



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



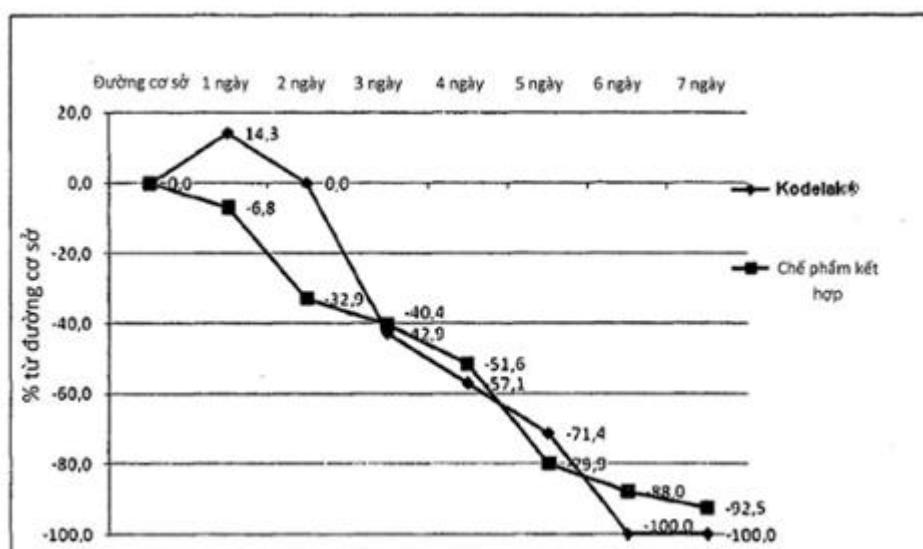
1-0026409

(51)⁷ A61K 39/395; C07K 16/44; C07K 16/18; C07K 16/26; A61K 41/00; A61P 11/00 (13) B

(21) 1-2013-00534 (22) 15/07/2011
(86) PCT/IB2011/002346 15/07/2011 (87) WO/2012/010973 26/01/2012
(30) 2010130352 21/07/2010 RU; 2011125992 24/06/2011 RU
(45) 25/11/2020 392 (43) 25/07/2013 304A
(76) EPSHTEIN, Oleg, Ilich (RU)
4 Samotyochny Per., D.3, Kv. 72, Moscow, 127473, Russian Federation
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM KẾT HỢP ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH HOẶC TÌNH TRẠNG BỆNH ĐƯỜNG HÔ HẤP

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin để sử dụng trong điều trị và ngăn ngừa tình trạng bệnh hoặc rối loạn đường hô hấp trên và các triệu chứng có liên quan đến tình trạng bệnh hoặc rối loạn này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp bao gồm (a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, (b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và (c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin để sử dụng trong điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp cấp và mạn tính và triệu chứng của chứng ho.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nhiễm trùng đường hô hấp ở người và chứng ho đã gây ra nhiều đau đớn trong nhiều thế kỷ. Các bệnh nhiễm trùng này nhìn chung được tin là gây ra bởi vi sinh vật như vi khuẩn và virus mà có thể ở trong không khí hoặc được lây truyền thông qua sự tiếp xúc trực tiếp. Giai đoạn đầu của sự nhiễm trùng thường được đặc trưng bởi sự xung huyết xoang, thường được đi kèm bởi sự sản xuất dịch nhầy nhiều. Sau đó, sự nhiễm trùng có thể lan rộng xuống cổ họng, phế quản và phổi. Chứng cảm lạnh thông thường, một trong số các tổn thương do bệnh hay xảy ra nhất của loài người (còn được gọi là viêm mũi không phải dị ứng, bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên do virus, URI do virus) là bệnh nhiễm trùng dễ lây và từ lâu đã là nguồn gây tiêu tốn thời gian và tiền bạc, cũng như nguyên nhân chính của việc đi khám bệnh.

Mặc dù nhiều phương pháp điều trị đã được đề xuất và được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên và các triệu chứng của nó, nhưng công hiệu và tác dụng phụ của nó để lại nhiều điều cần suy nghĩ. Các chất kháng sinh, mà được bác sĩ kê đơn với tần xuất khác nhau là không hiệu quả cả về mặt lý thuyết lẫn thực hành do chứng cảm lạnh thông thường là gây ra bởi virus, chứ không phải là vi khuẩn (Gonzales R, et al "Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians", JAMA Sep. 17, 1997; 278(11) 901-4; Mainous A. G., et al, "Antibiotics and upper respiratory infection: do some folks think there is a cure for the common cold?" J Fam Pract 1996 April; 42 (4); 357-61). Thuốc chữa cảm lạnh không cần kê đơn luôn tác động để ngăn chặn triệu chứng một cách cục bộ thông qua các tác động chống lại các chất như

histamin (nhóm thuốc kháng histamin, ví dụ, Benadryl) hoặc thông qua các tác động khác nhau đến hệ thần kinh tự trị (như ephedrin).

Tác động ho là một phản xạ bảo vệ. Tuy nhiên, chứng ho dai dẳng khác thường và nó thường là do URTI. Chứng ho có thể ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của một người bất kỳ nếu nó trở nên quá mức và/hoặc sâu. Thuốc ngăn chặn chứng ho và thuốc long đờm không cần kê đơn đã được chứng tỏ là không hiệu quả. Hơn nữa, nhiều thuốc trong số các thuốc này đã được chứng tỏ là gây ra các tác dụng phụ bất lợi, đặc biệt là ở trẻ em. Thuốc ho kê theo đơn duy nhất được chứng tỏ là có lợi, theo The American College of Chest Physicians, là codein. Tuy nhiên, đã chứng tỏ trong tài liệu rằng sản phẩm dẫn xuất của codein được kê để ngăn chặn chứng ho chỉ có tác dụng khi sử dụng ở các liều mà gây ra tác dụng phụ, như chứng táo bón dạ dày-ruột non, giảm đau an thần, và suy giảm hô hấp. Có ít, nếu có, dược phẩm mà đã được thấy là giải quyết được chứng ho.

Do đó, có nhu cầu đối với chất hữu hiệu trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp trên, bao gồm chứng cảm lạnh thông thường và triệu chứng của nó. Sáng chế liên quan đến chất như vậy và phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp trên và triệu chứng của bệnh đường hô hấp trên này.

Tác dụng trị liệu của dạng được pha loãng cực hạn (hoặc nồng độ cực thấp) của kháng thể được tăng cường hiệu lực bởi kỹ thuật vi lượng đồng căn (dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực) đã được phát hiện bởi Dr. Oleg I. Epshtein. Ví dụ, US 7,582,294 bộc lộ thuốc để điều trị chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính hoặc chứng viêm tuyến tiền liệt bằng cách sử dụng dạng được hoạt hóa theo cách vi lượng đồng căn của kháng thể kháng kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA).

Kinin là peptit phân tử lượng thấp tham gia vào quá trình viêm do nó có khả năng hoạt hóa tế bào nội mô và, kết quả là, dẫn đến sự giãn mạch, độ thấm mạch tăng, sản xuất nitric oxit, và huy động axit arachidonic. Bradykinin được xác định là thành viên tốt nhất của nhóm các chất hoạt mạch này. Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. J Allergy Clin Immunol. 2002 Feb 109(2):195-209.

Bradykinin được giải phóng khi viêm, chấn thương, tổn thương do bỏng, sốc, dị ứng, và bệnh tim mạch đặc trưng xảy ra. Ngay khi được giải phóng, bradykinin khơi mào hoặc làm tăng tiết chất trung gian, mà kích thích mút thần kinh hướng tâm cảm giác, từ bạch cầu.

Thụ thể đối với bradykinin đóng vai trò quan trọng trong việc cảm ứng chứng ho. Bradykinin có các tính chất hoạt mạch và gây ra chứng ho bằng cách tác động đến lớp niêm mạc của đường hô hấp trên. Epstein et al., *Ultralow doses of antibodies to inflammatory mediators: Antitussive properties of antibodies to bradykinin, histamine and serotonin*, *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Supplement 1, 2003, pgs 146-149. Liều cực thấp của kháng thể kháng bradykinin đã được biết. Epstein et al., 2003.

Histamin có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh y học, bao gồm viêm, hen suyễn, dị ứng, viêm da dị ứng và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Histamin tác dụng bằng cách tác động đến các thụ thể histamin đặc trưng mà thuộc bốn loại chính, H1, H2, H3 và H4. Kiểu phụ thụ thể histamin đặc trưng có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh y học đặc trưng. Chất đối kháng thụ thể H1 (kháng histamin) được sử dụng rộng rãi để điều trị các phản ứng dị ứng gồm viêm mũi dị ứng (cảm mạo), mày đay, vết cắn của côn trùng và tính tăng nhạy cảm với thuốc. Chất đối kháng thụ thể H2 thường được sử dụng làm chất ức chế sự tiết axit dạ dày. Chúng được lựa chọn sử dụng làm thuốc để điều trị loét tiêu hóa, làm thuốc thay thế dòng thứ hai trong điều trị hội chứng Zollinger-Ellison và để điều trị viêm thực quản do trào ngược. H3 dường như điều hòa tín hiệu vào tiền đình (Ccoz 2005). Thụ thể H4 dường như có liên quan đến tác động viêm.

Liều cực thấp của các kháng thể kháng histamin đã được thấy là có hoạt tính chống loét, Krylova et al., *Antiulcer activity of ultralow doses of antibodies to histamine under experimental conditions*, *Bull Exp Biol Med* 2003 Jan;135 Suppl 7:80-2.

Morphin là chất giảm đau gây ngủ hiệu nghiệm chủ yếu được sử dụng để làm giảm đau. Morphin cũng được sử dụng để kiểm soát chứng khó thở do suy tim, chứng phù phổi và chứng ho, để làm thuốc giảm đau an thần, và để kiểm soát chứng tiêu chảy. Tác dụng quan trọng nhất của morphin là giảm đau, thôi miên, suy giảm hô hấp,

tác dụng giảm đau hệ thần kinh trung ương, và để làm chất gây mê cục bộ. Morphin được sử dụng một cách hiệu quả bằng cách tiêm, nhưng dường như vẫn thiếu các nguyên liệu được dùng để sử dụng morphin qua đường miệng để làm chất giảm đau, để làm chất phụ thêm với chất gây mê, để làm chất trị ho, và trị liệu chống tiêu chảy không đặc hiệu trong lĩnh vực dược và y học.

Liều cực thấp của các kháng thể kháng morphin đã được biết. Beregovoi, et al., Effect of antibodies to morphine in ultralow doses on induction of long-term potentiation in hippocampal slices from rats with chronic morphine dependence, Bull Exp Biol Med. 2003 Jan;135 Suppl 7:26-8.

