thr	Arg	Gly	Arg	Ala
136				140					145					150
Leu	Val	Thr	Leu	Gly	Ile	Met	Trp	Val	Leu	Ser	Ala	Leu	Val	Ser
151				155					160					165
Tyr	Leu	Pro	Leu	Met	Gly	Trp	Thr	Cys	Cys	Pro	Arg	Pro	Cys	Ser
166				170					175					180
Glu	Leu	Phe	Pro	Leu	Ile	Pro	Asn	Asp	Tyr	Leu	Leu	Ser	Trp	Leu
181				185					190					195
Leu	Phe	Ile	Ala	Phe	Leu	Phe	Ser	Gly	Ile	Ile	Tyr	Thr	Tyr	Gly
196				200					205					210
His	Val	Leu	Trp	Lys	Ala	His	Gln	His	Val	Ala	Ser	Leu	Ser	Gly
211				215					220					225
His	Gln	Asp	Arg	Gln	Val	Pro	Gly	Met	Ala	Arg	Met	Arg	Leu	Asp
226				230					235					240
Val	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Ala	Val	Leu	Leu
241				245					250					255
Ile	Cys	Trp	Phe	Pro	Val	Leu	Ala	Leu	Met	Ala	His	Ser	Leu	Ala
256				260					265					270
Thr	Thr	Leu	Ser	Asp	Gln	Val	Lys	Lys	Ala	Phe	Ala	Phe	Cys	Ser
271				275					280					285
Met	Leu	Cys	Leu	Ile	Asn	Ser	Met	Val	Asn	Pro	Val	Ile	Tyr	Ala
286				290					295					300
Leu	Arg	Ser	Gly	Glu	Ile	Arg	Ser	Ser	Ala	His	His	Cys	Leu	Ala
301				305					310					315
His	Trp	Lys	Lys	Cys	Val	Arg	Gly	Leu	Gly	Ser	Glu	Ala	Lys	Glu
316				320					325					330
Glu	Ala	Pro	Arg	Ser	Ser	Val	Thr	Glu	Thr	Glu	Ala	Asp	Gly	Lys
331				335					340					345
Ile	Thr	Pro	Trp	Pro	Asp	Ser	Arg	Asp	Leu	Asp	Leu	Ser	Asp	Cys
346				350					355					360

Geriausiu atveju žmogaus kanabinoidinio receptoriaus polipeptido fragmentas yra naudojamas kaip imunogenas (antigenas) triušių imunizavimui. Siekiant gauti polikloninius antikūnus, kad būtų gautas žmogaus kanabinoidinio receptoriaus polipeptido fragmentas,

galima panaudoti žmogaus kanabinoidinio receptoriaus sintetinį peptidą kaip imunogeną (antigeną). Tinkamos sekos (žmogaus CB1 receptorius) tokiems antigenams yra:

SEQ ID NO: 3

					Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys
					310					315
Ser	Ile	Ile	Ile							
316				319						

SEQ ID NO: 4

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

SEQ ID NO: 5

								Ile	Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys
								309	310					315
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly	Lys	Val	Gln	Val	Thr
316				320					325					330
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met								
331				335		337								

SEQ ID NO: 6

															Lys
															300
Ala	His	Ser	His	Ala	Val	Arg	Met	Ile	Gln	Arg	Gly	Thr	Gln	Lys	
301				305					310					315	
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly	Lys	Val	Gln	Val	Thr	
316				320					325					330	
Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Arg	Met	Asp	Ile	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr		
331				335					340				344		

SEQ ID NO: 7

Met Ser Val Ser Thr
461 465

Asp Thr Ser Ala Glu Ala Leu
466 470 472

SEQ ID NO: 8

				Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys
				79	80					85					90
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile	
91				95					100						105
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn	Pro	Ser							
106				110				114							

SEQ ID NO: 9

															Gln
															420
Pro	Leu	Asp	Asn	Ser	Met	Gly	Asp	Ser	Asp	Cys	Leu	His	Lys	His	
421				425					430						435
Ala	Asn														
436	437														

SEQ ID NO: 10

																Gly	Thr	Gln	Lys
																312			315
Ser	Ile	Ile	Ile	His	Thr	Ser	Glu	Asp	Gly										
316				320					325										

SEQ ID NO: 11

	Met	Thr	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu	Val	Pro	Ala	Asp	Gln	
	62			65					70					75	
Val	Asn	Ile	Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys	
76				80					85					90	
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile	
91				95					100					105	
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn									
106				110		112									

SEQ ID NO: 12

																Val	Val	Ala	Phe	Cys	Leu	Met
																234	235					240
Trp	Thr	Ile	Ala	Ile	Val	Ile																
241				245		247																

SEQ ID NO: 13

					Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Lys
					80					85					90
Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Ile	Gln	Cys	Gly	Glu	Asn	Phe	Met	Asp	Ile	
91				95					100					105	
Glu	Cys	Phe	Met	Val	Leu	Asn	Pro	Ser	Gln	Gln	Leu	Ala	Ile	Ala	
106				110					115					120	
Val	Leu	Ser	Leu	Thr	Leu										
121				125	126										

SEQ ID NO: 14

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

SEQ ID NO: 15

										Gly	Ser	Pro	Phe	Gln	Glu
										55					60
Lys	Met	Thr	Ala	Gly	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu	Val	Pro	Ala	Asp	Gln	
61				65					70					75	
Val	Asn	Ile	Thr	Glu	Phe	Tyr	Asn	Lys	Ser	Leu					
76				80					85	86					

SEQ ID NO: 16

													Ala	Tyr	Lys
													223		225
Arg	Ile	Val	Thr	Arg	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Phe	Cys	Leu	Met	
226				230					235					240	
Trp	Thr	Ile	Ala	Ile	Val	Ile	Ala	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Gly	Trp	
241				245					250					255	
Asn															
256															

Pavyzdinė pradinių polikloninių antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių paruošimo procedūra aprašyta toliau. 7-9 dienos prieš imant kraujo mėginį, triušiams suleidžiamos 1-3 intraveninės pageidaujamo antigeno injekcijos, siekiant padidinti polikloninių antikūnų lygį triušių kraujyje. Po imunizavimo paimami kraujo mėginiai nustatyti antikūnų lygį. Paprastai maksimalus tirpaus antigeno imuninės reakcijos lygis pasiekiamas per 40 – 60 dienų po pirmojo antigeno išvirkštimo. Užbaigus pirmąjį imunizavimo ciklą, triušiams suteikiamas 30 dienų reabilitacijos periodas, po kurio atliekama pakartotinė imunizacija 1-3 intraveninėmis injekcijomis.

Siekiant gauti antiserumą, turintį pageidaujamų antikūnų, iš triušių surenkamas imunizuotas kraujas ir patalpinamas į 50 ml centrifugos vamzdį. Produkto kraujo krešuliai, suformuoti ant vamzdžio sienelių, yra pašalinami medine mentele, ir strypas įstatomas į krešulį vamzdžio centre. Po to kraujas yra patalpinamas vienai nakčiai į šaldytuvą maždaug -40°C temperatūroje. Kitą dieną krešulys nuo mentelės yra pašalinamas, o likęs skystis yra centrifuguojamas 10 minučių 13000 apsisukimų per minutę greičiu. Paviršinis skystis yra tikslinis antiserumas. Gautasis antiserumas paprastai yra geltonos spalvos. Į antiserumą pridedama 20% NaN₃ (pagal svorio koncentraciją) iki galutinės 0,02% koncentracijos ir saugoma prieš panaudojimą sušaldytoje būklėje -20°C temperatūroje, arba be NaN₃ – -70°C temperatūroje. Siekiant atskirti tikslinius antikūnus prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių nuo serumo, tinkama ši kietosios fazės absorbcijos seka:

10 ml triušių antiserumo du kartus praskiedžiama 0,15 M NaCl, po to pridedama 6,26 g Na₂SO₄, sumaišoma ir inkubuojama 12-16 valandų 4°C temperatūroje. Nuosėdos pašalinamos centrifugavimu, praskiedžiamos 10 ml fosfato buferio ir dializuojamos prieš tą

patį buferį vieną naktį kambario temperatūroje. Pašalinus nuosėdas, tirpalas paduodamas į DEAE celiuliozės kolonėlę, subalansuotą fosfato buferiu. Antikūno frakcija aptinkama, išmatuojant eliuato optinį tankį 280 nm.

Izoliuoti neapdoroti antikūnai yra išgryninami, naudojant giminingumo chromatografijos būdą, prijungiant gautuosius antikūnus prie kanabinoidinio receptoriaus, patalpinto ant netirpios chromatografijos terpės matricos su paskesniu išplovimu koncentruotais vandens druskų tirpalais.

Gautasis buferio tirpalas yra naudojamas kaip pradinis tirpalas homeopatiniam praskiedimo procese, ruošiant antikūnų aktyvuotą-potencijuotą formą. Optimali išvalytų nuo antigenų triušių polikloninių antikūnų prieš kanabinoidinį receptorių pradinio matricos tirpalo koncentracija yra 0,5-5,0 mg/ml, tinkamiausia – 2,0-3,0 mg/ml.

Specifinis smegenų S-100 baltymas, išreikštas neuronais ir glijos ląstelėmis (astrocitais ir oligodendrocitais), tiesiogiai ar per tarpusavio sąveikas su kitais baltymais, sužadina CNS keletą funkcijų, skirtų palaikyti normalų smegenų funkcionavimą, įskaitant mokymosi ir atminties procesus, neuronų augimą ir gyvybingumą, metabolinių procesų reguliavimą neuronų audiniuose ir kt. Siekiant gauti polikloninių antikūnų prieš specifinį smegenų S-100 baltymą, yra naudojamas specifinis smegenų S-100 baltymas, kurio fizikinės ir cheminės savybės aprašytos M. V. Starostin, S. M. Sviridov straipsnyje „Neurospecific Protein S-100, *Progress of Modern Biology*“, 1977, T. 5, psl. 170-178, paskelbtame M. B. Shtark knygoje „*Brain-Specific Protein Antigens and Functions of Neuron*“, "Medicine", 1985; psl. 12-14. Specifinis smegenų baltymas S-100 yra gaunamas iš buliaus smegenų audinio sekančiu būdu:

- buliaus smegenų audinį, užšaldytą skystame azote, paverčia milteliais, naudojant specialų malūnėlį;
- ekstrahuoja baltymus santykiu 1;3 (masė/tūris), naudojant ekstrahuojantį buferį su homogenizavimu;
- homogenatas pašildo 10 min. 60°C temperatūroje ir tuomet atšaldo ledo vonioje iki 4°C;
- pašalina termolabilius baltymus centrifuguojant;
- amonio sulfatą frakcionavimą atlieka stadijomis su paskesniu nusodintų baltymų išėmimu;
- frakciją, turinčią S-100 baltymo, nusodina, naudojant 100% prisotintą amonio sulfatą, esant pH iki 4,0; reikalingą frakciją surenka centrifuguojant;

- nuosėdas ištirpina minimaliame buferio tūryje, turinčio EDTA (etilendiamintetraacto rūgšties) ir merkaptetoetanolio, nuosėdas dializuoja dejonizuotu vandeniu ir liofilizuoja;
- po rūgštinių baltymų frakcionavimo seka chromatografija jonų kaitos terpėje – DEAE celiuliozėje DE-52 ir po to DEAE sefadekse A-50;
- surinktos ir dializuotos frakcijos, kurios turi S-100 baltymo, yra padalijamos pagal molekulinį svorį gelchromatografijos būdu per sefadeksą G-100;
- išgrynintas S-100 baltymas yra dializuojamas ir liofilizuojamas.

Išgryninto specifinio smegenų baltymo S-100 molekulinis svoris yra 21000 D.

Dėl didelių asparagino ir glutamino rūgščių koncentracijų, specifinis smegenų baltymas S-100 yra labai rūgštinis ir užima išimtinai anodo padėtį polikrilamido gelio, kuris palengvina jo identifikavimą, elektroendoosmozės nepertraukiamoje buferio sistemoje metu.

