

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 314**

21 Número de solicitud: 201390004

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

15.07.2011

30 Prioridad:

15.07.2010 RU 2010129294

01.07.2011 RU 2011127053

15.07.2010 RU 2010129295

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.10.2013

71 Solicitantes:

**EPSHTEIN, Oleg Iliich (100.0%)
4 Samotyochny Per., d. 3, Kv. 72
127473 Moscú RU**

72 Inventor/es:

EPSHTEIN, Oleg Iliich

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **Composición farmacéutica combinada y uso para preparar medicamentos destinados al tratamiento de trastornos del sistema genitourinario**

57 Resumen:

Composición farmacéutica combinada y uso para preparar medicamentos destinados al tratamiento de trastornos del sistema genitourinario. La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata, y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial. Se proporcionan diversas realizaciones y variantes. La invención proporciona el uso de la composición farmacéutica que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata, y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial para preparar medicamentos destinados al tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la disfunción eréctil y diseñados para diversos métodos de administración.

ES 2 425 314 A2

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica combinada y uso para preparar medicamentos destinados al tratamiento de trastornos del sistema genitourinario

Campo

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas combinadas y su uso para preparar medicamentos destinados al tratamiento de trastornos del sistema genitourinario.

Antecedentes

- La invención se refiere al campo de la medicina y se puede utilizar para tratar trastornos genitourinarios del sistema, incluyendo trastornos de la glándula prostática, incluyendo
10 hiperplasia benigna de próstata de grado I y II, prostatitis aguda y crónica, y la disfunción eréctil de origen diverso.

- El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa que se ha demostrado que actúa en la señalización de los diferentes procesos biológicos. El NO derivado del endotelio es una molécula clave en la regulación del tono vascular y su asociación con la enfermedad
15 vascular ha sido reconocida desde hace tiempo. El NO inhibe muchos procesos que se sabe que participan en la formación de placa aterosclerótica, incluyendo la adhesión de monocitos, la agregación plaquetaria y la proliferación de células del músculo liso vascular. Otra función importante del NO endotelial es la protección de la pared vascular del estrés oxidativo inducido por sus propios productos metabólicos y por los productos
20 de la oxidación de lípidos y lipoproteínas. La disfunción endotelial se produce en etapas muy tempranas de la aterosclerosis. Por lo tanto, es posible que la deficiencia en la disponibilidad local de NO pueda ser una ruta común final que acelera la aterogénesis en seres humanos. Además de su papel en el endotelio vascular, se ha demostrado que la disponibilidad de NO modula el metabolismo de las lipoproteínas. Se ha informado de
25 correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de productos metabólicos del NO y plasma total y los niveles de colesterol en lipoproteínas de baja densidad [LDL], mientras que la lipoproteína de alta densidad [HDL] mejora la función vascular en sujetos hipercolesterolémicos. La pérdida de NO tiene un efecto considerable en el desarrollo de la enfermedad. La diabetes mellitus se asocia con mayores tasas de morbilidad y
30 mortalidad causadas principalmente por el desarrollo acelerado de la enfermedad aterosclerótica. Además, los informes muestran que los diabéticos tienen problemas con las funciones del pulmón. Se ha propuesto que la resistencia a la insulina conduce a la

inflamación de las vías respiratorias. Habib et al., *Nitric Oxide Measurement From Blood to Lungs, Is There A Link?* Pak J Physiol 2007; 3(1)1.

El óxido nítrico es sintetizado por el endotelio a partir de L-arginina por la óxido nítrico sintasa (NO sintasa). La NO sintasa se da en diferentes isoformas, incluyendo una forma
5 constitutiva (cNOS) y una forma inducible (iNOS). La forma constitutiva está presente en las células endoteliales normales, las neuronas y algunos otros tejidos.