Vẫn có nhu cầu đối với phép trị liệu mới đối với rối loạn hô hấp và chứng ho.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm và phương pháp điều trị và ngăn ngừa tình trạng bệnh hoặc rối loạn đường hô hấp trên và các triệu chứng có liên quan đến tình trạng bệnh hoặc rối loạn này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.

Theo một biến thể, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin, trong đó kháng thể là kháng bradykinin nguyên vẹn hoặc mảnh của nó.

Theo một biến thể, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin, trong đó kháng thể là kháng histamin nguyên vẹn hoặc mảnh của nó.

Theo một biến thể, được phẩm kết hợp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin là ở

dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) mà sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) mà sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn.

Theo một biến thể, dược phẩm kết hợp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) mà sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) mà sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn.

Theo một biến thể, dược phẩm kết hợp theo khía cạnh này của sáng chế bao gồm dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) mà sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn. Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30, và C50) hoặc (C12, C30 và C200) sau đó có thể được tẩm lên trên chất mang rắn.

Tốt hơn là, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên, tốt hơn nữa là, kháng thể đa dòng. Theo một biến thể theo khía cạnh này của sáng chế, dạng được hoạt hóa-được

tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin được điều chế bằng nhiều lần pha loãng theo phần trăm liên tiếp kết hợp với lắc mỗi lần pha loãng.

Tốt hơn là, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên, tốt hơn nữa là, kháng thể đa dòng. Theo một biến thể theo khía cạnh này của sáng chế, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin được điều chế bằng nhiều lần pha loãng theo phần trăm liên tiếp kết hợp với lắc mỗi lần pha loãng.

Tốt hơn là, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên, tốt hơn nữa là, kháng thể đa dòng. Theo một biến thể theo khía cạnh này của sáng chế, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin được điều chế bằng nhiều lần pha loãng theo phần trăm liên tiếp kết hợp với lắc mỗi lần pha loãng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh hô hấp, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin. Tốt hơn là, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin được sử dụng ở dạng được phẩm kết hợp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân mắc rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp, bằng cách sử dụng được phẩm kết hợp trong đó được phẩm này bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.

Theo một biến thể, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do virus.

Theo biến thể khác, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là rối loạn đường hô hấp trên cấp tính.

Theo biến thể khác, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là rối loạn đường hô hấp trên mạn tính.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân mắc triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp trên, bằng cách sử dụng được phẩm kết hợp trong đó được phẩm này bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.

Theo một biến thể, triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là chứng ho.

Theo một biến thể theo sáng chế, sáng chế đề xuất việc sử dụng từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị của dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị của dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị của dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin, mỗi dạng liều lượng này được sử dụng từ một lần một ngày đến bốn lần một ngày. Tốt hơn là, từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị của mỗi trong số các dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của các kháng thể được sử dụng hai lần một ngày.

Theo biến thể được ưu tiên theo khía cạnh này của sáng chế, sáng chế mô tả việc sử dụng từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị, của được phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin, mỗi dạng liều lượng này được sử dụng từ một lần một ngày đến bốn lần một ngày. Tốt hơn là, từ một đến hai dạng liều lượng đơn vị được sử dụng hai lần một ngày.

Theo biến thể được ưu tiên khác theo khía cạnh này của sáng chế, hỗn hợp được sử dụng ở dạng một dạng liều lượng đơn vị bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin, tốt hơn là hai lần một ngày.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 – Thể hiện sự thay đổi cường độ ho ban đêm được đánh giá dựa trên thang đo cường độ ho, sự thay đổi điểm số trung bình nhóm I (%)

FIG. 2 – Thể hiện sự thay đổi cường độ ho ban ngày được đánh giá dựa trên thang đo cường độ ho, sự thay đổi điểm số trung bình nhóm I (%).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Đối với các điểm yêu cầu bảo hộ này, phần chú giải thuật ngữ sau đây đưa ra các định nghĩa có liên quan.

Thuật ngữ “kháng thể” theo sáng chế nghĩa là globulin miễn dịch liên kết đặc hiệu với, và nhờ đó được xác định là bổ sung với, sự sắp xếp không gian cụ thể và có cực của phân tử khác. Các kháng thể như được trích dẫn trong các điểm yêu cầu bảo hộ có thể bao gồm globulin miễn dịch đầy đủ hoặc mảnh của chúng, có thể là tự nhiên, đa dòng hoặc đơn dòng, và có thể bao gồm nhiều lớp và isotyp khác nhau, như IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b và IgG3, IgM, v.v.. Các mảnh của chúng có thể gồm Fab, Fv và F(ab')₂, Fab', và các mảnh tương tự. “Kháng thể” dạng số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều “các kháng thể”.

Thuật ngữ “dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” hoặc “dạng được tăng cường hiệu lực”, một cách tương ứng, liên quan đến các kháng thể theo sáng chế chỉ sản phẩm của sự tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của dung dịch ban đầu bất kỳ của các kháng thể. “Sự tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn” chỉ việc sử dụng phương pháp của phép chữa vi lượng đồng căn để truyền công hiệu vi lượng đồng căn cho dung dịch ban đầu của chất có liên quan. Mặc dù không bị giới hạn như vậy, ‘sự tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn’ có thể bao gồm, ví dụ, pha loãng lặp lại liên tiếp kết hợp với xử lý bên ngoài, cụ thể là lắc (cơ học). Theo cách khác, dung dịch ban đầu của kháng thể được pha loãng liên tiếp lặp lại và lắc nhiều lần theo phương thẳng đứng mỗi dung dịch thu được theo kỹ thuật vi lượng đồng căn. Nồng độ được ưu tiên của dung dịch ban đầu của kháng thể trong dung môi, tốt hơn là, nước hoặc hỗn hợp nước-rượu etylic, nằm trong khoảng từ

khoảng 0,5 đến khoảng 5,0 mg/ml. Quy trình được ưu tiên để điều chế mỗi thành phần, tức là dung dịch kháng thể, là sử dụng hỗn hợp của ba dung dịch pha loãng trong nước hoặc nước-rượu của dung dịch nền ban đầu (còn ngọt nước cái) của các kháng thể được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{200} lần, một cách tương ứng, tương đương với các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm (C12, C30, và C200) hoặc việc sử dụng hỗn hợp của ba dung dịch pha loãng trong nước hoặc trong nước-rượu của dung dịch nền ban đầu của các kháng thể được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{50} lần, một cách tương ứng, mà tương đương với các dung dịch pha loãng theo phần trăm theo phép vi lượng đồng căn (C12, C30 và C50). Ví dụ về sự tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn được mô tả trong US 7,572,441 và US 7,582,294, các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong khi thuật ngữ “dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “liều cực thấp” được sử dụng trong phần các ví dụ. Thuật ngữ “liều cực thấp” trở thành thuật ngữ kỹ thuật trong lĩnh vực kỹ thuật này được tạo ra bởi việc nghiên cứu và sử dụng dạng được pha loãng và được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của chất. Thuật ngữ “liều cực thấp” hoặc “các liều cực thấp” đồng nghĩa hoàn toàn và cơ bản với thuật ngữ dạng ‘được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực’ được sử dụng trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Nói cách khác, kháng thể là ở dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” hoặc “được tăng cường hiệu lực” khi có mặt ba yếu tố sau. Thứ nhất, dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể là sản phẩm của quy trình điều chế được chấp nhận trong kỹ thuật vi lượng đồng căn. Thứ hai, dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể phải có hoạt tính sinh học được xác định bằng các phương pháp được chấp nhận trong dược lý học hiện đại. Và thứ ba, hoạt tính sinh học được thể hiện bởi dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể không thể được giải thích bởi sự có mặt của dạng phân tử của kháng thể trong sản phẩm sau cùng của quy trình vi lượng đồng căn.

Ví dụ, dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể có thể được điều chế bằng cách cho kháng thể đã được phân lập, ban đầu ở dạng phân tử qua nhiều lần pha loãng liên tiếp kết hợp với tác động bên ngoài, như lắc cơ học. Việc xử lý bên ngoài trong quá trình làm giảm nồng độ cũng có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho tiếp xúc với siêu âm, điện từ, hoặc các yếu tố vật lý khác. V. Schwabe

"Homeopathic medicines", M., 1967, US 7,229,648 US 4,311,897, các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, mô tả các quy trình như vậy mà là các phương pháp tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn đã được chấp nhận trong kỹ thuật vi lượng đồng căn. Quy trình này dẫn đến sự giảm đồng đều trong nồng độ phân tử của dạng phân tử ban đầu của kháng thể. Quy trình này được lặp lại cho đến khi thu được công hiệu vi lượng đồng căn mong muốn. Đối với kháng thể riêng rẽ, công hiệu vi lượng đồng căn được yêu cầu có thể được xác định bằng cách cho các dung dịch pha loãng trung gian qua thử nghiệm sinh học trong mô hình thử nghiệm được lý mong muốn. Mặc dù không bị giới hạn như vậy, 'sự tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn' có thể bao gồm, ví dụ, pha loãng lặp lại liên tiếp kết hợp với xử lý bên ngoài, cụ thể là lắc theo phương thẳng đứng (cơ học). Theo cách khác, dung dịch ban đầu của kháng thể được pha loãng liên tiếp lặp lại và lắc nhiều lần theo phương thẳng đứng mỗi dung dịch thu được theo kỹ thuật vi lượng đồng căn. Nồng độ được ưu tiên của dung dịch ban đầu của kháng thể trong dung môi, tốt hơn là, nước hoặc hỗn hợp nước-rượu etylic, nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 5,0 mg/ml. Quy trình được ưu tiên để điều chế mỗi thành phần, tức là dung dịch kháng thể, là sử dụng hỗn hợp của ba dung dịch pha loãng trong nước hoặc nước-rượu của dung dịch nền ban đầu (cồn ngọt nước cái) của các kháng thể được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{200} lần, một cách tương ứng, tương đương với các lần pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30 và C200 hoặc hỗn hợp của ba dung dịch pha loãng trong nước hoặc nước-rượu của dung dịch nền ban đầu (cồn ngọt nước cái) của các kháng thể được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{50} lần, một cách tương ứng, tương đương với các lần pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30 và C50. Ví dụ về cách để thu được công hiệu mong muốn cũng được đưa ra, ví dụ, trong US 7,229,648 và 4,311,897, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Quy trình có thể áp dụng được cho dạng "được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực" của các kháng thể được nêu trong bản mô tả này được bộc lộ chi tiết hơn dưới đây.