Polikloniniai antikūnai prieš S-100 baltymą taip pat gali būti gauti pagal metodologiją, panašią į metodologiją, skirtą gauti kanabinoidinių receptorių antikūnus, naudojant adjuvantą. Visa S-100 baltymo molekulė gali būti panaudota kaip imunogenas (antigenas) triušių imunizavimui:

SEQ ID NO: 17 - galvijų S100B

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16				20					25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31				35					40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46				50					55					60
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61				65					70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Ile	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76				80					85					90
His	Glu													
91	92													

SEQ ID NO: 18 - žmogaus S100B

Met	Ser	Glu	Leu	Glu	Lys	Ala	Met	Val	Ala	Leu	Ile	Asp	Val	Phe
1				5					10					15
His	Gln	Tyr	Ser	Gly	Arg	Glu	Gly	Asp	Lys	His	Lys	Leu	Lys	Lys
16				20					25					30
Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn	Asn	Glu	Leu	Ser	His	Phe	Leu
31				35					40					45
Glu	Glu	Ile	Lys	Glu	Gln	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Val	Met	Glu	Thr
46				50					55					60

Leu	Asp	Asn	Asp	Gly	Asp	Gly	Glu	Cys	Asp	Phe	Gln	Glu	Phe	Met
61				65					70					75
Ala	Phe	Val	Ala	Met	Val	Thr	Thr	Ala	Cys	His	Glu	Phe	Phe	Glu
76				80					85					90
His	Glu													
91	92													

SEQ ID NO: 19 - žmogaus S100A1

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Val	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

SEQ ID NO: 20 - galvijų S100A1

Met	Gly	Ser	Glu	Leu	Glu	Thr	Ala	Met	Glu	Thr	Leu	Ile	Asn	Val
1				5					10					15
Phe	His	Ala	His	Ser	Gly	Lys	Glu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Lys	Leu	Ser
16				20					25					30
Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Gly	Phe
31				35					40					45
Leu	Asp	Ala	Gln	Lys	Asp	Ala	Asp	Ala	Val	Asp	Lys	Val	Met	Lys
46				50					55					60
Glu	Leu	Asp	Glu	Asn	Gly	Asp	Gly	Glu	Val	Asp	Phe	Gln	Glu	Tyr
61				65					70					75
Val	Val	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Ala	Cys	Asn	Asn	Phe	Phe
76				80					85					90
Trp	Glu	Asn	Ser											
91			94											

Kad būtų gautas antiserumas, paruošiamas specifinis smegenų S-100 baltymas ar S-100 baltymų (antigenų) mišinys komplekse su metiliuotu jaučio serumo albuminu kaip nešančiuoju agentu su pilnu Freund'o adjuvantu ir pridedamas į išskirtą S-100 baltymą, kurio 1-2 ml yra įšvirkščiami laboratoriniam gyvūnui – triušiu po oda nugaros srityje. 8-tą ir 15-tą dieną atliekama pakartotinė imunizacija. 26-tą ir 28-tą dieną paimamas kraujo mėginys (pavyzdžiui, iš venos ausyje).

Gautojo antiserumo titras yra 1:500 - 1:1000, jis sudaro vieną precipitino juostą su nervinio audinio ekstraktu, bet nereaguoja su heterologinių kūnų ekstraktais, ir sudaro vieną

precipitino viršūnę tiek su grynu S-100 baltymu, tiek su nervinio audinio ekstraktu, parodydamas, kad gautasis antiserumas yra monospecifinis.

Šio išradimo antikūnų aktyvuota-potencijuota forma gali būti paruošta iš pradinio tirpalo homeopatinio patencijavimu, geriausiai – naudojant kiekvieno ankstesnio tirpalo (pradedant pirminiu tirpalu) 1 dalies proporcinio koncentracijos mažinimo vienas po kito einančiu praskiedimu neutralaus tirpiklio 9 dalyse (dešimtainiam praskiedimui) ar 99 dalyse (100-kartiniam praskiedimui), ar 999 dalyse (tūkstantiniam praskiedimui) būdą, pradedant nuo antikūno pradinio tirpalo koncentracijos tirpiklyje, geriausiai – vandenyje ar vandens-etilo alkoholio mišinyje, diapazone nuo 0,5 iki 5,0 mg/ml, derinyje su išoriniu veikimu. Geriausiu atveju išorinis poveikis yra kiekvieno tirpalo daugkartinis vertikalus purtymas (dinamizacija). Geriausiu atveju naudojami atskiri konteineriai kiekvienam paskesniajam praskiedimui iki pat pageidaujamo potencijos lygio ar praskiedimo faktoriaus gavimo. Šis būdas plačiai taikomas homeopatijos srityje, žr. pvz., V. Schwabe *"Homeopathic medicines"*, M., 1967, psl. 14-29.

Pavyzdžiui, norint paruošti 12 100-kartinių praskiedimų (žymimų C12), viena antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių pradinio matricinio tirpalo, kurio koncentracija 3,0 mg/ml, dalis praskiedžiama neutralaus vandens ar vandens-alkoholio tirpiklio (geriausiai – 15% etilo alkoholio) 99 dalyse ir po to daug kartų (10 kartų ir daugiau) vertikaliai sukratoma, gaunant 1-ąjį 100-kartinį praskiedimą (žymimą kaip C1). 2-asis 100-kartinis tirpalas (C2) gaunamas iš 1-ojo 100-kartinio praskiedimo C1. Ši procedūra pakartojama 11 kartų, gaunant 12-ąjį 100-kartinį praskiedimą C12. Tuo būdu, 12-asis 100-kartinis praskiedimas C12 reiškia tirpalą, gautą atlikus pradinio antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių matricinio tirpalo, kurio koncentracija 3,0 mg/ml, vienos dalies 12 nuoseklių praskiedimų 99 neutralaus skiediklio dalyse skirtinguose konteineriuose, kuris yra ekvivalentiškas 100-kartiniam homeopatiniam praskiedimui C12. Panašios procedūros su atitinkamu praskiedimo faktoriumi atliekamos gauti C30 ir C200 praskiedimus. Tarpiniai tirpalai gali būti testuojami pagal pageidaujamą biologinį modelį, siekiant patikrinti jų aktyvumą. Geriausios šio išradimo antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos yra kiekvienos aktyvuotos-potencijuotos formos tirpalų C12, C30 ir C200 mišinys. Naudojant aktyvios medžiagos įvairių homeopatinų tirpalų (pirmiausia – 100-kartinių) mišinį kaip biologiškai aktyvaus skysčio komponentą, kiekvienas kompozicijos (pvz., C12, C30, C200) komponentas yra paruošiamas atskirai pagal aukščiau aprašytą procedūrą, kol gaunamas priešpaskutinis praskiedimas (pvz., C11, C19 ir C199 atitinkamai), ir tuomet kiekvieno

komponento viena dalis pridedama į konteinerį pagal mišinio kompoziciją ir sumaišoma su reikalingu tirpiklio kiekiu (pvz., 97 dalimis 100-kartiniam praskiedimui).

Galima naudoti aktyvią medžiagą kaip įvairių homeopatinių praskiedimų, pvz., dešimtainių ir (ar) 100-kartinių (D20, C30, C100 ar C12, C30, C50 ir t.t.), mišinį, kurio efektyvumas yra nustatytas eksperimentiškai, testuojant tirpalą pagal tinkamą biologinį modelį, pavyzdžiui, pagal modelius, aprašytus šio išradimo pavyzdžiuose.

Koncentracijos ar potencijavimo mažinimo metu vertikalus purtymas gali būti pakeistas išoriniu poveikiu ultragarsu, elektromagnetiniais laukais ar kitomis panašiomis išorinio poveikio procedūromis, priimtinomis homeopatijos srityje.

Geriausiu atveju išradimo farmacinė kompozicija gali būti skysčio ar kietos dozės pavidalo. Kuomet farmacinė kompozicija susideda iš dviejų antikūnų, farmacinė kompozicija skystame pavidale turi dviejų antikūnų mišinį, geriausiu atveju – antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinių receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūnų prieš S-100 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos mišinį santykiu 1:1. Tinkamiausias skystas nešiklis yra vanduo arba vandens-etilo alkoholio mišinys.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos kietos dozės forma gali būti paruošta, impregnuojant kietą, farmaciškai priimtina nešiklį aktyvių komponentų vandens ar vandens-alkoholio tirpalų aktyvuotų-potencijuotų formų mišiniu. Kuomet farmacinė kompozicija susideda iš dviejų antikūnų, aktyvūs komponentai yra sumaišomi, pirmiausia, santykiu 1:1 ir naudojami skystame pavidale. Alternatyviai, nešiklis gali būti impregnuotas nuosekliai kiekvienu reikalingu tirpalu. Tinkami abu impregnavimo būdai.

Geriausiu atveju, farmacinė kompozicija kietos dozės pavidalu paruošiama iš farmaciškai priimtino nešiklio, kuris prieš tai buvo prisotintas antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos vandens ar vandens-alkoholio tirpalais, granulių. Kieta dozė gali būti bet kokios farmacijos srityje žinomos formos, įskaitant tabletę, kapsulę, pastilę ir kt. Kaip neaktyvius ingredientus galima naudoti gliukozę, sacharozę, maltozę, krakmolą, izomaltozę, izomaltą ir daugelį kitų mono-, oligo- ir polisacharidų, naudojamų vaistų gamybai, o taip pat aukščiau paminėtų neaktyvių farmacinių ingredientų mišinius su kitais farmaciškai priimtinais ekscipientais, pavyzdžiui, izomaltu, krospovidonu, natrio ciklomu, natrio sacharinu, bevandene citrinos rūgštimi ir t.t., įskaitant lubrikantus, dezintegrantus, rišiklius ir dažiklius. Tinkamiausi nešikliai yra laktozė ir izomaltas. Farmacinė vaisto dozė dar gali turėti standartinių farmacinių ekscipientų, pavyzdžiui, mikrokristalinės celiuliozės ir magnio stearato.

Kietos formos dozės paruošimo pavyzdys pateiktas žemiau. Norint paruošti kietą peroralinę dozę, 100-300 µm laktozės granulės impregnuojamos antikūnų prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių ir (ar) antikūnų prieš S-100 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos vandens ar vandens-alkoholio tirpalais santykiu 1 kg antikūno tirpalo prie 5 ar 10 kg laktozės (1:5 ar 1:10). Impregnuojant, laktozės granulės yra prisotinamos drėgme pseudoverdančiajame sluoksnyje atitinkamame įrenginyje (pvz, Hüttlin GmbH gamybos „Hüttlin PilotLab“) ir vėliau išdžiovinamos pašildyto oro srautu žemesnėje nei 40°C temperatūroje. Tam tikras išdžiovinutų granulių kiekis (nuo 10 iki 34 svorio dalių), prisotintų antikūnų aktyvuota-potencijuota forma, patalpinamas į maišytuvą ir maišomas su 25-45 svorio dalimis neprisotintos grynios laktozės (naudojamos, siekiant sumažinti kaštus ir supaprastinti bei pagreitinti technologinį procesą, nesumažinant impregnavimo efektyvumo) kartu su 0,1-1 svorio dalių magnio stearato ir 3-10 svorio dalių mikrokristalinės celiuliozės. Gautopji tablečių masė yra tolygiai išmaišoma ir tabletuojama sausu presavimu (pvz., Korsch-XL 400 tablečių presu), suformuojant nuo 150 iki 500 mg, geriausiu atveju – 300 mg, apvalių tablečių. Po tabletavimo gaunama 300 mg tablečių, kurios yra prisotintos antikūnų aktyvuotos-potencijuotos formos junginio vandens-alkoholio tirpalu (3,0-6,0 mg į tabletę). Kiekvienas junginio komponentas, panaudotas nešiklio impregnavimui, yra 100-kartinių homeopatinių praskiedimų, geriausiai – C12, C30 ir C200, mišinio pavidalo.