El antígeno específico de próstata (PSA), un antígeno descubierto en la década de 1970 e introducido en la práctica urológica hace unos 15 años. Aunque es ampliamente utilizado como el marcador más sensible disponible hasta ahora para la detección,
10 diagnóstico y seguimiento de la progresión del cáncer de próstata humano así como de la respuesta a la terapia, descubrimientos de la década anterior han indicado inequívocamente que el antígeno PSA original no es específico de la próstata, arrojando luz sobre el comportamiento multifuncional de esta serina proteasa serina 'nueva'. La familia de genes de la calicreína glandular se compone de tres genes, localizados en el
15 cromosoma 19q13.3-q13.4; el locus del gen KLK-3 codifica la serina proteasa extracelular PSA, que también ha sido denominada calicreína glandular humana 3 (hK3). En la próstata, la expresión de PSA está localizada en las células columnares diferenciadas secretoras del epitelio glandular. Bioquímicamente, es una glicoproteína de cadena única de 33 kDa con actividad similar a la de la quimotripsina que requiere procesamiento
20 postraduccional para su actividad proteolítica completa.

Aunque el PSA es producido por las células epiteliales prostáticas en cantidades relativamente enormes y su regulación está bajo el control de los andrógenos y progestinas, no tenemos una buena comprensión de por qué esta molécula se expresa tan abundantemente y qué papel juega en la fisiología prostática.

25 La función fisiológica actualmente más ampliamente aceptada de PSA se refiere a su capacidad para digerir las seminogelinas y la fibronectina presentes en altas concentraciones en el plasma seminal (producido por las vesículas seminales), por lo tanto licuando así el coágulo seminal poco después de la eyaculación. No se conocen las consecuencias fisiológicas de la escisión de las seminogelinas, aunque este proceso
30 aumenta la motilidad del espermatozoide. Otros investigadores han informado de que la PSA puede liberar una sustancia similar a la quinina que estimula la contracción del músculo liso al digerir una glicoproteína presente en el líquido de la vesícula seminal. Algunos investigadores presentan PSA como un inhibidor del crecimiento celular, una molécula anticancerígena/antiangiogénica, o como inductor de la apoptosis. PSA debería

considerarse como un "luchador contra el cáncer" a nivel de tejido y como un "valioso mensajero" (indicador) a nivel de la circulación sistémica, que puede utilizarse para detectar o hacer un seguimiento del cáncer. Algunos otros informes han sugerido que PSA es una proteasa de la proteína 3 que se une al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) que, a través de su acción proteolítica, libera factor de crecimiento similar a la insulina bioactivo (IGF-I) que previamente estaba unido IGFBP-3. IGF-I es un mitógeno conocido de muchos tipos de células y un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de próstata y de mama. Se ha sugerido que PSA puede activar factor de crecimiento transformante β latente o puede escindir el péptido relacionado con la hormona paratiroidea. (Diamandis EP. Prostate-specific antigen: a cancer fighter and a valuable messenger? Clin Chem 2000 Jul;46(7):896-900.)

El tratamiento de trastornos de la glándula prostática basado en dosis ultrabajas de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata es conocido en la técnica (Patente de EE.UU. no. 7.582.294). Sin embargo, esta medicación no garantiza suficiente eficacia terapéutica en el tratamiento de trastornos del sistema genitourinario, acompañados de problemas eréctiles de diversos orígenes (disfunciones eréctiles).

El efecto terapéutico de una forma extremadamente diluida (o forma ultrabaja) de anticuerpos potenciada por tecnología homeopática (forma activada potenciada) ha sido descubierto por el Dr. Oleg I. Epshtein. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. no. 7.582.294 revela un medicamento para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata o prostatitis por administración de una forma homeopáticamente activada de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata (PSA). Dosis ultrabajas de anticuerpos contra el interferón gamma han demostrado ser útiles en el tratamiento y la profilaxis de enfermedades de etiología viral. Ver patente de EE.UU. no. 7.572.441, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

La presente invención se dirige a una composición farmacéutica combinada y los métodos de su uso en el tratamiento de trastornos del sistema genitourinario, incluyendo la hiperplasia benigna de próstata de grado I y II, prostatitis aguda y crónica y la disfunción eréctil de diversos orígenes.

La solución para el problema se presenta en forma de una composición farmacéutica combinada para el tratamiento y la profilaxis de trastornos del sistema genitourinario que comprende una forma activada-potenciada de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata (PSA) y una forma activada-potenciada de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial.

Sumario

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica combinada que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial. En una realización, la composición farmacéutica combinada comprende además un vehículo sólido, en donde dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata y dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial están impregnados sobre dicho vehículo sólido. En una variante, la composición farmacéutica combinada está en forma de comprimido.

Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada incluye dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata que está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200. Está específicamente contemplado que dicha mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 está impregnada sobre un vehículo sólido.

Preferiblemente, la composición farmacéutica combinada incluye dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial que está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200. Está específicamente contemplado que dicha mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30 y C200 está impregnada sobre un vehículo sólido.

La forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Está específicamente contemplado que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata sea un anticuerpo policlonal. La forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial puede ser un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural. Está específicamente contemplado que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial sea un anticuerpo policlonal. La invención proporciona formas activadas-potenciadas de anticuerpos contra (un) antígeno(s) que tienen las secuencias descritas en la presente memoria y que se reivindican en las reivindicaciones adjuntas.

En una variante, la composición farmacéutica combinada incluye una forma activada-potenciada activa de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata preparada mediante diluciones centesimales sucesivas acopladas a la agitación de cada dilución. En una variante, la composición farmacéutica combinada incluye una forma activada-

potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial preparada mediante diluciones centesimales sucesivas acopladas a la agitación de cada dilución. La agitación vertical está específicamente contemplada.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de trastornos del sistema genitourinario, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesita a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial en forma de composición farmacéutica combinada.

10 En una realización, la composición farmacéutica combinada es administrada en forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata, impregnados sobre dicho vehículo, y dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial, impregnados sobre dicho vehículo. En una variante, dicha forma de dosificación oral sólida es un comprimido. Se
15 proporcionan variantes y realizaciones.

Según el aspecto del método de la invención, la composición farmacéutica combinada puede administrarse en formas de dosificación de una a cuatro unidades, administrándose cada forma de dosificación de una vez al día a seis veces al día. Según el aspecto del método de la invención, la composición farmacéutica combinada puede
20 administrarse como sigue:

- 1 píldora 1 vez / día;
- 1 píldora 2 veces / día;
- 1 píldora 3 veces / día;
- 1 píldora 4 veces / día;
- 25 - 1 píldora 5 veces / día;
- 1 píldora 6 veces / día;
- 2 píldoras 1 vez / día;
- 2 píldoras 2 veces / día;
- 2 píldoras 3 veces / día;
- 30 - 2 píldoras 4 veces / día;
- 2 píldoras 5 veces / día;
- 2 píldoras 6 veces / día;
- 3 píldoras 1 vez / día;
- 3 píldoras 2 veces / día;

- 3 píldoras 3 veces / día;
- 3 píldoras 4 veces / día;
- 4 píldoras 1 vez / día;
- 4 píldoras 2 veces / día;
- 5 - 4 píldoras 3 veces / día.

Todas las variantes y realizaciones descritas en relación con el aspecto de la composición de la invención pueden utilizarse con el aspecto del método de la invención.

La administración concomitante de la composición farmacéutica combinada con un ingrediente activo adicional está específicamente contemplada. En una variante, el
10 ingrediente activo adicional está aprobado para el tratamiento de trastornos del sistema genitourinario. Se contemplan variantes y realizaciones.

Descripción detallada

La invención se define en relación con las reivindicaciones adjuntas. Con respecto a las reivindicaciones, el glosario que sigue proporciona las definiciones relevantes.

15 El término "anticuerpo" tal como se utiliza en este documento significará una inmunoglobulina que específicamente se une a, y con ello se define como complementaria a, una determinada organización espacial y polar de otra molécula. Los anticuerpos como los citados en las reivindicaciones pueden incluir una inmunoglobulina completa o un fragmento de la misma, puede ser naturales, policlonales o monoclonales,
20 y pueden incluir diversas clases e isotipos, tales IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3, IgM, etc. Los fragmentos de las mismas pueden incluir Fab, Fv y F(ab')₂, Fab' y otros similares. El singular "anticuerpo" incluye "anticuerpos" en plural.