Có nhiều vấn đề bàn cãi về việc điều trị theo phép vi lượng đồng căn cho đối tượng là người. Mặc dù sáng chế dựa trên các quy trình vi lượng đồng căn đã được chấp nhận để thu được dạng "được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực" của các kháng thể, sáng chế không đơn nhất dựa vào phép chữa theo cách vi lượng đồng căn ở đối

tượng là người để chứng tỏ hoạt tính. Tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện và các mô hình thử nghiệm được lý đã được chấp nhận đã chứng tỏ rằng dung môi thu được sau cùng từ nhiều lần pha loãng liên tiếp dạng phân tử ban đầu của kháng thể có hoạt tính cuối cùng không có liên quan đến sự có mặt của các lượng vết của dạng phân tử của kháng thể này trong dung dịch pha loãng đích. Dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này được kiểm tra về hoạt tính sinh học trong mô hình thử nghiệm được lý về hoạt tính đã được chấp nhận, trong thử nghiệm in vitro thích hợp, hoặc in vivo trong mô hình thử nghiệm thích hợp ở động vật. Các thử nghiệm được đưa ra tiếp dưới đây đưa ra bằng chứng về hoạt tính sinh học trong các mô hình thử nghiệm như vậy. Các nghiên cứu lâm sàng ở người, cũng đưa ra bằng chứng rằng hoạt tính được quan sát trong mô hình thử nghiệm ở động vật được biến chuyển thành trị liệu ở người. Nghiên cứu ở người cũng đưa ra bằng chứng về sự sẵn có của dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” được nêu trong bản mô tả này để điều trị các bệnh hoặc rối loạn đặc trưng ở người đã được chấp nhận là các tình trạng bệnh lý trong ngành y học.

Tương tự, dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể như được yêu cầu bảo hộ bao gồm duy nhất dung dịch hoặc chế phẩm rắn mà hoạt tính sinh học của nó không thể được giải thích bởi sự có mặt của dạng phân tử của kháng thể còn lại từ dung dịch bắt đầu, ban đầu. Nói cách khác, mặc dù dự tính rằng dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể có thể chứa các lượng vết của dạng phân tử ban đầu của kháng thể, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này không thể quy hoạt tính sinh học quan sát được trong các mô hình thử nghiệm được lý đã được chấp nhận cho dạng phân tử còn lại của kháng thể với mức độ tin cậy bất kỳ do nồng độ cực kỳ thấp của dạng phân tử của kháng thể còn lại sau các lần pha loãng liên tiếp. Mặc dù sáng chế không bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, hoạt tính sinh học của dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của các kháng thể theo sáng chế không thể quy cho dạng phân tử ban đầu của kháng thể. Được ưu tiên là dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể ở dạng lỏng hoặc rắn trong đó nồng độ của dạng phân tử ban đầu của kháng thể là dưới giới hạn phát hiện của các kỹ thuật phân tích đã được chấp nhận, như điện di mao dẫn và sắc ký lỏng tính năng cao. Được đặc biệt ưu tiên là dạng “được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực” của kháng thể ở dạng lỏng hoặc dạng rắn trong đó nồng độ của dạng phân tử

ban đầu của kháng thể là dưới số Avogadro. Trong dược lý học của các dạng phân tử của các chất trị liệu, thông lệ phổ biến là tạo ra đường cong đáp ứng - liều lượng trong đó mức đáp ứng dược lý được vẽ đồ thị so với nồng độ của thuốc hoạt tính được sử dụng cho đối tượng hoặc được thử nghiệm in vitro. Mức tối thiểu của thuốc mà tạo ra đáp ứng phát hiện được bất kỳ được biết là liều ngưỡng. Cụ thể được bao gồm và được ưu tiên là dạng “dược hoạt hóa-dược tăng cường hiệu lực” của các kháng thể chứa kháng thể phân tử, nếu có, ở nồng độ dưới liều ngưỡng đối với dạng phân tử của kháng thể trong mô hình thử nghiệm sinh học đã cho.

Thuật ngữ “thang đo cường độ ho” là bản câu hỏi để đánh giá chủ quan mức độ trầm trọng của chứng ho trong khoảng thời gian ban ngày và ban đêm bởi các bệnh nhân và gồm các câu hỏi sau được đánh giá từ 0 đến 5 điểm:

Ban ngày

- 0 điểm - Không có chứng ho
- 1 điểm - Chứng ho trong một khoảng thời gian ngắn
- 2 điểm - Chứng ho trong nhiều hơn hai khoảng thời gian ngắn
- 3 điểm - Chứng ho thường xuyên, không cản trở các hoạt động thông thường
- 4 điểm - Chứng ho thường xuyên, cản trở các hoạt động thông thường
- 5 điểm - Chứng ho gây đau đớn, hầu như cả ngày

Ban đêm

- 0 điểm – Không có chứng ho
- 1 điểm - Chứng ho chỉ khi thức giấc/chứng ho chỉ khi đi ngủ
- 2 điểm - Thức dậy ngay hoặc dậy sớm do chứng ho
- 3 điểm – Thức dậy thường xuyên do chứng ho
- 4 điểm - Chứng ho thường xuyên, hầu như cả đêm
- 5 điểm - Chứng ho gây đau đớn.

Sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm a) dạng dược hoạt hóa-dược tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng dược hoạt hóa-dược tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng dược hoạt hóa-dược tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin. Như được nêu ở trên trong bản mô tả này, mỗi trong số các thành phần riêng rẽ của hỗn hợp nhìn chung đã được biết đối với các ứng dụng y tế riêng rẽ của chính nó. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã bất ngờ

phát hiện ra rằng việc sử dụng hỗn hợp này làm giảm một cách rõ rệt các triệu chứng của chứng ho và hỗ trợ điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp trên.

Dược phẩm kết hợp theo khía cạnh này của sáng chế có thể ở dạng lỏng hoặc ở dạng rắn. Mỗi trong số các dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể được bao gồm trong dược phẩm được điều chế từ dạng phân tử ban đầu của kháng thể thông qua quy trình đã được chấp nhận trong kỹ thuật vi lượng đồng căn. Kháng thể bắt đầu có thể là kháng thể đơn dòng, hoặc đa dòng được điều chế theo các quy trình đã biết, ví dụ, như được mô tả trong *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Meditsyna", 1987, p. 9-33; and "Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after" bởi Laffly E., Sodoyer R. – 2005 – Vol. 14. – N 1-2. P.33-55, cả hai tài liệu này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các kháng thể đơn dòng có thể thu được, ví dụ, bằng kỹ thuật tế bào lai. Giai đoạn ban đầu của quy trình này bao gồm gây miễn dịch dựa trên các nguyên tắc đã được phát triển trong quá trình điều chế kháng huyết thanh đa dòng. Các giai đoạn thực hiện khác bao gồm sản xuất các tế bào lai tạo ra các dòng vô tính của các kháng thể với tính đặc hiệu đồng nhất. Việc phân lập riêng rẽ chúng được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp giống như trong trường hợp điều chế kháng huyết thanh đa dòng.

Các kháng thể đa dòng có thể thu được thông qua việc gây miễn dịch chủ động cho động vật. Đối với mục đích này, ví dụ, các động vật thích hợp (ví dụ, thỏ) nhận được một dãy các dung dịch tiêm chứa kháng nguyên thích hợp, là bradykinin, histamin hoặc morphin. Hệ miễn dịch của động vật tạo ra các kháng thể tương ứng, mà được thu gom từ động vật theo cách đã biết. Quy trình này có thể điều chế được huyết thanh giàu kháng thể đơn đặc hiệu.

Nếu muốn, huyết thanh chứa kháng thể có thể được tinh chế, ví dụ bằng cách sử dụng sắc ký affin, cất phân đoạn bằng sự kết tủa muối hoặc sắc ký trao đổi ion. Huyết thanh giàu kháng thể, đã được tinh chế thu được có thể được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu để điều chế dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của các kháng thể. Nồng độ được ưu tiên của dung dịch kháng thể ban đầu thu được trong dung môi, tốt hơn nếu là nước hoặc hỗn hợp nước-rượu etylic, nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 5,0 mg/ml.

Quy trình được ưu tiên để điều chế mỗi thành phần của thuốc hỗn hợp theo sáng chế là sử dụng hỗn hợp của ba dung dịch pha loãng rượu-nước của dung dịch nền sơ cấp của các kháng thể được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{50} lần, một cách tương ứng, tương đương với các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30, và C50 hoặc được pha loãng 100^{12} , 100^{30} và 100^{200} lần, một cách tương ứng, tương đương với các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30 và C200. Để điều chế dạng liều lượng rắn, chất mang rắn được xử lý bằng dung dịch mong muốn thu được thông qua quy trình vi lượng đồng căn. Để thu được dạng liều lượng đơn vị rắn của hỗn hợp theo sáng chế, khối chất mang được tẩm với mỗi trong số các dung dịch pha loãng. Cả hai loại tẩm đều thích hợp để điều chế dạng liều lượng hỗn hợp mong muốn.

Theo phương án được ưu tiên, nguyên liệu khởi đầu để điều chế dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực mà bao gồm hỗn hợp theo sáng chế là kháng thể đa dòng, được làm tăng bởi động vật kháng kháng nguyên tương ứng, cụ thể là, bradykinin, histamin hoặc morphin. Để thu được dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của các kháng thể đa dòng kháng bradykinin, kháng nguyên mong muốn có thể được tiêm dưới dạng chất sinh miễn dịch vào động vật thí nghiệm, tốt hơn là, thỏ. Trình tự sau của bradykinin được bao gồm một cách cụ thể làm kháng nguyên thích hợp:

SEQ. ID. NO. 1

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg

1

5

9

Quy trình nêu làm ví dụ để điều chế các kháng thể đa dòng khởi đầu kháng bradykinin có thể được mô tả như sau. Trong 7-9 ngày trước khi lấy mẫu máu, 1-3 lần tiêm trong tĩnh mạch của kháng nguyên mong muốn được thực hiện đối với thỏ để làm tăng mức độ của các kháng thể đa dòng trong dòng máu thỏ. Trong quá trình gây miễn dịch, các mẫu máu được lấy để thử nghiệm mức kháng thể. Thông thường, mức tối đa của phản ứng miễn dịch của kháng nguyên hòa tan đạt được trong 40 đến 60 ngày sau lần tiêm kháng nguyên đầu tiên. Sau khi kết thúc chu kỳ gây miễn dịch đầu tiên, thỏ có khoảng thời gian hồi phục 30 ngày, sau đó việc tái gây miễn dịch được thực hiện với 1-3 lần tiêm trong tĩnh mạch khác.