Nors išradimas nėra apribotas jokia konkrečia teorija, manoma, kad čia aprašytųjų antikūnų aktyvuota-potencijuota forma neturi antikūno molekulinės formos, kurios kiekio pakaktų pademonstruoti biologinį aktyvumą, priskirtiną tokia molekulinei formai. Šio išradimo farmacinės kompozicijos biologinis aktyvumas ir šio išradimo kombinuota farmacinė kompozicija yra plačiai apibūdinti pridėtoje apibrėžtyje.

Farmacinė kompozicija, turinti antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotą-potencijuotą formą, gali būti panaudota, paskiriant jos pacientams, kenčiantiems nuo nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų.

Kaip parodyta pridėtuose pavyzdžiuose, šio išradimo antikūno aktyvuotos-potencijuotos formas paskyrimas pasireiškia kūno masės sumažinimu, kūno masės augimo sumažinimu, bendro nutukimo sumažinimu ir tuo, kad palengvina perėjimą prie mažesnių maisto kiekių suvartojimo.

Pagal vieną realizavimo variantą, šiame išradime pateiktas nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymo būdas, paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, geriausiai – kanabinoidinį receptorių 1, aktyvuotos-potencijuotos formos.

Pagal kitą realizavimo variantą, šiame išradime pateiktas lengvesnio perėjimo prie mažesnių suvartojamo maisto kiekių būdas, taikytinas subjektui, kuris, tikėtina, gaus iš to naudos, paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių, geriausiai – kanabinoidinį receptorių 1, aktyvuotos-potencijuotos formos.

Išradimo realizavimo variante pateikti antropometrinių duomenų, pvz., liemens apimties, liemens ir klubų santykio bei liemens ir ūgio santykio keitimo būdai. Pagal vieną realizavimo variantą, išradime pateikti subjekto liemens apimties sumažinimo būdai, kuriame būdas apima paskyrimą subjektui, kuriam to reikia, tokį farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos, kiekį, kuris būtų efektyvus sumažinti subjekto liemens apimtį. Pagal vieną realizavimo variantą, žmogaus kanabinoidinis receptorių yra žmogaus kanabinoidinis receptorių 1. Pagal vieną realizavimo variantą, subjekto liemens apimtis yra sumažinta mažiausiai 1%. Pagal kitus realizavimo variantus, subjekto liemens apimtis yra sumažinta mažiausiai 1,5%, 2%, 2,5%, 3% ar 3,5%, palyginus su subjekto liemens apimtimi prieš paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos. Pagal vieną realizavimo variantą, subjekto liemens apimtis yra sumažinta mažiausiai 1 cm. Pagal kitus realizavimo variantus, subjekto liemens apimtis yra sumažinta mažiausiai 2 cm, 3 cm ar 4 cm, palyginus su subjekto liemens apimtimi prieš paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos.

Pagal kitą realizavimo variantą, išradime pateikti subjekto kūno masės sumažinimo būdai, kuriame būdas apima paskyrimą subjektui, kuriam to reikia, tokį farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos, kiekį, kuris būtų efektyvus sumažinti subjekto kūno masę. Pagal vieną realizavimo variantą, žmogaus kanabinoidinis receptorių yra žmogaus kanabinoidinis receptorių 1. Pagal vieną realizavimo variantą, subjekto kūno masė yra sumažinta mažiausiai 15%. Pagal kitus realizavimo variantus, subjekto kūno masė yra sumažinta mažiausiai 5%, 10% ar 15%, palyginus su subjekto kūno mase prieš paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos.

Pagal kitą realizavimo variantą, išradime pateikti subjekto kūno masės augimo sumažinimo būdai, kuriame būdas apima paskyrimą subjektui, kuriam to reikia, tokį farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos, kiekį, kuris būtų efektyvus sumažinti subjekto kūno masės

augimą. Pagal vieną realizavimo variantą, žmogaus kanabinoidinis receptorių yra žmogaus kanabinoidinis receptorių 1. Pagal vieną realizavimo variantą, subjekto kūno masės augimas yra sumažintas mažiausiai 60%. Pagal kitus realizavimo variantus, subjekto kūno masės augimas yra sumažintas mažiausiai 10%, 25%, 30%, 50% ar 60%, palyginus su subjekto kūno masės augimu prieš paskiriant farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos.

Farmacinė kompozicija, turinti antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūno prieš S-110 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos, gali būti panaudota, paskiriant jos pacientams, turintiems priklausomybę nuo psichoaktyvių medžiagų, konkrečiai – priklausomybę nuo nikotino.

Pareiškėjas netikėtai atskleidė, kad antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūno prieš S-110 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos junginys yra naudingas, gydant nuo priklausomybės nuo medžiagų.

Pagal vieną realizavimo variantą, antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūno prieš S-110 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos junginys yra naudingas, gydant nuo priklausomybės nuo nikotino.

Farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių 1 aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūno prieš S-110 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos, paskyrimas gydymui pacientų, turinčių priklausomybę nuo nikotino, pagerina gyvenimo kokybės parametrus, vertinant pagal tokius kriterijus kaip depresija ir nerimas.

Eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad farmacinės kompozicijos, turinčios antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių 1 aktyvuotos-potencijuotos formos ir antikūno prieš S-110 baltymą aktyvuotos-potencijuotos formos, paskyrimas gydymui pacientų, turinčių priklausomybę nuo nikotino, pagerina gebėjimą mesti rūkį lengviau ir neskausmingai, sprendžiant pagal MPSS testo analizės duomenis.

Eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad junginio paskyrimas pacientams su nedidele priklausomybe nuo nikotino (> 4 , matuojant pagal Fagerstromo testą, skirtą įvertinti priklausomybę nuo nikotino), per 4 savaites sumažino rūkančiųjų skaičių mažiausiai 23%, per 8 savaites – mažiausiai 36% ir per 12 savaičių – mažiausiai 41%. Taip pat eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad junginio paskyrimas pacientams su nedidele priklausomybe nuo nikotino statistiškai sumažino pradinį Fagerstromo testo rodiklį mažiausiai $1,34 \pm 0,14$.

Eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad junginio paskyrimas pacientams su didele priklausomybe nuo nikotino (≥ 7 , matuojant pagal Fagerstromo testą, skirtą įvertinti priklausomybę nuo nikotino), per 4 savaites sumažino rūkančiųjų skaičių mažiausiai 11%, per 8 savaites – mažiausiai 22% ir per 12 savaičių – mažiausiai 30%. Taip pat eksperimentiškai buvo pademonstruota, kad junginio paskyrimas pacientams su didele priklausomybe nuo nikotino statistiškai sumažino pradinį Fagerstromo testo rodiklį mažiausiai $4,42 \pm 0,30$.

Pagal vieną realizavimo variantą, taip pat buvo apsvarstytas dviejų nepriklausomai paruoštų dozinių formų atskiras paskyrimas, kiekviena turėjo vieną iš junginio antikūnų aktyvuotų-potencijuotų formų.

Toliau išradimas iliustruojamas su nuoroda į pridėtus, bet jo neapribojančius pavyzdžius.

PAVYZDŽIAI

1 PAVYZDYS

Triušių polikloninių antikūnų prieš žmogaus 1 tipo kanabinoidinį receptorių ultra-mažų dozių (ULD anti-CB1), išgrynintų per antigeną, gautų pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskeidimų C12, C30 ir C200 mišinys), poveikis 1 tipo kanabinoidinio receptoriaus funkcionavimui buvo pratestuotas *in vitro* 2 režimais: agonistiniame režime ir antagonistiniame režime.

Agonistinis režimas:

Prieš išpilstant į plokštelės duobutes (96 duobučių plokštelė, duobelės tūris 250 μ l), ląstelės buvo suspenduotos HBSS buferyje (Invitrogen), kuris turėjo 20 mM HEPES (pH=7.4). Ląstelės buvo preinkubuotos 10 minučių kambario temperatūroje su 20 μ l ULD anti-CB1 preparato. Po preinkubacijos buvo pridėta adenilato ciklazės aktyvatoriaus NKH477. Ląstelės buvo inkubuotos 10 minučių 37°C temperatūroje ir suardytos. Į duobutes buvo pripilta fluorescencinio akceptoriaus (cAMF, pažymėto D2) ir fluorescencinio donoro (cAMF antikūnai, pažymėti europino kriptatu).

Bazinis testas buvo atliktas, ląstelių suspensiją preinkubuojant, esant HBSS buferio (20 μ l) vietoje ULD anti-CB1. Stimuliuojantis testas buvo atliktas, ląstelių suspensiją preinkubuojant, esant kontrolinio CP 55940 agonisto (20 μ l) vietoje ULD anti-CB1.

Funkcinis aktyvumas (cAMF koncentracija) buvo įvertintas homogeninės fluorescencijos būdu su laiko rezoliucija (HTRF). Fluorescencinis intensyvumas baziniame

teste buvo priimtas kaip pagrindas, ir jo reikšmė buvo atimta iš fluorescencinių intensyvumų eksperimentiniuose duomenyse (ULD anti-CB1) ir teste (CP 55940).

Išmatuotasis specifinis ląstelės atsakas į ULD anti-CB1 pridėjimą buvo apskaičiuotas pagal formulę: fluorescencinis intensyvumas eksperimente (ULD anti-CB1) – fluorescencinis intensyvumas baziniame teste.

Išmatuotasis specifinis ląstelės atsakas į kontrolinį agonistą (CP 55940) buvo apskaičiuotas pagal formulę: fluorescencinis intensyvumas kontroliniame teste (CP 55940) – fluorescencinis intensyvumas baziniame teste.

Rezultatai buvo išreikšti, įvertinus procentais ląstelės specifinį atsaką į kontrolinio agonisto (CP 55940) pridėjimą stimuliuojančiame kontroliniame teste:

Kontrolinio agonisto atsako procentinis dydis = ((išmatuotasis specifinis atsakas / specifinis atsakas į kontrolinio agonisto pridėjimą kontroliniame teste) x 100%).

Antagonistinis režimas:

Prieš išpilstant į plokštelės duobutes (96 duobučių plokštelė, duobelės tūris 250 µl), ląstelės buvo suspenduotos HBSS buferyje (Invitrogen), kuris turėjo 20 mM HEPES (pH=7.4). Ląstelės buvo preinkubuotos 5 minutes kambario temperatūroje kartu su 20 µl ULD anti-CB1. Pripylus į duobutės kontrolinio agonisto CP 55940, ląstelės buvo inkubuotos 10 minučių kambario temperatūroje. Į duobutes buvo pridėta adenilato ciklazės aktyvatoriaus NKH477. Ląstelės buvo inkubuotos 10 minučių 37°C temperatūroje ir suardytos. Į duobutes buvo pridėta fluorescenciniops akceptorius (cAMF, pažymėto D2) ir fluorescencinio donoro (cAMF antikūnai, pažymėti europino kriptatu).

Bazinis testas buvo atliktas, ląstelių suspensiją preinkubuojant, esant kontrolinio antagonisto AM 281 (20 µl) vietoje ULD anti-CB1. Kontrolinio agonisto CP 55940 nebuvo pridėta į duobutes baziniame teste. Stimuliuojantis testas buvo atliktas, ląstelių suspensiją preinkubuojant, esant HBSS buferio, kuris turėjo 20 mM HEPES (pH=7.4), ir kontrolinio agonisto CP 55940 (20 µl).

Funkcinis aktyvumas (cAMF koncentracija) buvo įvertintas homogeninės fluorescencijos būdu su laiko rezoliucija (HTRF). Fluorescencinis intensyvumas baziniame teste buvo priimtas kaip pagrindas, ir jo reikšmė buvo atimta iš fluorescencinių intensyvumų eksperimente (ULD anti-CB1) ir teste (CP 55940).

Išmatuotasis specifinis ląstelės atsakas į ULD anti-CB1 pridėjimą buvo apskaičiuotas pagal formulę: fluorescencinis intensyvumas eksperimente (ULD anti-CB1) – fluorescencinis intensyvumas baziniame teste.

Išmatuotasis specifinis ląstelės atsakas į kontrolinio agonisto (CP 55940) pridėjimą buvo apskaičiuotas pagal formulę: fluorescencinis intensyvumas kontroliniame teste (CP 55940) – fluorescencinis intensyvumas baziniame teste.