El término "forma activada-potenciada" o "forma potenciada" respectivamente, en relación con anticuerpos citados en este documento se utiliza para hacer referencia a un producto
25 de potenciación homeopática de cualquier solución inicial de anticuerpos. "Potenciación homeopática" hace referencia al uso de métodos de la homeopatía para impartir potencia homeopática a una solución inicial de una sustancia relevante. Aunque no tan limitado, 'potenciación homeopática "puede implicar, por ejemplo, diluciones repetidas consecutivas combinadas con tratamiento externo, especialmente agitación vertical
30 (mecánica). En otras palabras, una solución inicial de anticuerpo es sometida a dilución repetida consecutiva y múltiples agitaciones verticales de cada solución obtenida según la tecnología homeopática. La concentración preferida de la solución inicial de anticuerpo en el disolvente, preferentemente agua o una mezcla de agua - alcohol etílico, oscila

entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 mg/ml. El procedimiento preferido para la preparación de cada componente, es decir, la solución de anticuerpo, es el uso de la mezcla de tres diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo que equivale a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C200) o el uso de la mezcla de tres diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo que equivale a diluciones homeopáticas centesimales (C12, C30 y C50). Se describen ejemplos de potenciación homeopática en las patentes de EE. UU. Nos. 7.572.441 y 7.582.294, que se incorporan aquí por referencia en su totalidad y para el propósito indicado. Mientras que el término "forma activada-potenciada" se utiliza en las reivindicaciones, en los ejemplos se utiliza el término "dosis ultrabajas". El término "dosis ultrabajas" se convirtió en un término de la técnica en el campo de la técnica creado por el estudio y el uso de formas diluidas y potenciadas homeopáticamente de una sustancia. El término "dosis ultrabaja" o "dosis ultrabajas" debe entenderse como un soporte completo y un sinónimo primario del término forma "activada-potenciada" usado en las reivindicaciones.

En otras palabras, un anticuerpo está en forma de "activada-potenciada" o "potenciada" cuando están presentes tres factores. En primer lugar, la forma de "activada-potenciada" del anticuerpo es un producto de un proceso de preparación bien aceptado en la técnica de la homeopatía. En segundo lugar, la forma de "activada-potenciada" del anticuerpo debe tener actividad biológica determinada por métodos bien aceptados en la farmacología moderna. Y en tercer lugar, la actividad biológica exhibida por la forma "activada potenciada" del anticuerpo no puede explicarse por la presencia de la forma molecular del anticuerpo en el producto final del proceso homeopático.

Por ejemplo, la forma activada potenciada de anticuerpos puede prepararse sometiendo un anticuerpo aislado inicial en una forma molecular a diluciones múltiples consecutivas acopladas a un impacto externo, tal como la agitación mecánica. El tratamiento externo en el curso de reducción de la concentración también se puede lograr, por ejemplo, por la exposición a factores ultrasónicos, electromagnéticos u otros factores físicos. V. Schwabe "Homeopathic medicines", M., 1967, patentes de EE.UU. nos. 7.229.648 y 4.311, 897, que se incorporan por referencia en su totalidad y para el propósito indicado, describen tales procesos que métodos bien aceptados de potenciación homeopática en la técnica de la homeopatía. Este procedimiento da lugar a una disminución uniforme de la concentración molecular de la forma molecular inicial del anticuerpo. Este procedimiento se repite hasta que se obtiene la potencia homeopática deseada. Para el anticuerpo

individual, puede determinarse la potencia homeopática requerida sometiendo las diluciones intermedias a pruebas biológicas en el modelo farmacológico deseado. Aunque sin estar tan limitado, 'potenciación homeopática "puede implicar, por ejemplo, diluciones repetidas consecutivas combinadas con tratamiento externo, especialmente

5 agitación vertical (mecánica). En otras palabras, una solución inicial de anticuerpo es sometida a dilución repetida consecutiva y múltiples agitaciones verticales de cada solución obtenida según la tecnología homeopática. La concentración preferida de la solución inicial de anticuerpo en el disolvente, preferiblemente, agua o una mezcla de agua - alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 mg/ml.