Để thu được kháng huyết thanh chứa các kháng thể mong muốn, máu của thỏ đã được gây miễn dịch được thu gom từ thỏ và được đặt trong ống ly tâm dung tích 50 ml. Các khối sản phẩm được tạo thành trên vách ống được lấy ra bằng bay gỗ, và que được đặt vào khối ở tâm ống. Sau đó, máu được đặt trong tủ lạnh trong một đêm ở nhiệt độ khoảng 40°C. Vào ngày hôm sau, khối trên bay được lấy ra, và chất lỏng còn lại được ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 13.000 vòng/phút. Chất lỏng nổi bề mặt là kháng huyết thanh đích. Kháng huyết thanh thu được thường có màu vàng. 20% NaN₃ (nồng độ khối lượng) được bổ sung trong kháng huyết thanh đến nồng độ cuối cùng bằng 0,02% và được bảo quản trước khi sử dụng ở trạng thái đông lạnh ở nhiệt độ -20°C hoặc không có NaN₃ ở nhiệt độ -70°C. Để tách riêng các kháng thể đích kháng bradykinin khỏi kháng huyết thanh, trình tự hấp thụ pha rắn sau là thích hợp:

10 ml kháng huyết thanh của thỏ được pha loãng hai lần với NaCl nồng độ 0,15 M, sau đó 6,26g Na₂SO₄ được bổ sung, được trộn và được ủ trong 12-16 giờ ở nhiệt độ 4°C. Phần cặn được loại bỏ bằng cách ly tâm, được pha loãng trong 10 ml đệm phosphat và được thẩm tách đối với cùng đệm trong một đêm ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau khi phần cặn được loại bỏ, dung dịch được cấp vào cột DEAE-xenluloza đã được làm cân bằng bởi đệm phosphat. Phân đoạn kháng thể được xác định bằng cách đo mật độ quang của nước giải hấp ở 280 nm.

Kháng thể thô đã được tách riêng được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký affin bằng cách gắn kháng thể thu được với bradykinin được định vị trên nền không tan của môi trường sắc ký, với sự rửa giải tiếp theo bởi các dung dịch muối trong nước đã được cô đặc.

Dung dịch đệm thu được được sử dụng làm dung dịch ban đầu cho quy trình pha loãng theo phép vi lượng đồng căn được sử dụng để điều chế dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể. Nồng độ được ưu tiên của dung dịch nền ban đầu của của kháng thể thô đa dòng kháng bradykinin đã được tinh chế kháng nguyên nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0 mg/ml, tốt hơn là, từ 2,0 đến 3,0 mg/ml.

Các kháng thể đa dòng kháng morphin có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp đã được mô tả ở trên tương tự với phương pháp được sử dụng cho bradykinin có sử dụng morphin hemisuccinat được liên hợp với KLH làm chất sinh miễn dịch.

Các kháng thể đa dòng kháng histamin, mà là amin nguồn gốc sinh học (4-(2-aminoethyl)-imidazol hoặc beta-imidazolyl etylamin có công thức hóa học $C_5H_9N_3$) có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp đã được mô tả ở trên sử dụng tá dược và histamin dihydroclorua được sản xuất thương mại.

Dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của mỗi thành phần của hỗn hợp có thể được điều chế từ dung dịch ban đầu bởi sự tăng cường hiệu lực theo cách vi lượng đồng căn, tốt hơn nếu sử dụng phương pháp làm giảm nồng độ theo tỷ lệ bằng cách pha loãng theo dãy 1 phần của mỗi dung dịch trước (bắt đầu bằng dung dịch ban đầu) trong 9 phần (đối với sự pha loãng thập phân) hoặc trong 99 phần (đối với sự pha loãng theo phần trăm) hoặc trong 999 phần (đối với sự pha loãng theo phần nghìn) của dung môi trung tính, bắt đầu với nồng độ của dung dịch ban đầu của kháng thể trong dung môi, tốt hơn là, nước hoặc hỗn hợp nước-rượu etylic, nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 5,0 mg/ml, kết hợp với tác động bên ngoài. Tốt hơn là, tác động bên ngoài này bao gồm nhiều lần lắc theo phương thẳng đứng (động lực hóa) mỗi lần pha loãng. Tốt hơn là, các vật chứa riêng rẽ được sử dụng cho mỗi lần pha loãng tiếp theo đến mức công hiệu hoặc hệ số pha loãng yêu cầu. Phương pháp này đã được chấp nhận rộng rãi trong kỹ thuật vi lượng đồng căn. Xem, ví dụ, V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, p. 14-29, tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Ví dụ, để điều chế dung dịch 12 phần trăm (được biểu thị là C12), một phần của dung dịch nền ban đầu của các kháng thể kháng bradykinin với nồng độ bằng 3,0 mg/ml được pha loãng trong 99 phần dung môi gốc nước hoặc gốc nước-rượu trung tính (tốt hơn là, rượu etylic 15%) và sau đó lắc theo phương thẳng đứng nhiều lần (10 lần và hơn 10 lần) để tạo ra dung dịch pha loãng phần trăm thứ nhất (được biểu thị là C1). Dung dịch pha loãng theo phần trăm thứ hai (C2) được điều chế từ sự pha loãng phần trăm thứ nhất C1. Quy trình này được lặp lại 11 lần để điều chế dung dịch pha loãng theo phần trăm thứ 12 (C12). Do đó, dung dịch pha loãng theo phần trăm thứ 12 (C12) biểu thị dung dịch thu được bởi 12 lần pha loãng theo dãy một phần của dung dịch nền ban đầu của các kháng thể kháng bradykinin với nồng độ bằng 3,0 mg/ml trong 99 phần của dung môi trung tính trong các vật chứa khác nhau, tương đương với dung dịch pha loãng theo phần trăm theo phép vi lượng đồng căn C12. Các quy trình tương tự với hệ số pha loãng có liên quan được thực hiện để thu được các dung dịch

pha loãng C30, C50 và C200. Các dung dịch pha loãng trung gian có thể được thử nghiệm trong mô hình thử nghiệm sinh học mong muốn để kiểm tra hoạt tính. Dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực được ưu tiên đối với cả hai kháng thể bao gồm hỗn hợp theo sáng chế là hỗn hợp của các dung dịch pha loãng C12, C30, và C50 hoặc các dung dịch pha loãng C12, C30 và C200. Khi sử dụng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn khác nhau (chủ yếu là theo phần trăm) của các hoạt chất làm thành phần lỏng có hoạt tính sinh học, mỗi thành phần của chế phẩm (ví dụ, C12, C30, C50, C200) được điều chế riêng rẽ theo quy trình đã được mô tả ở trên cho đến khi sự pha loãng tiếp theo đến cuối cùng thu được (ví dụ, cho đến C11, C29, và C199 một cách tương ứng), và sau đó một phần của mỗi thành phần được bổ sung trong một vật chứa theo thành phần của hỗn hợp và được trộn với lượng dung môi yêu cầu (ví dụ, với 97 phần đối với sự pha loãng theo phần trăm).

Có thể sử dụng hoạt chất dưới dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn khác nhau, ví dụ thập phân và/hoặc theo phần trăm (D20, C30, C100 hoặc C12, C30, C50 hoặc C12, C30, C200, v.v.), công hiệu của nó được xác định theo thử nghiệm bằng cách thử nghiệm dung dịch pha loãng này trong mô hình thử nghiệm sinh học thích hợp, ví dụ, trong các mô hình thử nghiệm được mô tả trong phần ví dụ trong bản mô tả này.

Trong quá trình làm giảm nồng độ và tăng cường hiệu lực, việc lắc theo phương thẳng đứng có thể được thay thế cho việc tiếp xúc bên ngoài với siêu âm, trường điện từ hoặc quy trình tác động bên ngoài tương tự bất kỳ đã được chấp nhận trong kỹ thuật vi lượng đồng căn.

Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng chất lỏng hoặc ở dạng liều lượng đơn vị rắn. Dạng lỏng được ưu tiên của dược phẩm là hỗn hợp, tốt hơn là, ở tỷ lệ 1:1 của dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng bradykinin, dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin. Chất mang lỏng được ưu tiên là nước hoặc hỗn hợp nước-rượu etylic.

Tốt hơn là, dược phẩm ở dạng liều lượng đơn vị rắn được bào chế từ các hạt chất mang dược dụng mà đã được làm bão hòa trước với các dung dịch pha loãng gốc nước hoặc gốc nước-rượu của dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng

thể. Dạng liều lượng rắn có thể ở dạng bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, bao gồm viên nén, viên nang, viên thuốc hình thoi, và các dạng khác. Để làm thành phần dược không có hoạt tính, có thể sử dụng glucoza, sucroza, maltoza, amylum, isomaltoza, isomalt và các mono- olygo- và polysacarit khác được sử dụng trong sản xuất dược phẩm cũng như các hỗn hợp kỹ thuật của các thành phần dược không có hoạt tính nêu trên với các chất phụ gia dược dụng khác, ví dụ, isomalt, crospovidon, natri xyclamat, natri saccharin, axit xitric khan v.v.), bao gồm chất làm trơn, chất làm phân rã, chất kết dính và chất tạo màu. Chất mang được ưu tiên là lactoza và isomalt. Dạng liều lượng dược có thể còn bao gồm các chất phụ gia dược chuẩn, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, magie stearat, và axit xitric.

Tốt hơn là, dược phẩm ở dạng liều lượng đơn vị rắn được bào chế từ các hạt chất mang dược dụng mà đã được làm bão hòa trước với các dung dịch pha loãng gốc nước hoặc gốc nước-rượu của dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng bradykinin, dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin. Chất mang được ưu tiên là isomalt. Dạng liều lượng dược có thể còn bao gồm các chất phụ gia dược chuẩn, ví dụ, xenluloza vi tinh thể, magie stearat và crospovidon.

Ví dụ về việc bào chế dạng liều lượng đơn vị rắn được nêu dưới đây.

Để bào chế dạng rắn dùng qua đường miệng, các hạt isomalt được tẩm dung dịch gốc nước hoặc gốc nước-rượu của dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng bradykinin, dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin với tỷ lệ 1 kg dung dịch kháng thể so với 5 hoặc 10 kg chất mang (1:5 đến 1:10). Để thực hiện việc tẩm, các hạt isomalt được tưới bão hòa trong tầng sôi hóa lỏng trong thiết bị tầng sôi (ví dụ "Hüttlin Pilotlab" bởi Hüttlin GmbH) tiếp theo làm khô thông qua dòng khí đã được gia nhiệt ở nhiệt độ dưới 40°C. Lượng ước tính của các hạt đã được làm khô (9,5 đến 98 phần khối lượng) và đã được bão hòa với dạng dược hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể được đặt trong thiết bị trộn, và được trộn với từ 2 đến 88 phần khối lượng của isomalt tinh khiết "không được làm bão hòa" (được sử dụng cho mục đích làm giảm chi phí và đơn giản hóa và tăng tốc quy trình công nghệ mà không làm giảm hiệu quả xử lý), từ 0,5 đến

0,7 phần khối lượng của natri xyclamat, từ 0,1 đến 1,5 phần khối lượng của magie stearat, từ 0,05 đến 0,07 phần khối lượng của sodicum sacarin và từ 1 đến 1,5 phần khối lượng của axit xitric. Khối lượng viên nén thu được được trộn đồng đều, và được nén bằng cách nén khô trực tiếp (ví dụ, trong máy nén Korsch – XL 400 viên nén) để tạo thành viên tròn 150 đến 500 mg, tốt hơn nếu là 250 mg. Sau khi nén, thu được các viên tròn 250 mg mà được làm bão hòa với dung dịch gốc nước-rượu (3,0-6,0 mg/viên tròn) của hỗn hợp của dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng bradykinin, dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin. Mỗi thành phần của hỗn hợp được sử dụng để tẩm chất mang là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30, và C50 hoặc hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30 và C200.