Rezultatai buvo išreikšti, įvertinus procentais ląstelės specifinio atsako inhibiciją į kontrolinio agonisto (CP 55940) įvedimą stimuliuojančiame kontroliniame teste:

Kontrolinio agonisto atsako inhibicijos procentinis dydis = $100\% - ((\text{išmatuotasis specifinis atsakas} / \text{specifinis atsakas į kontrolinio agonisto įvedimą kontroliniame teste}) \times 100\%)$.

Tyrimo metu buvo atskleista (žr. 1 lentelę), kad ULD anti-CB1 keičia 1 tipo kanabinoidinio receptoriaus funkcinį aktyvumą, išmatavus intraląsteline cAMP koncentraciją.

Bandomoji medžiaga (ultra-mažos antikūnų prieš 1 tipo kanabinoidinį receptorių dozės (homeopatinių tirpalų C12, C30 ir C200 mišinys)) atskleidė 1 tipo kanabinoidinio receptoriaus agonisto aktyvumą. Agonisto poveikio dydis yra 21%, lyginant su standartinio CP 55940 agonisto poveikiu (standartinio agonisto poveikis prilygintas 100%).

1 lentelė

Recepto- rius	Bando- moji medžia- ga	ULD anti- CB1 kiekis duobutėje (tūrio %) (bendras duobutės tūris 200 mikrolitru)	Agonistinis režimas		Antagonistinis režimas		Paiškinimai
			Atsakas į ULD anti- CB1 (%)	Standar- tinis agonis- tas	Antago- nisto slopini- mas (%)	Standarti- nis anta- gonistas	
CB1 recepto- rius	ULD anti- CB1	10%	21%	CP 55940	0	AM 281	ULD anti- CB1 turi agonisto poveikį, kurio dydis yra 21%, lyginant su standartinio agonisto po- veikiu

Bandomoji medžiaga buvo ultra-mažų dozių triušių polikloninių antikūnų prieš 1 tipo žmogaus kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1), išgryninto per antigeną, gautų pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys), vandens tirpalo pavidalo.

40 C57B1 rūšies pelių patinėlių buvo panaudoti tyrime (svoris tyrimo pradžioje 13,5-15,5 g). 10 pelių gavo įprasto standartinio maisto (standartinė dieta); 30 pelių gavo standartinio maisto su turinčių daug kalorijų priedais (kaloringa dieta), ir, tuo pačiu, arba distiliuoto vandens (kontrolinė grupė, 0,4 ml/pelei), arba sibutramino (10 mg Meridia kapsulės, *Abbott GmbH*, Vokietija), arba ULD anti-CB1 (0,4 ml/pelei). Visi preparatai buvo duodami intragastriniu būdu kartą per dieną 5 mėnesius. Pelių maisto suvartojimas buvo matuojamas prieš paduodant tiriamąsias medžiagas. Pelių maisto suvartojimas taip pat buvo matuojamas kiekvienos savaitės pabaigoje. Maisto suvartojimas buvo vertinamas kaip kiekio gramais vidurkis, kurį pelė suvalgė per 1 ar 2 tyrimo mėnesius, ir kaip maisto kiekio vidurkis, tenkantis 10 g pelės kūno masės.

Per visą stebėjimo laikotarpį pelė, kuriai buvo duodama mažai kaloringo maisto, suvartojo vidutiniškai 15% mažiau maisto nei pelė, kuriai buvo duodama daug kalorijų turinčio maisto (2 lentelė). Tiek sibutraminas, tiek ULD anti-CB1 sumažino maisto suvartojimą. Sibutramino poveikis buvo šiek tiek aukštesnis: maisto suvartojimas sumažėjo per savaitę 19,3% ($p < 0,05$), tuo tarpu ULD anti-CB1 sumažino maisto suvartojimą 9,3%, lyginant su kontroline grupe ($p > 0,05$). 2 lentelė rodo tyrimo rezultatus, konkrečiai – ULD anti-CB1 ir sibutramino poveikį C57B1 pelių maisto suvartojimui (vidutinės reikšmės po 5 tyrimo mėnesių), $M \pm m$.

2 lentelė

Preparatas	Maisto suvartojimas per dieną (g/pelei)	Maisto suvartojimas per dieną (g/ 10 g kūno masės)
Standartinė maistas	$2,95 \pm 1,42$	$1,35 \pm 0,05$
Aukšto kaloringumo maistas + distiliuotas vanduo	$3,4 \pm 1,64\#$	$1,54 \pm 0,05\#$
Aukšto kaloringumo maistas + sibutraminas	$2,75 \pm 1,36^{**}$	$1,28 \pm 0,05^{**}$
Aukšto kaloringumo maistas + ULD anti-CB1	$3,10 \pm 2,02$	$1,44 \pm 0,08$

****** - skirtumai, lyginant su kontroliniu maistu, yra statistiškai ryškūs, jei $p < 0,01$;

- skirtumai, lyginant su standartiniu maistu, yra statistiškai ryškūs, jei $p < 0,05$.

Dvidešimtąją eksperimento savaitę pelės, kurioms buvo duodama daug riebalų turinčio maisto, kurios gaudavo ULD anti-CB1, suvartojo daugiau maisto, lyginant su pirmąją eksperimento savaitę, kas parodyta fig. 1. Fig. 1 rodo ULD anti-CB1 ir sibutramino poveikį C57B1 pelių kūno masės augimui ir maisto suvartojimui, tenkančiam 10-iai g svorio, po paskutinės 20-osios eksperimento savaitės.

Kūno masės augimo sumažėjimas 51,2% buvo stebimas pelėms, kurios gavo ULD anti-CB1, lyginant su kontroline grupe. Sibutraminas paskutinę dvidešimtąją eksperimento savaitę sumažino kūno masę 51,5%, lyginant su kontroline grupe.

3 PAVYZDYS

Bandomoji medžiaga buvo triušių polikloninių antikūnų prieš 1 tipo žmogaus kanabinoidinį receptorių (ULS anti-CB1), išgrynintų per antigeną, gautų pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys), ultra-mažų dozių vandens tirpalo pavidalo.

33 C57B1 rūšies pelių patinėliai buvo panaudoti tyrime (svoris tyrimo pradžioje $13,09 \pm 0,738$ g). Pelės gavo modifikuoto maisto, turinčio daug (45%) riebalų ir, tuo pačiu, arba distiliuoto vandens (kontrolinė grupė, 0,2 ml/pelei), arba sibutramino (10 mg/kg), arba ULD anti-CB1 (0,2 ml/pelei). Visi ULD anti-CB1 preparatai buvo duodami intragastriniu būdu kartą per dieną 2 mėnesius. Pelių svoris buvo išmatuotas Philips Cucina HR 239016 (Vengrija) elektroninėmis svarstyklėmis prieš pradedant duoti joms preparato ir taip pat kiekvieną savaitę, pradėjus duoti preparato. Pelių kūno masės augimas buvo įvertintas procentiškai nuo pradinio svorio.

Praėjus 6 savaitėms nuo maitinimo pradžios, ULD anti-CB1 sumažino pelių, kurioms buvo duodama daug riebalų turinčio maisto, kūno masės augimą. 3 lentelė vaizduoja C57B16 pelių, kurios gaudavo daug riebalų turinčio maisto ir ULD anti-CB1 (0,2 ml/pelei) ar sibutramino (10 mg/kg) ($M \pm m$), vidutinį savaitės svorį (gramais).

3 lentelė

Grupė	Kūno masė (gramais), tyrimo savaitės								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Distiliuotas vanduo	12,18 $\pm 0,501$	15,27 $\pm 0,982$	15,27 $\pm 0,488$	16,00 $\pm 0,972$	18,18 $\pm 0,569$	17,27 $\pm 0,557$	20,18 $\pm 0,501$	20,55 $\pm 0,608$	21,45 $\pm 0,857$
Δ nuo pradinio		25,4	25,4	31,3	49,3	41,8	65,7	68,7	76,1
Sibutraminas	13,82 $\pm 1,094$	13,45 $\pm 0,474$	16,73 $\pm 0,407$	19,82 $\pm 0,501$	20,18 $\pm 0,784$	20,91 $\pm 0,563$	22,36 $\pm 0,927$	23,64 $\pm 1,343$	22,91 $\pm 1,091$

			*	**		**			
Δ nuo pradinio		-2,6	21,1	43,4	46,1	51,3	61,8	71,1	65,8
ULD anti-CB1	13,27 $\pm 0,619$	16,18 $\pm 0,182$	17,45 $\pm 0,282$ **	19,64 $\pm 0,453$ **	20,18 $\pm 0,423$ *	20,18 $\pm 0,423$ **	19,82 $\pm 0,501$	21,64 $\pm 0,364$	22,00 $\pm 0,467$
Δ nuo pradinio		21,9	31,4	47,9	52,1	52,1	49,43	63,0	65,8

Pastaba: * - $p < 0.05$ lyginant su kontroline grupe;

** - $p < 0.001$ lyginant su kontroline grupe

Kaip matyti, ULD anti-CB1 sumažina pelių, gaunančių daug riebalų turinčio maisto, kūno masės augimą, maisto suvartojimą, ir nėra prastesnis pagal efektyvumą plačiai žinomam ir naudojam preparatui, skirtam mažinti kūno masę, t.y. sibutraminui.

4 PAVYZDYS

300 mg tablečių, prisotintų triušių polikloninių antikūnų prieš 1 tipo žmogaus kanabinoidinį receptorių aktyvuotos-potencijuotos formos vandens-alkoholio tirpalo ultra-mažomis dozėmis (6 mg/tabletei), išgryninto per antigeną, gauto pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys (ULD anti-CB1)), buvo panaudota tyrime.

Tyrime dalyvavo 80 subjektų (20 vyrų ir 60 moterų) nuo 20 iki 69 metų amžiaus (amžiaus vidurkis buvo $40,2 \pm 1,26$ metai), 68,7% iš kurių turėjo viršsvorį ar I-III laipsnio nutukimą. Subjektai gaudavo po 1 tabletę 2 kartus į dieną. 4 lentelė pateikti tyrime dalyvavusių subjektų demografiniai ir antropometriniai duomenys. Visų subjektų, kurie dalyvavo tyrime ($n=80$), duomenys buvo įtraukti į saugumo analizę. Per visą subjektų stebėjimo periodą, buvo stebimas geras preparato toleravimas. Nebuvo jokių kontraindikacijų. Visi tiriamų grupių subjektai užbaigė gydymą per laikotarpį, nustatytą studijos protokolo; nei vienas pacientas neiškrito anksčiau laiko. Vertinant ULD anti-CB1 poveikį subjektų kūno masės pokyčiui, buvo atskleista, kad preparato vartojimas sumažino kūno masę 56 (70%) pacientams. 24 (30%) pacientų svoris išliko nepakitęs arba nežymiai padidėjo. Tačiau reikia pažymėti, kad 14 (17,5%) šių pacientų buvo normalaus svorio ($KMI < 25 \text{ kg/m}^2$).

4 lentelė

Parametras		Reikšmė
Amžius (metai)	$M \pm m$	$40,2 \pm 1,26$

Ūgis (centimetrai)	M±m	167,1 ± 0,89	
Svoris (kg)	M±m	80,3 ± 1,85	
Lytis	vyras	20 žmonių (25 %)	
	moteris	60 žmonės (75 %)	
KMI, kg/m ²	M±m	28,7 ± 0,6	
KMI, kg/m ²	Mažiau nei 25	25 žmonės (31,3 %)	Normali kūno masė
	25 – 29,99	28 žmonės (35 %)	Viršvoris (prenutukimas)
	30 – 34,99	20 žmonės (25 %)	I laipsnio nutukimas
	35 – 39,99	5 žmonės (6,2 %)	II laipsnio nutukimas
	40 ar daugiau	2 žmonės (2,5 %)	III laipsnio nutukimas

Su pagarba pacientams, kurie sutiko tirtis, buvo stebimas žymus statistinis kūno masės sumažėjimas ($p < 0,001$). Jau praėjus 15 dienų po ULD anti-CB1 paskyrimo, kūno masės sumažėjimas buvo 1,1 kg (1,3%), o po 1 mėnesio jis pasiekė 1,9 kg (2,2%) pradinės reikšmės (fig. 2).

Su pagarba pacientams, kurie sutiko tirtis, žymus statistinis liemens ir šlaunų apimties sumažėjimas ($p < 0,001$) buvo stebimas, praėjus tik vienai (1) savaitei po ULD anti-CB1 paskyrimo, kuris terapijos pabaigoje pasiekė 2,3% ir 2,7% atitinkamai. 5 lentelė atspindi liemens ir šlaunų apimties pokyčių dinamiką.

5 lentelė

	1 diena (pradinė)	7 diena	14 diena	15 diena	16 diena	22 diena	29 diena	30 diena
Liemens apimtis, cm								
M±m, cm	96,3± 1,97	95,2± 2,07 **	93,7± 1,82 ***	94,2± 1,96 ***	95,1± 2,6 ***	94,3± 2,10 ***	94,3± 2,10 ***	94,1± 2,07 ***
Δ nuo pradinio, %		-1,1%	-2,7%	-2,2%	-1,2%	-1,9%	-2,1%	-2,3%
Šlaunų apimtis, cm								
M±m, cm	110,8± 1,52	110,8± 1,66 ***	109,3± 1,37 **	109,9± 1,50 ***	108,7± 1,60 ***	108,3± 1,56 ***	108,1± 1,58 ***	107,8± 1,69 ***
Δ nuo pradinio, %		0,0%	-1,4%	-0,8%	-1,9%	-2,3%	-2,4%	-2,7%

** - $p < 0.01$ lyginant su pradine reikšme; *** - $p < 0.001$ lyginat su pradine reikšme

Vertinant pacientų alkio jausmą pagal vizualinę analoginę skalę (VAS), didžiausias alkio jausmas buvo stebimas vakarais. Pirmo mėnesio pabaigoje po ULD anti-

CB1 paskyrimo, alkio lygis vakarais žymiai sumažėjo ($p < 0,001$) nuo $49,4 \pm 3,75$ iki $42,0 \pm 4,32$. Taip pat buvo stebimas sumažėjęs alkio jausmas rytais ir dienomis (nuo $20,5 \pm 3,23$ iki $13,6 \pm 1,78$ rytais, nuo $44,7 \pm 3,45$ iki $27,3 \pm 3,72$ dienomis). Nors duomenys, susiję su ryto alkio, nepasiekė statistiškai žymių reikšmių terapijos pabaigoje, kurių stebėjimas būtų susijęs su vidutinėmis pradinėmis reikšmėmis, dinamika negali būti ignoruojama.

Tokiu būdu, klinikinis ULD anti-CB1 tyrimas, kurį mes atlikome, patvirtino aukštą bandymo preparato toleravimą; nebuvo jokio preparato vartojimo šalutinio poveikio.

5 PAVYZDYS. Fagerstromo priklausomybės nikotinui testas

Šis pavyzdys atspindi patį testą. Žemiau atskirai pateikti tiesiogiai susiję duomenys. Fagerstromo priklausomybės nikotinui testas yra testas, skirtas įvertinti priklausomybės nuo nikotino intensyvumą. (žr. Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., Fagerström, K. O. The Fagerström test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86:1119-27). Žemiau aprašytuose tyrimuose pacientai atsakė į visus klausimus. Bendras rezultatas atspindi priklausomybės nuo nikotino laipsnį. Priklausomybės nuo nikotino laipsnis įvertintas balų suma tokiu būdu: mažiau nei 4 - silpna priklausomybė, 4-6 – vidutinė priklausomybė ir 7-10– stipri priklausomybė.

6 lentelė

1. Kada surūkote savo pirmąją cigaretę atsikėles ryte?	
Daugiau nei po 60 minučių	0
Po 31-60 minučių	1
Po 6-30 minučių	2
Mažiau nei po 5 minučių	3
2. Ar jums sunku nerūkyti vietose, kuriose rūkymas uždraustas, pavyzdžiui, susirinkimuose, lėktuve, kino teatruose ir t.t.?	
Ne	0
Taip	1
3. Kurios cigarėtės jums sunkiausia atsisakyti?	
Pirmosios ryte	1
Bet kurios kitos	0
4. Kiek cigarečių surūkote per dieną?	
10 ar mažiau	0
11-20	1
21-30	2
31 ar daugiau	3
5. Ar daugiau rūkote pirmomis ryto valandomis nei kitu dienos laiku?	
Ne	0
Taip	1

6. Ar jūs rūkote net ir sirgdamas ir praleisdamas didžiąją dienos dalį lovoje?	
Ne	0
Taip	1

6 PAVYZDYS. Nuotaikos ir fizinių simptomų skalės testas (MPSS).

Šis pavyzdys atspindi patį testą. Žemiau atskirai pateikti tiesiogiai susiję duomenys. Žemiau aprašytuose tyrimuose pacientai, kurie metė rūkę, atsakė į 12 klausimų (kiekvieno klausimas buvo įvertintas balais nuo 1 iki 5), įvertinant pojūčius per pastarąsias 24 valandas (1-7 klausimai), potraukį rūkyti (8-9 klausimai) ir fizinių simptomų išraišką (10-12 klausimai). Pacientai apibrėžė tik vieną kiekvieno klausimo skaičių. Rezultatų suvestinė gali būti padalinta į tris dalis (M – 1-7 klausimai, C – 8-9 klausimai ir P – 10-12 klausimai) arba įvertinant bendrą rezultatą, kuris gali varijuoti nuo minimalaus (12 balų) iki maksimalaus (60 balų), atspindint nikotino atsisakymo simptomų lygį.

7 lentelė

Pažymėkite, atsakydami į kiekvieną klausimą, kaip jūs jaučiatės per pastarąsias 24 valandas (*apibrėžkite tik vieną kiekvieno klausimo skaičių*)

	Nesu	Nežymiai	Pakankamai stipriai	Labai stipriai	Ypač stipriai
1. Depresuotas	1	2	3	4	5
2. Neramus	1	2	3	4	5
3. Suirzęs	1	2	3	4	5
4. Susirūpinęs	1	2	3	4	5
5. Alkanas	1	2	3	4	5
6. Nedėmesingas	1	2	3	4	5
7. Sutrikęs miegas	1	2	3	4	5

8. Kaip ilgai jautėtės lyg būtumėte rūkęs per pastarąsias 24 valandas? (*apibrėžkite tik vieną skaičių*)

Nė karto	Neilgai	Mažesnę dienos dalį	Didžiąją dienos dalį	Beveik visą laiką	Nuolat
0	1	2	3	4	5

9. Apibūdinkite norą rūkyti? (*apibrėžkite tik vieną skaičių*)

Nebuvo	Lengvas	Vidutinis	Stiprus	Labai stiprus	Ypač stiprus
0	1	2	3	4	5

Ar buvo kokių pojūčių per pastarąsias 24 valandas? (*apibrėžkite tik vieną skaičių*)

	Nebuvo	Lengvas	Vidutinis	Stiprus	Labai stiprus
10. Skausmai burnoje	1	2	3	4	5
11. Vidurių užkietėjimas	1	2	3	4	5
12. Kosulys/skausmai gerklėje	1	2	3	4	5

(West, R., Hajek, P. Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. *Psychopharmacology*, 2004; Tomas 177, leidiniai 1-2, 195-199).

7 PAVYZDYS. Hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (HADS).

Šis pavyzdys atspindi patį testą. Žemiau atskirai pateikti tiesiogiai susiję duomenys. Hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (HADS) yra subjektyvi skalė, skirta nerimo ir depresijos ženklų atskleidimui pas stacionarius ir ambulatorinius pacientuos (žr. Zigmond, A. S., Snaith, R. P., The Hospital Anxiety and Depression scale, Acta Psychiatr. Scand., 1983, T. 67, psl. 361-370).

Taikymo būdas: pacientui duodama užpildyti skalės forma su šiomis instrukcijomis:

„Mokslininkai tiki, kad emocijos vaidina svarbų vaidmenį daugumos ligų pradžioje. Jei jūsų gydytojas žino daugiau apie jūsų išgyvenimus, jis gali geriau jums padėti. Šis klausimynas skirtas padėti jūsų gydytojui suprasti kaip jūs jaučiatės. Nekreipkite dėmesio į skaičius ir raides kairėje klausimyno pusėje. Atidžiai perskaitykite kiekvieną klausimą ir tuščiame tarpelyje kairėje pusėje uždėkite ženklą „X“ šalia atsakymo, kuris atitinka jūsų savijautą per pastarąją savaitę. Negalvokite per ilgai apie klausimą. Jūsų pirmoji reakcija visuomet bus geriausia.“

Skalė turi 14 teiginių, padalintų į 2 poklases: nerimas“ (nelyginiai teiginiai 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) ir „depresija“ (lyginiai teiginiai 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Kiekvienas teiginys turi 4 galimus atsakymus, atspindinčius jausmo ar emocijos dydį ir augančiai apibūdinančius simptomo rimtumą nuo 0 (nebuvimas) iki 3 (maksimumas).

Interpretuojant rezultatus, atsižvelgiama į kiekvienos poklasės bendrą rodiklį, padalintą į 3 reikšmių diapazonus: 0-7 reiškia „normalu“ (nėra patikimai išreikštų nerimo ar depresijos simptomų), 8-10 reiškia „subklinikinis nerimas ar depresija“, o 11 ir daugiau reiškia „klinikinis nerimas ar depresija“.

8 lentelė

1	Jaučiu įtampą, jaučiuosi nesavas	
	--- visuomet	3
	--- dažnai	2
	--- periodiškai, retkarčiais	1
	--- apskritai nejaučiu	0
2	Ramybė man teikia didžiulį pasitenkinimą	
	--- taip	0
	--- galbūt	1
	--- šiek tiek	2
	--- ne	3

3	Bijau, kad kažkas blogo gali atsitikti --- taip, ir baimė yra labai didelė --- taip, tačiau baimė nėra didelė --- kartais, tačiau tai nejaudina manęs --- apskritai nejaučiu	3 2 1 0
4	Galiu juoktis ar matyti kažką linksmo šiame ar aname įvykyje --- taip --- galbūt --- šiek tiek --- apskritai ne	0 1 2 3
5	Neramios mintys sukasi mano galvoje --- nuolat --- didžiąją laiko dalį --- periodiškai --- tik retkarčiais	3 2 1 0
6	Esu geros nuotaikos --- niekuomet --- labai retai --- kartais --- praktiškai visuomet	3 2 1 0
7	Man nesunku atsisėsti ir nusiraminti --- taip --- galbūt --- retai --- neįmanoma	0 1 2 3
8	Man rodos, kad viską pradėjau daryti lėtai --- praktiškai visuomet --- dažnai --- kartais --- ne	3 2 1 0
9	Jaučiu vidinę įtampą ar drebulį --- apskritai nejaučiu --- kartais --- dažnai --- labai dažnai	0 1 2 3
10	Nesirūpinu savo išvaizda --- taip --- neskiriu tam tiek laiko, kiek turėčiau --- galbūt pradėjau mažiau tam skirti dėmesio --- rūpinuos savimi kaip ir anksčiau	3 2 1 0
11	Jaučiu nerimą, nuolat turiu judėti --- taip --- galbūt --- šiek tiek --- apskritai nejaučiu	3 2 1 0
12	Jaučiu, kad mano reikalai (siekliai, interesai) gali man teikti pasitenkinimo --- taip pat, kaip ir įprastai --- taip, bet mažiau, kaip anksčiau --- žymiai mažiau nei anksčiau --- visai nejaučiu	0 1 2 3

13	Jaučiu staigius panikos priepuolius --- labai dažnai --- pakankamai dažnai --- nedažnai --- visai nejaučiu	3 2 1 0
14	Man teikia pasitenkinimą gera knyga, radijo ar televizijos programa --- dažnai --- kartais --- retai --- labai retai	0 1 2 3

(Zigmond, A. S., Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiatr. Scand. - 1983. - Vol. 67. - P. 361-370).