Theo biến thể khác, để bào chế dạng rắn dùng qua đường miệng, các hạt lactoza 100-300 μm được tẩm dung dịch gốc nước hoặc gốc nước-rượu của dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng bradykinin, dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin với tỷ lệ 1 kg dung dịch kháng thể so với 5 hoặc 10 kg lactoza (1:5 đến 1:10). Để thực hiện việc tẩm, các hạt lactoza được tẩm bão hòa trong tầng sôi hóa lỏng trong thiết bị tầng sôi (ví dụ "Hüttlin Pilotlab" bởi Hüttlin GmbH) tiếp theo làm khô thông qua dòng khí đã được gia nhiệt ở nhiệt độ dưới 40°C. Lượng ước tính của các hạt đã được làm khô (10 đến 34 phần khối lượng) và được làm bão hòa với dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể được đặt trong thiết bị trộn, và được trộn với 25 đến 45 phần khối lượng của lactoza tinh khiết "không được bão hòa" (được sử dụng cho mục đích làm giảm chi phí và đơn giản hóa và tăng tốc quy trình công nghệ mà không làm giảm hiệu quả xử lý), cùng với 0,1 đến 1 phần khối lượng của magie stearat, và 3 đến 10 phần khối lượng của xenluloza vi tinh thể. Khối lượng viên nén thu được được trộn đồng đều, và được nén bằng cách nén khô trực tiếp (ví dụ, trong máy nén Korsch – XL 400 viên nén) để tạo thành viên tròn 150 đến 500 mg, tốt hơn là, 300 mg. Sau khi nén, thu được các viên tròn 300 mg mà được làm bão hòa với dung dịch gốc nước-rượu (3,0-6,0 mg/viên tròn) của hỗn hợp của dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực

của các kháng thể kháng bradykinin, dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể kháng morphin. Mỗi thành phần của hỗn hợp được sử dụng để tải chất mang là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30, và C50 hoặc hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn theo phần trăm C12, C30 và C200.

Mặc dù sáng chế không bị giới hạn ở lý thuyết cụ thể bất kỳ, tin rằng dạng được hoạt hóa được tăng cường hiệu lực của các kháng thể được mô tả trong bản mô tả này không chứa dạng phân tử của kháng thể với lượng đủ để có hoạt tính sinh học được quy cho dạng phân tử này. Hoạt tính sinh học của thuốc kết hợp (được phẩm kết hợp) theo sáng chế được chứng tỏ một cách đầy đủ trong các ví dụ kèm theo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân mắc rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp, bằng cách sử dụng được phẩm kết hợp trong đó được phẩm này bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.

Theo phương án được ưu tiên rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp do virus.

Theo phương án được ưu tiên khác, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là rối loạn đường hô hấp trên cấp tính.

Theo phương án được ưu tiên, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là rối loạn đường hô hấp trên mạn tính.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh nhân mắc triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp trên, bằng cách sử dụng được phẩm kết hợp, trong đó được phẩm này bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.

Theo phương án được ưu tiên, triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh đường hô hấp là chứng ho.

Tốt hơn là, cho mục đích điều trị, hỗn hợp theo sáng chế được sử dụng từ một lần một ngày đến bốn lần một ngày, tốt hơn là hai lần một ngày, mỗi lần sử dụng bao gồm một hoặc hai dạng liều lượng đơn vị kết hợp.

Sáng chế được minh họa thêm dựa vào các ví dụ không giới hạn kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Ba mươi con chuột lang đực cân nặng 350-400 g được sử dụng trong các thử nghiệm. Chứng ho được gây ra bằng cách xông capsaicin ở 30 μ M sử dụng ống phun trong 5 phút. Số lượng giai đoạn ho được đếm trong 15 phút. Chứng ho được gây ra hai lần - một lần trước khi sử dụng thuốc (đường cơ sở) và lần thứ hai sau khi sử dụng. Nhóm đối chứng (120 μ L/chuột lang), được dùng nước cất. Nhóm thứ hai (40 μ L/chuột lang) được dùng kháng thể liều cực thấp kháng morphin. Nhóm thứ ba (120 μ L/chuột lang) được dùng hỗn hợp của các kháng thể liều cực thấp kháng bradykinin (ULDB), các kháng thể liều cực thấp kháng histamin (ULDH) và các kháng thể liều cực thấp kháng morphin (ULDM). Việc sử dụng là qua đường miệng (các giọt nhỏ qua đường miệng) 3 lần với khoảng cách 120 phút, lần cuối cùng 15 phút trước chứng ho gây ra bởi capsaicin.

Nghiên cứu tiết lộ rằng thuốc kết hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM gây ra tác dụng trị ho đáng kể hơn so với ULDM riêng rẽ. Các thuốc này ức chế chứng ho khoảng 55,2% và 21,5%, một cách tương ứng ($p < 0,05$) (Xem Bảng 1).

Bảng 1. Ảnh hưởng của các thuốc nghiên cứu đến số lượng giai đoạn ho, $M \pm m$

Nhóm động vật N=10	Số lượng giai đoạn ho trung bình		Sự ức chế chứng ho (% từ đường cơ sở)
	Đường cơ sở	Sau khi điều trị	
Đối chứng (nước cất)	9,6 $\pm$ 1,2	8,4 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 3,1 %
ULDM	11,7 $\pm$ 0,6	9,2 $\pm$ 0,5***	21,5 $\pm$ 1,2 % #
ULDB + ULDH + ULDM	11,6 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,3***	55,5 $\pm$ 1,8 % ##

Sự khác biệt là có ý nghĩa về mặt thống kê so với đường cơ sở: *** – $p < 0,001$

Sự khác biệt là có ý nghĩa về mặt thống kê so với đối chứng: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$)

Ví dụ 2

Viên nén có khối lượng 300 mg đã được làm bão hòa với dược phẩm chứa dung dịch nước-rượu (6 mg/viên nén) của dạng được hoạt hóa - được tăng cường hiệu lực của các kháng thể đa dòng ở thỏ đã được tinh chế ái lực liều cực thấp kháng bradykinin (ULDB), các kháng thể liều cực thấp kháng histamin (ULDH) và các kháng thể liều cực thấp kháng morphin (ULDM) được sử dụng mà thu được do kết quả của sự pha loãng cực hạn của dung dịch gốc cơ sở 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} lần, mà tương đương với hỗn hợp của các dung dịch hòa tan theo phép vi lượng đồng căn C12, C30, C50.

Công hiệu và độ an toàn của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM được đánh giá dựa trên các kết quả của nghiên cứu lâm sàng quan sát nhãn mở chiều nạp 107 đối tượng trong độ tuổi 19-82 tuổi (độ tuổi trung bình $47,60 \pm 1,56$ tuổi) đang điều trị như bệnh nhân ngoại trú do nhiễm khuẩn đường hô hấp trên do virus (URI) (viêm họng/viêm mũi-họng cấp tính, viêm thanh quản/viêm thanh-khí quản cấp tính) và/hoặc các nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (viêm phế quản cấp). Triệu chứng chủ yếu của URI do virus thuộc khoang vùng này, bên cạnh các triệu chứng sốt, nhiễm độc và viêm xoã, là chứng ho mà tại thời điểm bắt đầu bệnh là ho khan (không có lợi) và được biểu lộ ở 100% đối tượng. Phần lớn các bệnh nhân ($n=101$; 94%) được chiêu nạp vào nghiên cứu trong ngày đầu tiên bắt đầu URI do virus. 43% đối tượng là nam ($n=46$), 57% – nữ ($n=61$). Hầu như một nửa số bệnh nhân ($n=46$; 43%) có tình trạng đường cơ sở vừa phải, 3 (2,8%) – trầm trọng và 58 (54%) tình trạng này không thay đổi. Số lần đập của tim trung bình là $78,40 \pm 0,27$ bpm, tốc độ hô hấp – $20,40 \pm 0,14$ cho mỗi phút. Tất cả các đối tượng có nhiệt độ tăng thay đổi trong khoảng $37,0-38,5^{\circ}\text{C}$ (91%) và $38,6-39,0^{\circ}\text{C}$ (9%). Tất cả các bệnh nhân vào lúc bắt đầu nghiên cứu đều than phiền về các triệu chứng suy nhược (sự khó chịu, kém ngon miệng, chứng đau cơ), một số bệnh nhân – bị đau đầu (5,6%), chóng mặt (2,8%), kiệt sức (5,6%). Tại đường cơ sở, tính trung bình, bệnh nhân có $5,50 \pm 0,06$ giai đoạn ho; mỗi trong số các giai đoạn ho này gồm $4,30 \pm 0,13$ tiếng ho. Ở phần lớn các đối tượng, chứng ho được đi kèm bởi sự thay đổi màu sắc da ($n=107$; 100%), căng tĩnh mạch cổ ($n=107$; 100%), thay đổi đáng điệu tư thế ($n=104$; 97%). Trong số các triệu chứng viêm xoã khác, quan sát thấy việc thờ

bằng mũi khó khăn ($n=107$; 100%), sự chảy mũi như nước sữa ($n=19$; 18%). Kiểm tra khách quan cho thấy tình trạng hít vào khó khăn ($n=3$; 3%) hoặc thở ra khó khăn ($n=23$; 22%), các tiếng ran, khan lan tỏa ở phổi ($n=33$; 31%), các triệu chứng não chung ($n=2$; 2%). Các phương pháp bổ sung được tiến hành như đã nêu xác nhận quá trình viêm lây nhiễm của đường hô hấp là nguyên nhân của chứng ho ở các bệnh nhân được chiêu nạp vào nghiên cứu. Cụ thể, sự kiểm tra ENT ở phần lớn các bệnh nhân có thể định vị được sự tổn hại đường hô hấp trên, nghiên cứu phóng xạ học (trong bệnh viêm phế quản) tiết lộ các thay đổi trong mẫu phổi trong sự vắng mặt của các thương tổn phổi thâm nhiễm và ở tiêu điểm. Phân tích máu của tất cả các đối tượng nghiên cứu cho thấy sự tăng bình thường hoặc không đáng kể trong số đếm bạch cầu, đôi khi – sự giảm bạch cầu không đáng kể ($n=9$; 8%), sự tăng tế bào bạch huyết – $n=12$; 11%), tăng bạch cầu đơn nhân to ($n=7$; 6%); ESR vẫn không thay đổi ở phần lớn các bệnh nhân ($n=103$; 96%). Tất cả các đối tượng nhận trị liệu phức hợp ULDB, ULDH và ULDM, bao gồm, ngoại trừ rotavirut, thuốc hạ sốt, giải độc và tác động cục bộ (có tác dụng thông mũi), 91 viên nén) 4 lần trong ngày. Các thuốc trị ho, thuốc long đờm và thuốc làm tiêu chất nhầy khác không được cho phép. Các bệnh nhân được kiểm tra hàng ngày trong 7 ngày, và các thông số thí nghiệm được ghi tại đường cơ sở và vào cuối nghiên cứu. Các tiêu chuẩn đánh giá về công hiệu trị ho của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM bao gồm khoảng thời gian ho tổng cộng gồm khoảng thời gian ho khan, số lượng giai đoạn ho trong một giờ và số lượng tiếng ho trung bình trong một giai đoạn ho. Các tiêu chuẩn bổ sung bao gồm khoảng thời gian của các triệu chứng viêm xo khác, sốt và nhiễm độc cũng như rối loạn giấc ngủ.

Các kết quả thu được cho thấy các thay đổi tích cực đặc trưng của chứng ho bắt đầu từ ngày 1 sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM. Cường độ ho bao gồm số lượng giai đoạn ho và số lượng tiếng ho trong một giai đoạn có động lực dương rõ ràng trong quá trình điều trị. Số lượng giai đoạn ho trong một giờ giảm từ $5,50 \pm 0,06$ vào ngày 1 xuống $3,7 \pm 0,15$ vào ngày 2; $2,4 \pm 0,12$ vào ngày 3; $1,5 \pm 0,08$ vào ngày 4; $0,9 \pm 0,07$ vào ngày 5 và $0,4 \pm 0,02$ vào ngày 6 của quá trình quan sát. Số lượng xung ho trung bình trong một giai đoạn trong các ngày tương ứng là $4,30 \pm 0,13$; $4,10 \pm 0,30$; $3,20 \pm 0,15$; $2,60 \pm 0,12$; $1,40 \pm 0,06$ và $0,30 \pm 0,01$. Chứng ho khan được loại bỏ trong $4,20 \pm 0,19$ ngày, sau đó nó biến đổi thành chứng ho có ích kéo dài không nhiều hơn đến ngày 7 (khoảng thời gian trung bình của chứng ho là $6,60 \pm 0,05$ ngày).

So sánh các kết quả điều trị với các kết quả thu được trong các nghiên cứu được thực hiện và được công bố trước đây (xem Bảng 2) cho thấy công hiệu trị ho rõ ràng hơn của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM so với stoptussin® và erespal® khi điều trị URI do virus ở người lớn. Việc điều trị bằng stoptussin® bảo đảm sự biến đổi của chứng ho khan thành chứng ho có ịch trong 6,2 ngày (so với $4,20 \pm 0,19$ ngày khi sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM) tính trung bình. Khoảng thời gian ho tổng cộng là 8,8 ngày khi sử dụng stoptussin® và nhiều hơn 7 ngày – erespal® (so với $6,60 \pm 0,05$ ngày – khi sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM).

Các triệu chứng khác đi kèm với chứng ho, thoái triển vào ngày 3-4 của quá trình trị liệu bằng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM. Sự thay đổi màu sắc da khi ho tồn tại cho đến ngày $2,8 \pm 0,1$, sự sưng tĩnh mạch cổ – cho đến $3,7 \pm 0,09$ ngày, sự thay đổi đáng điều – cho đến $2,7 \pm 0,11$ ngày.

Hoạt tính kháng viêm của các thành phần bao gồm trong hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM được chứng tỏ dưới dạng các thay đổi tích cực trong triệu chứng nhiễm độc và viêm xỏ của URI do virus (Bảng 3). Hiện tượng sốt không dứt phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh được quan sát thấy trong $2,90 \pm 0,08$ ngày với sự tăng nhiệt độ cơ thể theo chu kỳ trong một số trường hợp nhất định lên đến ngày 4 của quá trình bệnh ($4,00 \pm 0,08$). Sự giảm nhẹ chứng thở mũi sớm được nhận thấy vào cuối ngày 4 ($4,3 \pm 0,12$) của quá trình điều trị, viêm mũi – ngày ($2,2 \pm 0,1$). Sự loại bỏ hoàn toàn triệu chứng viêm xỏ trong niêm mạc miệng xảy ra trong $6,9 \pm 0,08$ ngày. Thời gian loại bỏ các dấu hiệu nhiễm độc là khoảng 4 ngày: sự suy nhược tồn tại trong $3,60 \pm 0,09$ ngày tính trung bình; kém ngon miệng – $3,00 \pm 0,07$ ngày; các triệu chứng não chung – $3,00 \pm 0,01$ ngày. Giấc ngủ có xu hướng trở lại bình thường trong $3,80 \pm 0,09$ ngày.

Các kết quả thu được là tương đương với số liệu về công hiệu của việc điều trị URI do virus sử dụng các thuốc trị ho khác. Stoptussin® làm giảm mức độ trầm trọng của các triệu chứng nhiễm độc và viêm xỏ vào ngày 5 của quá trình điều trị (Sirostina E.V., 2009); erespal® làm giảm đáng kể các dấu hiệu lâm sàng của URI do virus trong 7 ngày, tuy nhiên, một số triệu chứng, ví dụ, sự xung huyết mũi tồn tại sau thời điểm cuối điều trị ở nhiều hơn 20% đối tượng (Plusa T., Navatska D., 2000).

Phân tích độ an toàn gồm số liệu của tất cả 107 đối tượng được chiêu nạp vào nghiên cứu và hoàn thành điều trị trong khoảng thời gian được thiết lập bởi protocol. Không có đối tượng nào rút khỏi nghiên cứu trước khi kết thúc. Trong toàn bộ khoảng thời gian quan sát, khả năng dung nạp thuốc tốt được quan sát thấy. Không có các hiện tượng bất lợi có liên quan đến việc sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM được biểu lộ. Không có trường hợp từ chối nhận thuốc kết hợp phức hợp nào được báo cáo. Phân tích máu vào cuối điều trị không tiết lộ sai lệch bệnh lý bất kỳ (Bảng 4). Xét nghiệm nước tiểu vào ngày đầu tiên và ngày cuối cùng của nghiên cứu không tiết lộ bệnh lý bất kỳ ở các bệnh nhân.

Do đó, các kết quả nghiên cứu xác nhận công hiệu của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM trong điều trị chứng ho ở người lớn với URI do virus. Công hiệu trị ho được chứng tỏ dưới dạng cường độ ho giảm (số lượng các giai đoạn trong một giờ và số lượng phản xạ ho trong một giai đoạn), bắt đầu từ những ngày đầu tiên của việc điều trị. Khoảng thời gian trung bình của chứng ho khan (không có lợi) và ho ướt (có lợi) là ngắn hơn so với các thuốc trị ho khác. Hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM, ức chế phản xạ ho và làm giảm mức độ trầm trọng của viêm nhiễm đường hô hấp (nguyên nhân của chứng ho trong URI do virus), mà đến lượt mình, việc ức chế và làm giảm này lại tạo ra các thay đổi tích cực nhanh hơn của các triệu chứng nhiễm độc và viêm xỏ. Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh thoái triển chủ yếu trong 3-4 ngày đầu tiên. Sự vắng mặt của các hiện tượng bất lợi và các sai lệch bệnh lý của các thông số thí nghiệm có liên quan đến việc sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM chứng tỏ độ an toàn của thuốc.

Bảng 2 - Số liệu so sánh công hiệu của các thuốc trị ho

Thuốc	Thời gian làm giảm nhẹ chứng ho (ngày)	Thời gian phát triển các giai đoạn đầu tiên của chứng ho có lợi (ngày)
Hỗn hợp của ULDB + ULDH + ULDM	6,60±0,05	4,20±0,19
Stoptussin® (<i>Sirotna E.V., 2009</i>)	8,8	6,2
Erespal® (<i>Plusa T., Navatska D., 2000</i>)	>7	—

Bảng 3 – Khoảng thời gian của các triệu chứng lâm sàng URI do virus

Các dấu hiệu lâm sàng		Ngày
Sốt		4,00±0,08
Triệu chứng viêm xo	Giọng khàn	3,10±0,12
	Thở bằng mũi khó khăn	4,30±0,12
	Chảy mũi như nước sữa	2,20±0,10
	Các dấu hiệu viêm xo trong niêm mạc miệng	6,90±0,08
Triệu chứng nhiễm độc	Tình trạng khó chịu chung	3,60±0,09
	Rối loạn giấc ngủ	3,80±0,09
	Kém ngon miệng	3,00±0,07
	Các triệu chứng não chung	3,00±0,01

Bảng 4 – Các thông số phân tích máu đầy đủ trong quá trình quan sát

Các thông số	Khám lần 1	Khám lần 7
Hồng cầu, $\times 10^{12}/L$	3,30±0,05	3,10±0,05
Hemoglobin, g/L	120,10±1,59	116,80±1,54
Hematokrit, %	39,90±0,33	37,80±0,42
Tiểu cầu, $\times 10^9/L$	268,50±3,67	262,60±3,37
ESR, mm/giờ	15,90±0,56	7,30±0,37
Bạch cầu, $\times 10^9/\mu$	14,10±0,52	6,70±0,48
Bạch cầu Stab, %	9,9±0,3	6,80±0,21
Bạch cầu phân đoạn, %	52,8±0,7	58,40±0,54
Bạch cầu ái kiềm, %	0,1±0,03	0,10±0,02
Bạch cầu ưa eosin, %	3,10±0,29	2,80±0,25
Tế bào lympho, %	30,50±0,68	28,09±0,57
Bạch cầu đơn nhân, %	2,90±0,21	3,10±0,21

Ví dụ 3

Viên nén có khối lượng 300 mg được sử dụng. Các viên nén được tắm dung dịch (6 mg/ viên nén) chứa các liều cực thấp của kháng thể đa dòng của thỏ được tinh chế ái lực kháng bradykinin (ULDB), histamin (ULDH) và morphin (ULDM), mỗi dung dịch thu được do kết quả của sự siêu pha loãng các dung dịch nền 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} lần, mà tương đương với hỗn hợp của các dung dịch hòa tan theo phép vi lượng đồng căn C12, C30, C50.

Việc đánh giá công hiệu và độ an toàn của chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM được dựa trên nghiên cứu lâm sàng so sánh nhãn mở vẫn đang được thực hiện. Hiện tại, số liệu trên 20 bệnh nhân đã hoàn thành trị liệu là có sẵn. Mười bốn bệnh nhân nhận được chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM ở liều lượng 2 viên nén 3 lần một ngày trong 3 ngày đầu tiên, 1 viên nén 3 lần một ngày trong 4 ngày tiếp theo. Sáu bệnh nhân nhận được viên nén Kodelak® (codein + natri hydrocacbonat+ rễ cam thảo+ thảo mộc *Thermopsis lanceolata*), (JSC Pharmstantard - Leksredstva, Russia), ở liều lượng 1 viên nén 3 lần một ngày. Trong cả hai nhóm, khoảng thời gian trị liệu là 7 ngày.