8 PAVYZDYS. Palyginamasis dvigubai aklas placebo kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti antikūnų prieš S-100 baltymą ir antikūnų prieš CB1 receptorių junginio ir antikūnų prieš CB1 receptorių ultra-mažų dozių panaudojimą gydymui nuo vidutinės priklausomybės nuo nikotino ir nuo nutukimo.

300 mg tablečių, prisotintų triušių polikloninių antikūnų prieš specifinį smegenų baltymą S-100 (ULD anti-S100) ir 1 tipo kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1) aktyvuotos-potencijuotos formos vandens-alkoholio tirpalų ultra-mažomis dozėmis (6 mg/tabletei), kiekvienas gautas pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys (ULD anti-CB1)), buvo panaudota tyrime (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1). Be to, 300 mg tablečių, prisotintų triušių polikloninių antikūnų prieš 1 tipo kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1) aktyvuotos-potencijuotos formos vandens-alkoholio tirpalo ultra-mažomis dozėmis (6 mg/tabletei), kiekvienas gautas pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys (ULD anti-CB1)), buvo panaudota tyrime.

Palyginamajame dvigubai aklame placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavo 59 pacientai, pageidaujantys mesti rūkį, įvertinant ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 junginio ir ULD anti-CB1 efektyvumą, gydant nuo priklausomybės nuo nikotino. 22 pacientai buvo įtraukti į aktyvaus preparato grupę ir jiems buvo duodama ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, po 1 tabletę 3 kartus per dieną. 17 pacientų buvo įtraukti į palyginamojo preparato grupę ir jiems buvo duodama ULD anti-CB1, po 1 tabletę 3 kartus per dieną. 20 pacientų buvo įtraukti į placebo grupę ir jiems buvo duodama po 1 tabletę 3 kartus per dieną granuluotos laktozės ir ekscipientų be jokių aktyvių ingredientų. Terapija truko dvi savaites. Buvo patikrinti visų trijų pacientų grupių pradiniai demografiniai, antropometriniai ir klinikiniai

laboratoriniai rodikliai. Visi pacientai turėjo nedidelio laipsnio (mažiau nei 4 balų pagal Fagerstromo testą priklausomybę nuo nikotino, rūkė nemažiau kaip vienerius metus ir turėjo pirmo (1) laipsnio nutukimą (kūno masės indeksas [KMI] = $30,0-34,9 \text{ kg/m}^2$). Visi tyrimo pacientai užbaigė gydymą per reikalingus pagal tyrimo protokolą periodus, nei vienas neiškrito anksčiau.

Duomenų analizė parodė, kad skaičius pacientų, kurie metė rūkę, padidėjo tarp pacientų, kurie gavo ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 ir ULD anti-CB1 (9 lentelė). ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 grupėje dalis pacientų, kurie metė rūkę per gydymo 4 savaites, sudarė 23%; per 8 savaites – 36%; ir 12 savaitės pabaigoje ji pasiekė 41%. ULD anti-CB1 grupėje atitinkami rodikliai buvo 12%, 24% ir 29% (lyginant su 5%, 5% ir 10% atitinkamai placebo grupėje). Gydymo efektyvumo pagal pagrindinius efektyvumo parametrus skirtumas, lyginant su placebo terapija, buvo 31% (lyginant su ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 grupe) ir 19% (lyginant su ULD anti-CB1 grupe), ir jis buvo statistškai didelis.

ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 poveikio įvertinimas parodė esminį priklausomybės nuo nikotino sumažėjimą tiek visoje grupėje, tiek pogrupyje pacientų, kurie nesugebėjo mesti rūkius. Pradinis vidutinis bendras Fagerstromo testo rodiklis buvo $2,67 \pm 0,14$. Po 12 gydymo savaičių jis sumažėjo iki $1,33 \pm 0,14$. Be to, sumažėjimas buvo statistiškai žymus ne tik lyginant su pradiniais rodikliais, bet taip pat lyginant su placebo grupe. Pacientai, kurie gaudavo ULD anti-CB1 ir kurie nemetė rūkę, taip pat pademonstravo pozityvią dinamiką jų priklausomybės nuo nikotino atžvilgiu, kuri, baigiantis 3 terapijos mėnesiui, buvo žymia žemesnė, lyginant su pradiniais lygiais ir su placebo.

Nuotaikos ir fizinių simptomų skalės (MPSS) duomenų analizė parodė, kad potraukio nikotinui simptomai palaipsniui sumažėjo tarp pacientų, kurie metė rūkę, pasiekdami didžiausias reikšmes po 12 savaičių nuo gydymo pradžios tiek ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, tiek ULD anti-CB1 (9 lentelė). Žemiausias bendras rezultatas buvo užfiksuotas ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 grupėje, parodant, kad ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 ir ULD anti-CB1 junginio paskyrimas palengvino metimą rūkius daug lengviau ir neskausmingai, lyginat tik su ULD anti-CB1.

9 lentelė
Pagrindinių rodiklių dinamika priklausomai nuo terapijos formos

Periodas	ULD anti-S100+ULD anti-CB1 (M±SE)	ULD anti-CB1 (M±SE)	Placebas (M±SE)
Fagerstromo testas, balai (n – rūkančiųjų skaičius)			
Pradinis	2.64 ± 0.10 (n=22)	2.65 ± 0.12 (n=17)	2.65 ± 0.11 (n=20)

Pradinis	2.67±0.14 (n=12)	2.58±0.14 (n=12)	2.66±0.11 (n=18)
12 savaitių	1.33±0.14* # (n=12)	1.25±0.13* (n=12)	2.39±0.26 (n=18)
Dalis pacientų, kurie metė rūkę, %			
4 savaitės	23% (n=5)	12% (n=2)	5% (n=1)
8 savaitės	36% (n=8)	24% (n=4)	5% (n=1)
12 savaitių	41% (n=10)	29% (n=5)	10% (n=2)
Abstinencijos simptomų skalė (MPSS), balai (n – metusių rūkyti skaičius)			
4 savaitės	33,4±1,25 (n=5)	33,00±2,00 (n=2)	36 (n=1)
8 savaitės	28,12±1,02 (n=8)	25,50±2,22 (n=4)	34 (n=1)
12 savaitių	14,85± 2,41* ** (n=10)	20,80±1,62* (n=5)	32,50±0,50 (n=2)
Hospitalinio nerimo ir depresijos skalė (HADS), balai (n – tirtų pacientų skaičius)			
Pradinis	11,73±0,36 (n=22)	11,41±0,50 (n=17)	11,4±0,44 (n=20)
4 savaitės	10,32±0,32 (n=22)	10,47±0,30 (n=17)	11,95±0,45 (n=20)
8 savaitės	8,59±0,33 (n=22)	9,88±0,32 (n=17)	12,55±0,35 (n=20)
12 savaitių	7,68± 0,46* # (n=22)	9,41±0,35 (n=17)	12,05±0,18 (n=20)

Pastaba: * statistinė skirtumų reikšmė, lyginant su placebo grupe, $p<0,05$;

** statistinė skirtumų reikšmė tarp ULD anti-S100+ULD anti-CB1 ir ULD anti-CB1 grupių, $p<0,05$;

statistinė skirtumų reikšmė, lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Visos tyrimuose dalyvavusios pacientų grupės turėjo pacientų su pirmojo laipsnio nutukimu. Kūno masės indeksas (MKI) buvo matuojamas visose grupėse reguliariais intervalais. Tyrimų rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė

Vidutinis skirtumas tarp pradinio ir esamo svorio (kg) kiekvieno vizito metu

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

Pastaba: pokyčio statistinės reikšmės įvertinimui buvo naudojamas Stjudento dvipusis kriterijus Duneto teste palyginti svorio reikšmės kontrolinio vizito metu (vizitas 0) su visais paskesniais vizitais.

Reikšmingi skirtumai ($p<0,05$) pažymėti žvaigždutėmis.

Po 12 savaitių gydymo kurso kūno masės reikšmingai sumažėjo abejose tyrimų grupėse, lyginant su placebo. Po 3 terapijos mėnesių apie pusę pacientų (52% ir 47%) dvejose tyrimų grupėse sumažino savo svorį 5% ir daugiau, lyginant su pradžia (lyginant su 15% pacientų placebo grupėje; $p<0,05$) (fig.3).

Terapijos saugumo įvertinimas, atliktas nepalankių atvejų gydymo periodu ir paskesnių laboratorinių rodiklių tyrimų pagrindu, parodė gerą tiek ULD anti-S100 ir ULD anti-CB1, tiek ULD anti-CB1 toleravimą. Saugumo analizę sudarė visų pacientų, kurie dalyvavo tyrime (n=59), duomenys. Nebuvo atskleista jokio neigiamo gydymo poveikio centrinei nervų sistemai; nebuvo jokių psichiatrinių pasekmių rodiklių. Šią išvadą patvirtino rodiklių stebėjimas, naudojant Hospitalinio nerimo ir depresijos skalę (HADS) (9 lentelė). ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 teigiamai paveikė nerimo ir depresijos simptomus, kurie žymiai sumažėjo į terapijos pabaigą, lyginant tiek su pradinėmis reikšmėmis, tiek su placebo. Jokių neigiamų reiškinių nebuvo. Laboratoriniai rodikliai, įskaitant bendrą ir biocheminę kraujo analizę ir šlapimo klinikinius turimus, neparodė jokių reikšmingų nuokrypių nuo normalių reikšmių.

Tokiu būdu, tyrimas pademonstravo ULD-anti-S100 + ULD anti-CB1 junginio ir ULD anti-CB1 efektyvumą ir saugumą, gydant nuo priklausomybės nuo nikotino. Gydymo poveikio akivaizdumą parodė didelis procentinis santykis pacientų, kurie metė rūkė, rūkymo abstinencijos sindromų sumažėjimas terapijos eigoje ir priklausomybės nuo nikotino sumažėjimas pas tuos pacientus, kurie negalėjo mesti rūkė. Visi stebėti rodikliai buvo statistiškai reikšmingi, lyginant su placebo grupe. ULD-anti-S100 + ULD anti-CB1 junginio efektyvumas viršijo vien tik ULD anti-CB1 efektyvumą. Saugumo profilis buvo puikus tiek ULD-anti-S100 + ULD anti-CB1 junginiui, tiek ULD anti-CB1. Tiek ULD-anti-S100 + ULD anti-CB1 junginys, tiek ULD anti-CB1 neiššaukė kliniškai išreikštų nerimo ir (ar) depresijos požymių. Be to, buvo stebimas kūno masės sumažėjimas pas pacientus su 1 laipsnio nutukimu.

9 PAVYZDYS. Palyginamasis dvigubai aklas placebo kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti antikūnų prieš S-100 baltymą ir antikūnų prieš CB1 receptorių junginio ir antikūnų prieš CB1 receptorių ultra-mažų dozių panaudojimą gydymui nuo sunkios priklausomybės nuo nikotino.

300 mg tablečių, prisotintų triušių polikloninių antikūnų prieš specifinį smegenų S-100 (ULD anti-S100) ir 1 tipo kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1) aktyvuotos-potencijuotos formos vandens-alkoholio tirpalų ultra-mažomis dozėmis (6 mg/tabletei), kiekvienas gautas pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys), buvo panaudota tyrime (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1). Be to, 300 mg tablečių, prisotintų triušių polikloninių antikūnų prieš 1 tipo kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1) aktyvuotos-potencijuotos

formos vandens-alkoholio tirpalo ultra-mažomis dozėmis (6 mg/tabletei), gautų pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys), buvo panaudota tyrime.

Siekiant įvertinti ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 efektyvumą, gydant nuo sunkios priklausomybės nuo nikotino, buvo atliktas palyginamasis placebo kontroliuojamas dvigubai aklas tyrimas, dalyvaujant 61 pacientui, kuriu buvo atsitiktinai paskirstyti į tris grupes sekančiai: 18 pacientų pirmoje grupėje (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, 1 tabletė 4 kartus per dieną), 22 pacientai antroje grupėje (ULD anti-CB1, 1 tabletė 4 kartus per dieną) ir 21 pacientas placebo grupėje (1 tabletė 4 kartus per dieną) (granuliuotos laktozės ir ekscipientų be jokių aktyvių ingredientų tabletė). Terapija truko 12 savaičių. Trijų grupių pacientai buvo palyginami pagal pradinis rodiklius, įskaitant demografinius, fizikinius ir laboratorinius. Pagal pirminius Fagerstromo testo rezultatus, visi dalyviai turėjo sunkią priklausomybę nuo nikotino (≥ 7 balai) ir rūkė ilgiau kaip trejus metus. Per tyrimų mėnesius pacientai buvo stebimi ir jiems buvo atliekami fiziniai ir laboratoriniai testai (Fagerstromo testas, hospitalinio nerimo ir depresijos skalė [HADS]). Pacientams, kurie metė rūkę, buvo išmatuoti abstinencijos simptomai (nuotaikos ir fizinių simptomų skalė [MPSS]). Visi pacientai baigė gydymą per tyrimo protokole nustatytus periodus, nei vienas neiškrito anksčiau.

Tyrimo rezultatai pateikti 11 lentelėje:

11 lentelė. Pagrindinių rodiklių dinamika priklausomai nuo terapijos formos

Periodas	ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 (M±SE)	ULD anti-CB1 (M±SE)	Placebas (M±SE)
	Fagerstromo testas, points (n – rūkančiųjų skaičius)		
Pradinis	8,78±0,26 (n=18)	8,55±0,26 (n=22)	8,52±0,24 (n=21)
Pradinis	8,92±0,34 (n=12)	8,47±0,24 (n=17)	8,47±0,25 (n=20)
12 savaičių	4,50±0,26* ** # (n=12)	6,11±0,26* (n=17)	8,73±0,23 (n=19)
	Dalis pacientų, kurie metė rūkę, %		
4 savaitės	11% (n=2)	9% (n=2)	5% (n=1)
8 savaitės	22% (n=4)	14% (n=3)	5% (n=1)
12 savaičių	30% (n=6)	23% (n=5)	10% (n=2)
	Abstinencijos simptomų skalė (MPSS), balai (n – metusių rūkyti skaičius)		
4 savaitės	54,33±12 (n=2)	54,50±0,50 (n=2)	54 (n=1)
8 savaitės	46,75±1,89 (n=4)	47,33±0,67 (n=3)	50 (n=1)
12 savaičių	38,67± 0,88* ** (n=6)	45,22±1,11* (n=5)	53,00±1,00 (n=2)
	Hospitalinio nerimo ir depresijos skalė (HADS), balai (n – tirtų pacientų skaičius)		

Pradinis	12,61±0,36 (n=18)	12,50±0,29 (n=22)	11,81±0,38 (n=21)
4 savaitės	11,17±0,31 (n=18)	11,95±0,25 (n=22)	13,05±0,47 (n=21)
8 savaitės	9,56±0,30 (n=18)	10,86±0,22 (n=22)	13,24±0,39 (n=21)
12 savaitių	7,72± 0,32* # (n=18)	9,50±0,19 (n=22)	12,67±0,23 (n=21)

Pastaba: * statistinė skirtumų reikšmė, lyginant su placebo grupe, $p<0,05$;

** statistinė skirtumų reikšmė tarp ULD anti-S100+ULD anti-CB1 ir ULD anti-CB1 grupių, $p<0,05$;

statistinė skirtumų reikšmė, lyginant su pradinėmis reikšmėmis, $p<0,05$.

ULD anti-S100+ULD anti-CB1 grupėje dalis pacientų, kurie metė rūkę per 4 gydymo savaites, buvo 11%, per 8 savaites – 22%, o 12 savaitės pabaigoje jis pasiekė 30%. ULD anti-CB1 grupėje atitinkami rodikliai buvo 9%, 14% ir 23% (lyginant su 5%, 5% ir 10% atitinkamai placebo grupėje).

Priklausomybės nuo nikotino rodikliai esminiai sumažėjo, paskyrus ULD anti-S100+ULD anti-CB1 tiek visai grupei, tiek pogrupiui pacientų, kurie negalėjo atsisakyti rūkė (žr. 11 lentelę). Jų pradinis vidutinis Fagerstromo testo rodiklis buvo $8,92\pm0,34$, kuris per 12 gydymo savaitių sumažėjo beveik dvigubai iki $4,50\pm0,26$. Be to, sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingas ne tik lyginant su pradinėmis reikšmėmis, bet taip pat ir lyginant su ULD anti-CB1 ir placebo grupėmis.

Paskyrus ULD anti-S100+ULD anti-CB1 junginio, pas pacientus taip pat pasireiškė statistiškai reikšmingas nikotino abstinencijos simptomų sumažėjimas tiek ULD anti-CB1 ($p<0,05$), tiek placebo ($p<0,005$) grupėse, sprendžiant pagal MPSS skalės duomenis, pasiekiantis mažiausias reikšmes 12 savaitę nuo gydymo pradžios.

Taip pat buvo atliktas saugumo įvertinimas. Į saugumo analizę buvo įtraukti visų pacientų, kurie dalyvavo tyrime ($n=61$), duomenys, ir ji buvo atlikta, remiantis įrašais apie neigiamus reiškinius ir paskesniu laboratorinių rodiklių tyrimu. Tyrimo rezultatai parodė ne tik gerą ULD anti-S100+ULD anti-CB1 junginio ir vien tik ULD anti-CB1 toleravimą, bet taip pat ir neigiamų reiškinių, susijusių su vaistų vartojimu, nebuvimą. Neatskleista jokio neigiamo gydymo poveikio centrinei nervų sistemai, nebuvo jokių psichiatrinių pasekmių rodiklių. Šią išvadą patvirtino rodiklių stebėjimas, naudojant hospitalinio nerimo ir depresijos skalę (HADS) (11 lentelė). ULD anti-S100+ULD anti-CB1 pademonstravo teigiamą poveikį nerimo ir depresijos simptomams, kurie buvo žymiai sumažinti į terapijos pabaigą, lyginant su pradinėmis reikšmėmis ir placebo. Nebuvo jokių neigiamų reiškinių. Laboratoriniai rodikliai, įskaitant bendrą ir biocheminį kraujo tyrimą ir klinikinį šlapimo tyrimą, neparodė jokių reikšmingų neigiamų nuokrypių nuo normalių reikšmių.

Tokiu būdu, tyrimo rezultatai parodė, kad ULD anti-S100+ULD anti-CB1 yra efektyvus ir saugus, gydant nuo sunkios priklausomybės nuo nikotino. Per 12 savaičių gydymo kursą beveik trečdalis rūkančiųjų sugebėjo patys išsivaduoti nuo priklausomybės nuo nikotino. Kaip parodyta 11 lentelėje, ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 efektyvumas statistškai reikšmingai viršijo placebo efektyvumą. ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 žymiai pagerino pacientų gebėjimą lengviau ir neskausmingai iškęsti abstinenciją nikotinui. Tarp tų pacientų, kurie nesugebėjo atsisakyti rūkė tyrimo metu, priklausomybės nuo nikotino rodikliai žymiai sumažėjo, paskyrus ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, lyginant su ULD anti-CB1 ir placebo.

Tiek ULD anti-S100 + ULD anti-CB1, tiek ULD anti-CB1 pasižymėjo puikiomis saugumo savybėmis ir jokio neigiamo poveikio centrinei nervų sistemai nebuvimu.

10 PAVYZDYS. Buvo ištirtas i) triušių polikloninių antikūnų prieš S-100 baltymą (ULD anti-S100) ir antikūnų prieš 1 tipo kanabinoidinį receptorių (ULD anti-CB1) junginio, kiekvienas gautas pradinio matricinio tirpalo hiperskiedimu 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} kartų (100-kartinių homeopatinių praskiedimų C12, C30 ir C200 mišinys) (ULD anti-S100 + ULD anti-CB1), ii) vien tik ULD anti-CB1 ir iii) vien tik ULD anti-S100 poveikis pelių motoriniam aktyvumui, siekiant įvertinti jų priešnikotinines savybes.

Buvo panaudota 40 negiminingų baltųjų pelių patinėlių, (22-25 g, 1,5 mėn.). 10 pelių buvo sveikos. Kitoms pelėms buvo 4 dienas po oda leidžiama nikotino po 0,3 mg/kg. 1 valandą prieš suleidžiant nikotino, pelės intragastriniu būdu gaudavo arba distiliuoto vandens (kontrolinis, 0,4 ml/pelei), arba ULD anti-S100 (0,4 ml/pelei), arba ULD anti-CB1 (0,4 ml/pelei), arba ULD anti-S100 + ULD anti-CB1 (0,4 ml/pelei). Praėjus 30 minučių po paskutinės nikotino dozės suleidimo, buvo atliktas „atviro lauko“ testas. Gyvūnai buvo patalpinti TruScan fotoimtuvo įrenginio (Coulbourn, JAV) centre, kur dvi minutes buvo automatiškai įrašomas gyvūnų vertikalus ir horizontalus lokomotorinis aktyvumas. „Atviro lauko“ modelis leidžia įvertinti junginių poveikį gyvūnų lokomotoriniam aktyvumui (Gershenfield H. K., Neumann P. E., Mathis C., Crawley J. N., Li X., Paul S. M. Mapping quantitative Trait Loci for Open-Field Behavior in Mice. Behavioral Genetics. - 1997. - T. 27. - Nr. 3. – psl. 201-209). Įrenginio parametrai: dydis 270x270x360 mm, padalintas į 64 kvadratus, 2,5 x 2,5, su 25 mm angomis, padarytomis platformos grindyse, apšvietimas – 150 vatų lempa.

Nikotinas yra alkaloidas, randamas *Solanaceae* šeimos augaluose, daugiausiai – tabake, ir pasižymintis psichotropiniu aktyvumu. Manoma, kad nikotino poveikis pasireiškia

netiesiogiai per periferinius ir centrinius N-cholino receptorius. Priklausomai nuo dozės, šio alkaloido įvedimas į kūną iššaukti nerimą ir depresiją, euforiją, džiugesį arba, atvirkščiai, nusiraminimą. Be to, ilgalaikis nikotino vartojimas iššaukia priklausomybę. Preparatai, vartojami lengviau atsisakyti rūkymo, taip pat padeda eliminuoti patologinius pokyčius psichoemocinėje srityje, o tai padeda pacientams atsisakyti patologinio potraukio tabakui.

Šiame tyrime nikotino įvedimas iššaukė motorinio aktyvumo padidėjimą pelėse: aktyvumo laikas padidėjo 8,2% ($p<0,05$), nueitas atstumas – 1,5%, apžiūrėtų angų skaičius – 78,2% ($p<0,05$), tyrimo reakcijos laikas – 76,9%, tuo tarpu, nejudrumo laikas, atvirkščiai, sumažėjo 13,5% ($p<0,05$), lyginant su sveikomis pelėmis.

Vien tik ULD anti-S100 neparodė žymaus poveikio, lyginant su kontroliniu, tyrimo specifinių parametrų atžvilgiu. ULD anti-CB1 sumažino tiriamų pelių aktyvumo laiką ir nueitą atstumą iki sveikų pelių grupės lygio. Tačiau ULD anti-VB1 neturėjo poveikio nejudrumo periodui, apžiūrėtų angų skaičiui ir reakcijos periodui. Tuo pat metu junginio ULD anti-CB1 ir ULD anti-S100 paskyrimas sumažino aktyvumo laiką ir, atitinkamai, padidino nejudrumo laiką iki sveikų pelių lygio, žymiai sumažino nueitą atstumą (29,2%, lyginant su kontroline grupe, ir 25,5%, lyginant su sveikais gyvūnais) ir kažkiek sumažino aktyvumą (apžiūrėtų angų skaičius sumažėjo 15,5%, reakcijos laikas sumažėjo 17,4%).