Bệnh nhân ngoại trú nam và nữ trên 18, đã được chẩn đoán mắc URI do virus với chứng ho không có lợi trên bối cảnh phát triển viêm họng, viêm thanh quản, viêm thanh-khí quản, viêm khí quản, viêm khí-phế quản, và viêm phế quản cấp tính đi kèm với khoảng thời gian ho 12 giờ – 7 ngày được chiêu nạp trong nghiên cứu. Trước khi tiến hành tất cả các quy trình, các đối tượng ký mẫu ưng thuận đã được khai báo để tham gia vào nghiên cứu. Các bệnh nhân được kiểm tra; các mẫu máu và nước tiểu được thu gom để kiểm tra độ an toàn trị liệu.

Phân tích công hiệu trị liệu của thuốc được dựa trên độ sẵn sàng của chứng ho và cả kiểu ho đang được biểu lộ tại các thời điểm thăm khám (tại đường cơ sở (bắt đầu trị liệu), vào ngày 2, 4 và 7 của quá trình điều trị) trên cơ sở số liệu nêu trong sổ nhật ký của các bệnh nhân.

Tỷ lệ bệnh nhân với sự biểu lộ tại các thời điểm thăm khám sự thuyên giảm chứng ho và sự biến đổi chứng ho từ không có lợi sang có lợi cũng như cường độ của chứng ho ban ngày và ban đêm được đánh giá dựa trên thang đo cường độ ho nêu trong nhật ký của bệnh nhân được so sánh tại mỗi thời điểm thăm khám. Trong cả hai nhóm, các bệnh nhân với sự thuyên giảm chứng ho được biểu lộ chỉ tại thời điểm thăm khám cuối cùng (ngày 7 ± 1 của quá trình điều trị). Trong nhóm Kodelak®, các bệnh nhân như vậy chiếm 83,3% trong khi trong nhóm chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM nó chiếm 73,8%; không nhận được sự khác biệt đáng kể nào giữa các nhóm.

Tỷ lệ bệnh nhân với sự biến đổi từ chứng ho không có lợi sang chứng ho có lợi trong nhóm chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM là 28,6% và trong nhóm Kodelak® – 20,0%. Vào ngày 4 và ngày 7, các tỷ lệ này là 35,7 và 16,7% trong nhóm

chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM và trong nhóm Kodelak®, một cách tương ứng. Không nhận được sự khác biệt đáng kể nào giữa các nhóm.

Số liệu về các thay đổi cường độ ho được biểu thị trên các Fig. 1 và 2. Nhận thấy rằng sự giảm 2 lần chứng ho ban ngày và ban đêm đạt được trong cả hai nhóm vào ngày 4 của quá trình điều trị đối với chứng ho ban đêm và vào ngày 5 của quá trình điều trị đối với chứng ho ban ngày.

Các kết quả thu được cho thấy rằng hiệu quả kháng ho của chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM là tương đương với hiệu quả kháng ho của Kodelak®.

Việc không có các hiện tượng bất lợi có liên quan đến việc sử dụng chế phẩm phức hợp ULDB + ULDH + ULDM và sự vắng mặt các sai lệch bệnh lý trong các thông số thí nghiệm xác nhận độ an toàn của thuốc.

Ví dụ 4

Viên nén có khối lượng 300 mg được sử dụng. Viên nén được tẩm dung dịch (6 mg/ viên nén) chứa các liều cực thấp của kháng thể đa dòng của thỏ được tinh chế ái lực kháng bradykinin (ULDB), histamin (ULDH) và morphin (ULDM), mỗi dung dịch thu được do sự siêu pha loãng các dung dịch nền 100^{12} , 100^{30} , 100^{50} lần, mà tương đương với hỗn hợp của các dung dịch hòa tan theo phép vi lượng đồng căn C12, C30, C50.

Để đánh giá công hiệu và độ an toàn của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM trong điều trị chứng ho ở trẻ em trong nghiên cứu lâm sàng quan sát mở được tiến hành, trong đó 100 bệnh nhân nội trú và bệnh nhân ngoại trú độ tuổi 1-3 tuổi được chẩn đoán bị viêm thanh quản/ viêm thanh-khí quản cấp trên cơ sở URI do virus được chiêu nạp. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân là $1,4 \pm 0,1$ tuổi; số lượng bé trai chiếm 57% số đối tượng. Tất cả các bệnh nhân đều được chiêu nạp trong nghiên cứu trong ngày đầu tiên (57%) hoặc trong các trường hợp hiếm gặp trong ngày thứ hai (43%) sau khi bắt đầu phát triển URI do virus. Nhiệt độ nách ở 90% đối tượng không vượt quá $38,5^{\circ}\text{C}$. Chứng ho khan thường xuyên (không có lợi), một dấu hiệu chính vào lúc bắt đầu bệnh; ở phần lớn trẻ em chứng ho khan khô dữ dội đôi khi gây nôn và làm xáo trộn giấc ngủ của trẻ được biểu lộ. Tần suất ho cơ bản trung bình là $2,90 \pm 0,27$ giai đoạn mỗi giờ; số lượng phản xạ ho trung bình trong 1 giai đoạn là $4,80 \pm 0,28$. Ở phần lớn trẻ em (97%), việc thở bằng mũi gặp khó khăn kèm theo dịch mũi như nước

sữa (90%). Ở 60% trẻ em, quan sát thấy rối loạn giấc ngủ do chứng ho thường xuyên gây ra. Bên cạnh thuốc chống virus, thuốc hạ sốt, chất giải độc và thuốc dùng tại chỗ (thuốc có tác dụng thông mũi), trị liệu kết hợp bao gồm hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM (1 viên nén đã được hòa tan sơ bộ trong 1 thìa nước đun sôi đã được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng 4 lần một ngày). Trong thời gian nghiên cứu, không có thuốc trị ho, thuốc long đờm và thuốc làm tiêu chất nhầy nào khác được sử dụng. Trong 7 ngày, bác sĩ kiểm tra hàng ngày các đối tượng; các thông số thí nghiệm tại đường cơ sở và vào cuối nghiên cứu được ghi lại. Khoảng thời gian ho tổng cộng bao gồm khoảng thời gian ho khan và thời gian biến đổi chứng ho khan thành chứng ho ướt (có lợi), số lượng giai đoạn ho/giờ và số lượng phản xạ ho trung bình cho mỗi 1 giai đoạn được sử dụng làm tiêu chuẩn về công hiệu. Bên cạnh các thay đổi trong các dấu hiệu khác của URI do virus – triệu chứng viêm xo được biểu lộ bởi các triệu chứng đường hô hấp, tính độc chung cũng như rối loạn giấc ngủ do chứng ho gây ra được ghi lại.

Phân tích các kết quả thu được cho thấy rằng việc sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM tạo ra các thay đổi tích cực trong các thông số đặc trưng như khoảng thời gian, bản chất và cường độ của chứng ho. Khoảng thời gian ho tổng cộng là $4,40 \pm 0,28$ ngày gồm khoảng thời gian ho khan $4,1 \pm 0,27$ ngày; các giai đoạn đầu tiên của chứng ho có lợi được quan sát thấy vào ngày $2,40 \pm 0,05$. Các thông số về cường độ ho - số lượng giai đoạn ho cho mỗi giờ và số lượng tiếng ho cho mỗi 1 giai đoạn- đã thay đổi một cách rõ rệt trong quá trình điều trị. Số lượng giai đoạn ho thay đổi như sau: vào ngày 1 của quá trình trị liệu – $2,90 \pm 0,27$; vào ngày 2 của quá trình trị liệu $2,30 \pm 0,12$; vào ngày 3 – $1,70 \pm 0,12$; vào ngày 4 – $0,80 \pm 0,01$; vào ngày 5 – $0,40 \pm 0,01$; vào ngày 6 – $0,20 \pm 0,01$; vào ngày 7 – $0,10 \pm 0,01$. Số lượng tiếng ho cho mỗi 1 giai đoạn- vào ngày 1 của quá trình trị liệu là $5,00 \pm 0,22$; vào ngày 2 – $4,50 \pm 0,20$; vào ngày 3 – $3,60 \pm 0,30$; vào ngày 4 – $2,60 \pm 0,13$; vào ngày 5 – $1,80 \pm 0,12$; vào ngày 6 – $0,90 \pm 0,07$; vào ngày 7 – $0,20 \pm 0,01$.

Việc so sánh các kết quả điều trị thu được với số liệu nêu trong tài liệu (Bảng 5) cho thấy rằng tác dụng của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM đến khoảng thời gian ho tổng cộng và thời gian hình thành chứng ho có lợi là tương đương với tác dụng của các thuốc chống ho được sử dụng để áp dụng cho thai nhi gồm thuốc ho kết

hợp Kodelak fito® (Pharmstandard, Russia) và Prospan® (KARL ENGELHARD GmbH & Co., Germany- Russia).

Công hiệu trị liệu của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM cũng được xác nhận bởi việc loại bỏ được rối loạn giấc ngủ ở trẻ em. Nhìn chung, các rối loạn giấc ngủ tồn tại trong $1,80 \pm 0,18$ ngày (dao động 1-2 ngày). Để so sánh các vấn đề này, cần phải lưu ý rằng việc sử dụng thuốc phức hợp Doctor Mom® trong điều trị chứng ho ở trẻ em tạo ra sự bình thường hóa giấc ngủ vào ngày 4 ở 63% số bệnh nhân.

Đánh giá các dấu hiệu lâm sàng khác cho thấy sự phát triển đảo ngược nhanh chóng của các triệu chứng chính của URI do virus. Sự bình thường hóa thân nhiệt được quan sát thấy vào ngày $2,7 \pm 0,19$; tình trạng khó chịu chung tồn tại trong $1,70 \pm 0,08$ ngày; kém ngon miệng – $2,10 \pm 0,16$ ngày; tính dễ bị kích thích/tính thất thường – $2,00 \pm 0,13$ ngày. Các triệu chứng viêm xỏ của đường hô hấp trên được loại bỏ hoàn toàn ở tất cả các đối tượng trong 7 ngày đầu tiên sau khi bắt đầu phát triển URI do virus; tại thời điểm này, giọng khàn và việc thở bằng mũi khó khăn (cả hai triệu chứng tồn tại trong $1,0 \pm 0,00$ ngày tính trung bình) là những triệu chứng đầu tiên được loại bỏ, viêm mũi hầu tồn tại lâu hơn ($6,40 \pm 0,19$ ngày). Nhưng so sánh các kết quả điều trị với số liệu nêu trong tài liệu cho thấy tác dụng đáng kể của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM đến các triệu chứng lâm sàng chính của URI do virus. Cụ thể, theo nghiên cứu do O. Zaitseva (2008) tiến hành, sự bình phục ở trẻ em bị URI do virus với điều kiện là kodelak fito được bao gồm trong trị liệu kết hợp được quan sát thấy vào ngày $7,7 \pm 0,3$, các thuốc làm tiêu chất nhầy khác - vào ngày $8,9 \pm 0,3$. Việc sử dụng hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM trong phức hợp trị liệu làm giảm quá trình diễn biến của URI do virus xuống $6,40 \pm 0,19$ ngày.