Tokiu būdu, ULD anti-CB1 ir ULD anti-CB1 + ULD anti-S100 junginio paskyrimas pašalina gyvūnų elgesio pokyčius, kuriuos sukėlė priklausomybė nuo nikotino. ULD anti-CB1 + ULD anti-S100 junginio vartojimas buvo žymiai efektyvesnis, lyginant tik su ULD anti-CB1 vartojimu.

12 lentelė. Preparatų poveikis pelių motoriniam aktyvumui (atviro lauko testas), $M\pm m$

	Aktyvumo laikas, s	Nueitas atstumas, cm	Nejudrumo laikas, s	Apžiūrėtų angų skaičius	Tyrimo reakcijos laikas
Sveika grupė	74,1±1,9	393,6±19,6	46,0±2,0	5,5±1,0	2,6±0,6
Kontrolinė grupė	80,2±1,3*	413,7±15,4	39,8±1,3*	9,8±1,4*	4,6±0,9#
ULD anti-S100	76,5±1,4	434,4±23,5	43,5±1,4	10,0±1,1 **	5,1±1,0#
ULD anti-CB1	72,4±1,4###	366,3±19,1	47,6±1,4###	9,8±0,8	5,6±1,1*#
ULD anti-CB1+ULD anti-S100	74,5±2,8	393,1±28	45,5±2,9	8,3±1,5	3,8±0,7

Skirtumai, lyginant su sveikomis pelėmis, yra statistiškai reikšmingi: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Skirtumai, lyginant su kontroline grupe, yra statistiškai reikšmingi: # $p<0,05$; ## $p<0,01$

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, turinti aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių.
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas žmogaus kanabinoidinis receptorių yra kanabinoidinis receptorių 1 (CB1).
3. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta aktyvuota-potencijuota antikūno forma yra prieš visą žmogaus kanabinoidinį receptorių 1.
4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas žmogaus kanabinoidinis receptorių 1 susideda iš sekos, pateiktos SEQ ID No: 1.
5. Farmacinė kompozicija pagal 2 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta aktyvuota-potencijuota antikūno forma yra prieš žmogaus kanabinoidinio receptoriaus 1 polipeptido fragmentą.
6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas žmogaus kanabinoidinio receptoriaus 1 polipeptido fragmentas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš sekų, pateiktų SEQ ID No. 3-16.
7. Farmacinė kompozicija pagal 15 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta aktyvuota-potencijuota antikūno forma yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų mišinio pavidalo.
8. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta aktyvuota-potencijuota antikūno forma yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų mišinio, kuriuo impregnuotas kietas nešiklis, pavidalo.
9. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta panaudoti nutukimo ir susijusių metabolinių sutrikimų gydymui.

10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta farmacinė kompozicija skiriama pacientui vienetinėje dozinėje formoje ar dviejų vienetų dozinėje formoje nuo vieno karto per dieną iki keturių kartų per dieną.
11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, besiskirianti tuo, kad minėta dozinė forma skiriama du kartus per dieną.
12. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta panaudoti žinduolio antropometrinių parametrų keitimui, kuriam toks keitimas, tikėtina, bus naudingas.
13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas antropometrinis parametras yra liemens apimtis.
14. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas antropometrinis parametras yra liemens apimties-ūgio santykis.
15. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas antropometrinis parametras yra liemens apimties-šlaunų apimties santykis.
16. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta panaudoti žinduolio kūno masės sumažinimui.
17. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta panaudoti žinduolio kūno masės augimo sumažinimui.
18. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, skirta panaudoti palengvinti žinduoliui maisto suvartojimo mažinimą, kuriam toks sumažinimas, tikėtina, bus naudingas.
19. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-8 punktų, besiskirianti tuo, kad dar turi aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-100 baltymą.
20. Farmacinė kompozicija pagal 19 punktą, besiskirianti tuo, kad antikūnas prieš S-100 baltymą yra antikūnas prieš visą S-100 baltymą.

21. Farmacinė kompozicija pagal 20 punktą, besiskirianti tuo, kad visas S-100 baltymas susideda iš sekos, pateiktos SEQ ID No. 17.
22. Farmacinė kompozicija pagal 19 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas antikūnas prieš S-100 baltymą yra C12, C30 ir C200 homeopatinių tirpalų mišinio, kuriuo impregnuotas kietas nešiklis, pavidalo.
23. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 1-15 ir 18-22 punktų, besiskirianti tuo, kad kiekvienas aktyvuotas-potencijuotas antikūnas paruošiamas vienas po kito einančiais 100-kartiniais praskiedimais, sujungiant kiekvieną tirpalą purtymu.
24. Farmacinė kompozicija pagal bet kurį iš 19-22 punktų, skirtas panaudoti pacientui, kenčiančiam nuo priklausomybės nuo psichoaktyvių medžiagų, paskiriant jam farmacinės kompozicijos pagal 19 punktą.
25. Farmacinė kompozicija pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad ši psichoaktyvi medžiaga yra nikotinas.
26. Farmacinė kompozicija pagal 25 punktą, skirta panaudoti palengvinti metimą rūkius, vertinamą pagal MPSS testo duomenų analizę.
27. Farmacinė kompozicija pagal 25 punktą, skirta panaudoti rūkančių pacientų, turinčių vidutinę priklausomybę nuo nikotino, išmatuotą pagal priklausomybės nuo nikotino Fagerstromo testą, skaičiaus sumažinimui.
28. Farmacinė kompozicija, skirta panaudoti gydymui pacientų, kenčiančių nuo priklausomybės nuo psichoaktyvių medžiagų, minėta kompozicija gaunama, pateikiant a) antikūno prieš žmogaus kanabinoidinį receptorių potencijuotą tirpalą, ir b) aktyvuotos-potencijuotos formos antikūno prieš S-1100 baltymą potencijuotą tirpalą, kiekvienas paruošiamas kiekvieno gauto tirpalo vienas po kito einančiu pakartotiniu praskiedimu ir daugkartiniu vertikaliu supurtymu pagal homeopatinę technologiją, ir tuomet arba sujungiant potencijuotus tirpalus, juos sumaišant, ar,

alternatyviai, impregnuojant nešiklio masę šiuo jungtiniu tirpalu arba kiekvienu tirpalu atskirai.

29. Farmacinė kompozicija pagal vieną iš 1-15 punktų, besiskirianti tuo, kad yra paruošta kiekvieno gauto tirpalo vienas po kito einančiu pakartotiniu praskiedimu ir daugkartiniu vertikaliu supurtymu pagal homeopatinę technologiją.

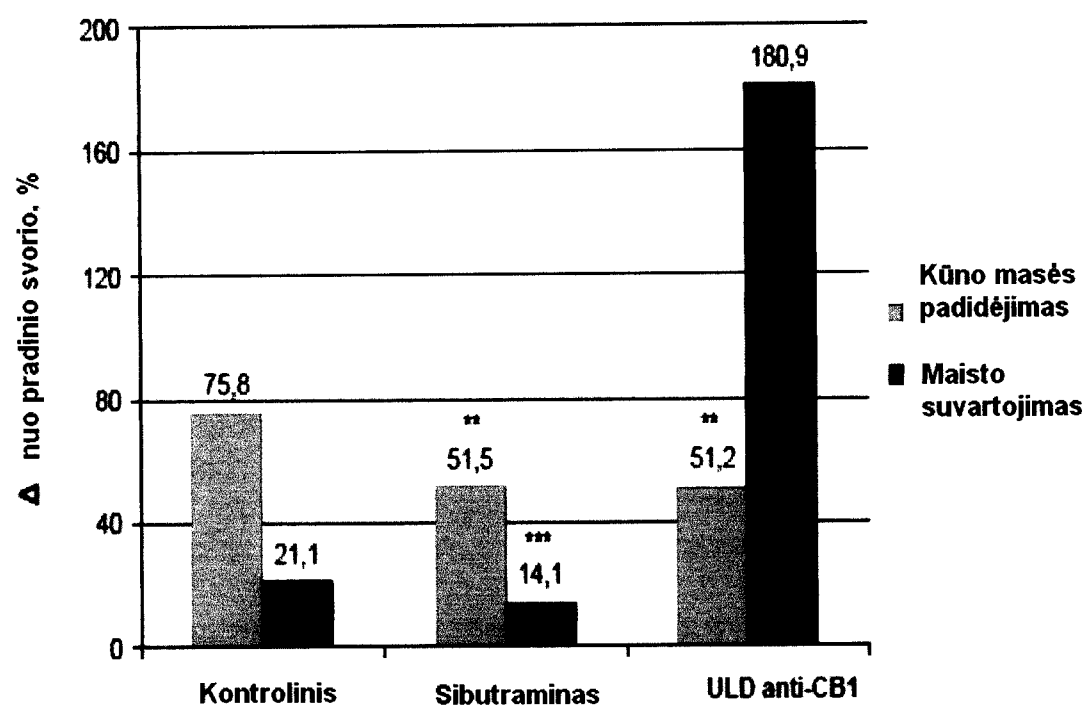


Fig. 1

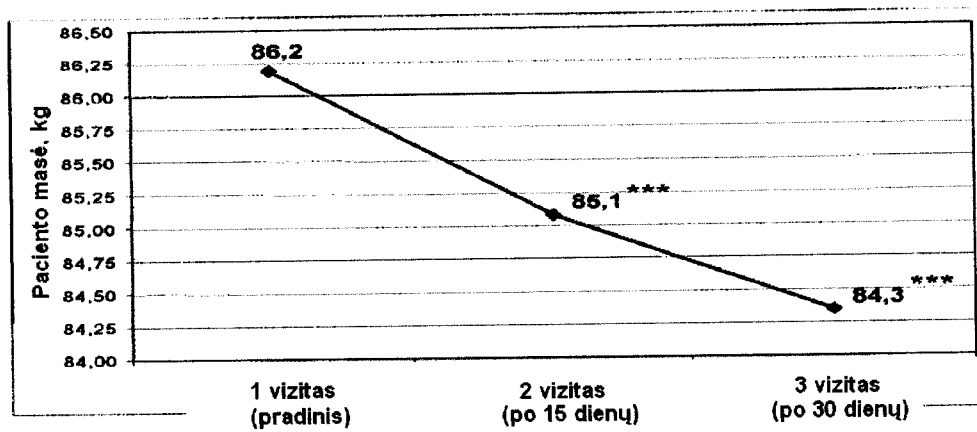


Fig. 2

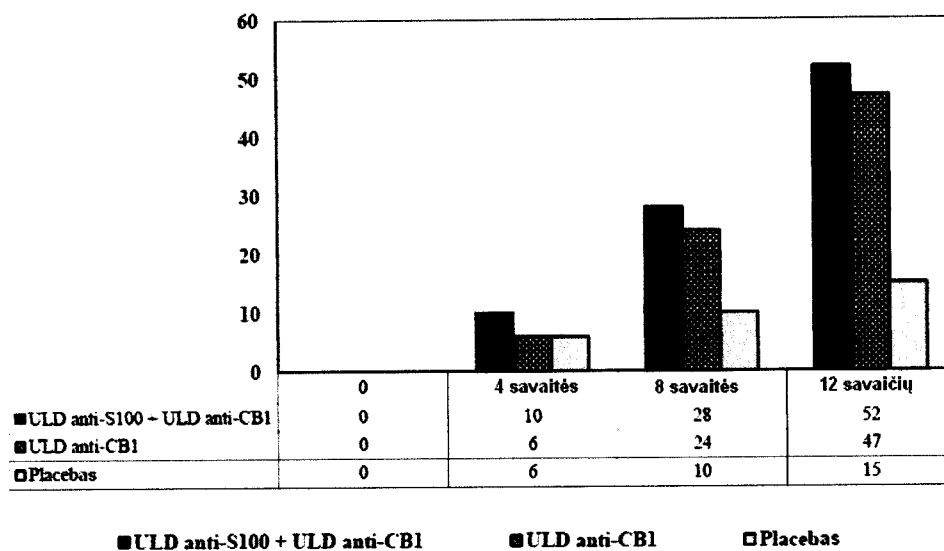


Fig. 3