Phân tích độ an toàn được dựa trên số liệu của tất cả các bệnh nhân được bao gồm trong nghiên cứu ($n=100$). Không có các hiện tượng bất lợi có liên quan đến việc sử dụng thuốc được biểu lộ thấy. Nghiên cứu các thông số thí nghiệm gồm số đếm tế bào máu đầy đủ, số đếm tế bào máu hóa sinh và phân tích nước tiểu không tiết lộ sai lệch đáng kể bất kỳ nào so với các giá trị bình thường.

Do đó, nghiên cứu cho thấy công hiệu của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM trong điều trị chứng ho ở trẻ em bị URI do virus, công hiệu này được biểu lộ ở

việc làm giảm khoảng thời gian và cường độ của chứng ho khan (không có lợi) và chứng ho ướt (có lợi) so với các giá trị tương tự của các thuốc chống ho khác ở trẻ em.

Công hiệu của hỗn hợp phức hợp ULDB + ULDH + ULDM do khả năng ức chế phản xạ ho và làm giảm cường độ của bệnh nhiễm trùng đường hô hấp gây ho được xác nhận bởi các thay đổi tích cực nhanh chóng trong các triệu chứng lâm sàng chính - tình trạng khó chịu chung và viêm chảy, mà được loại bỏ hoàn toàn ở tất cả các bệnh nhân trong 7 ngày từ khi bắt đầu URI do virus. Việc kiểm soát các hiện tượng bất lợi tiềm năng trong quá trình điều trị và tiến hành nhiều nghiên cứu đối với các thông số thí nghiệm chứng tỏ độ an toàn của thuốc.

Bảng 5 – Số liệu so sánh công hiệu của các thuốc chống ho

Thuốc	Thời gian làm thuyên giảm chứng ho (ngày)	Thời gian xuất hiện các giai đoạn đầu tiên của chứng ho có lợi (ngày)
Hợp phần ULDB + ULDH + ULDM	4,4±0,28	2,40±0,05
Kodelak fito® (Elkina T.N., 2006)	Ngày 5	Ngày 3
Prospan® (Zaitseva O.V. et al 2006; Ovsyannikova E.M. et al, 2007)	Ngày 5	Ngày 5

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm kết hợp bao gồm a) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng bradykinin, b) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng histamin và c) dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực của kháng thể kháng morphin.
2. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng bradykinin có trình tự nêu trong SEQ ID NO:1.
3. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng bradykinin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn C12, C30, và C50 được tẩm lên trên chất mang rắn và dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của các kháng thể kháng histamin và dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của các kháng thể kháng morphin là ở dạng hỗn hợp của các dung dịch pha loãng theo phép vi lượng đồng căn C12, C30, và C50 được tẩm lên trên chất mang rắn này.
4. Dược phẩm kết hợp theo điểm 3, trong đó chất mang được tẩm hỗn hợp của các dung dịch pha loãng nêu trên.
5. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng bradykinin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên.
6. Dược phẩm kết hợp theo điểm 5, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng bradykinin là kháng thể đa dòng.
7. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng histamin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên.
8. Dược phẩm kết hợp theo điểm 7, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng histamin là kháng thể đa dòng.

9. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng morphin là kháng thể đơn dòng, đa dòng hoặc tự nhiên.
10. Dược phẩm kết hợp theo điểm 9, dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của kháng thể kháng morphin là kháng thể đa dòng.
11. Dược phẩm kết hợp theo điểm 1, trong đó các dạng được hoạt hóa-được tăng cường hiệu lực theo phép vi lượng đồng căn của các kháng thể được điều chế bằng nhiều lần pha loãng liên tiếp trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước và hỗn hợp của nước và etanol, kết hợp với lắc mỗi lần pha loãng.

Fig.1

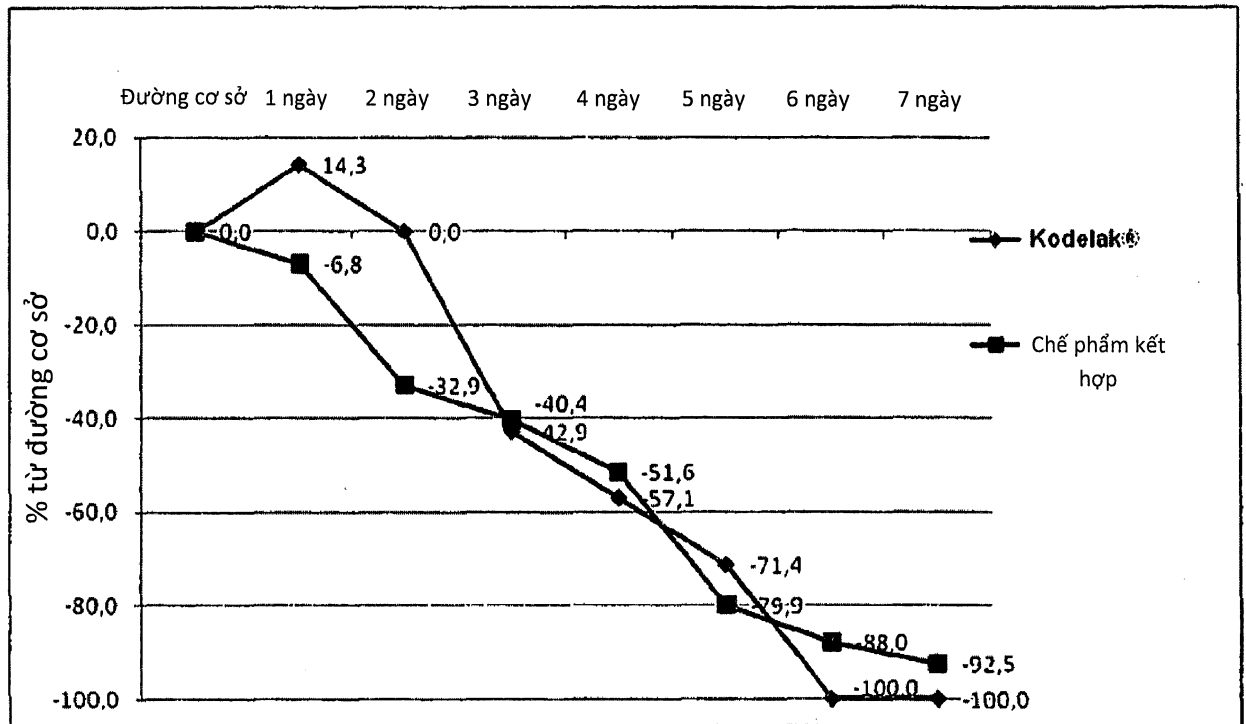
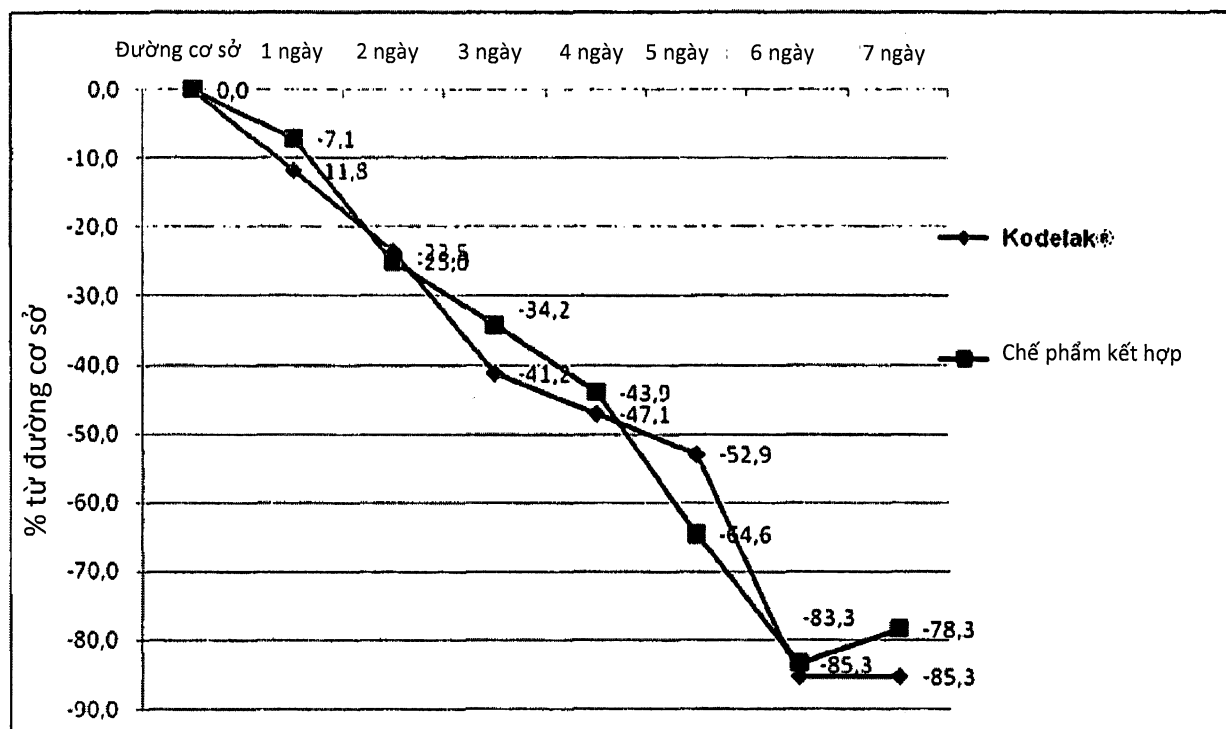


Fig.2



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Epshtein, Oleg Ilich

<120> DƯỢC PHẨM KẾT HỢP ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH HOẶC TÌNH TRẠNG BỆNH
ĐƯỜNG HÔ HẤP

<130> 841-035-PCT

<140> PCT/IB2011/002346

<141> 2011-07-15

<150> RU2010130352

<151> 2010-07-21

<150> RU2011125992

<151> 2011-06-24

<160> 1

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> NGUỒN

<222> 1..9

<223> /mol_type="protein"
/sinh vật="Homo sapiens"

<400> 1

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg

1

5