10 El procedimiento preferido para la preparación de cada componente, es decir, la solución de anticuerpo, es el uso de la mezcla de tres diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la solución matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{200} veces, respectivamente, lo que equivale a diluciones homeopáticas centesimales C12, C30 y C200 o la mezcla de tres diluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de la solución

15 matriz primaria (tintura madre) de anticuerpos diluidos 100^{12} , 100^{30} y 100^{50} veces, respectivamente, lo que equivale a diluciones homeopáticas centesimales C12, C30 y C50. También se proporcionan ejemplos de cómo obtener la potencia deseada, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nos. 7.229.648 y 4.311.897, que se incorporan por referencia para el propósito indicado. El procedimiento aplicable a la forma "activada-

20 potenciada" de los anticuerpos que se describen en este documento se describe con más detalle a continuación.

Ha habido una cantidad considerable de controversia sobre el tratamiento homeopático de sujetos humanos. Mientras la presente invención se basa en procesos homeopáticos aceptados para obtener la forma "activada-potenciada" de anticuerpos, no se basa

25 únicamente en homeopatía en sujetos humanos por evidencias de actividad. Sorprendentemente, se ha descubierto por el inventor de la presente solicitud y se ha demostrado ampliamente en modelos farmacológicos aceptados que el disolvente obtenido en última instancia por diluciones múltiples consecutivas de una forma molecular de partida de un anticuerpo tiene actividad definitiva no relacionada con la presencia de

30 trazas de la forma molecular del anticuerpos en la dilución objetivo. La forma "activada-potenciada" del anticuerpo proporcionada en el presente documento es sometida a pruebas de la actividad biológica en modelos farmacológicos bien aceptados de actividad, en experimentos *in vitro* apropiados, o *in vivo* en modelos animales adecuados. Los experimentos proporcionados más abajo proporcionan evidencias de actividad biológica

35 en tales modelos. Los estudios clínicos en seres humanos también proporcionan evidencia de que la actividad observada en el modelo animal se traslada bien a la terapia

para seres humanos. Los estudios en seres humanos, también han proporcionado evidencia de la disponibilidad de las formas "activada potenciadas" descritas en el presente documento para tratar enfermedades humanas especificadas o trastornos bien aceptados como situaciones patológicas en la ciencia médica.

- 5 También, la forma "activada-potenciada" del anticuerpo abarca no sólo soluciones o preparados sólidos cuya actividad biológica no puede explicarse por la presencia de la forma molecular del anticuerpo restante de la solución inicial de partida. En otras palabras, aunque se contempla que la forma "activada-potenciada" del anticuerpo puede contener trazas de la forma molecular inicial del anticuerpo, un experta en la técnica no
- 10 podría atribuir la actividad biológica observada en los modelos farmacológicos aceptados a la forma molecular remanente del anticuerpo con cualquier grado de plausibilidad debido a las concentraciones extremadamente bajas de la forma molecular del anticuerpo remanente tras las diluciones consecutivas. Aunque la invención no está limitada por cualquier teoría específica, la actividad biológica de la forma "activada-potenciada" forma
- 15 de los anticuerpos de la presente invención no es atribuible a la forma molecular inicial del anticuerpo. Se prefiere la forma "activada-potenciada" del anticuerpo en forma líquida o sólida en la que la concentración de la forma molecular del anticuerpo está por debajo del límite de detección de las técnicas analíticas aceptadas, tales como la electroforesis capilar y la cromatografía líquida de alto rendimiento. Se prefiere particularmente la forma
- 20 "activada-potenciada" del anticuerpo en forma líquida o sólida en la que la concentración de la forma molecular del anticuerpo es inferior al número de Avogadro. En la farmacología de formas moleculares de sustancias terapéuticas, es práctica común crear una curva de dosis-respuesta en la que el nivel de respuesta farmacológica se representa frente a la concentración del fármaco activo administrado al sujeto o probado *in vitro*. El
- 25 nivel mínimo de fármaco que produce cualquier respuesta detectable es conocido como una dosis umbral. Está específicamente contemplado y se prefiere que la forma "activada-potenciada" de los anticuerpos contenga anticuerpo molecular, de haberlo, a una concentración inferior a la dosis umbral para la forma molecular del anticuerpo en el modelo biológico dado.
- 30 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica combinada que comprende un) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa endotelial. Como se ha expuesto anteriormente en el presente documento, cada uno de los componentes individuales de la combinación se conoce en
- 35 general para sus propios usos médicos individuales. Sin embargo, los inventores de la

presente solicitud de patente sorprendentemente descubrieron que la administración de la combinación aumenta notablemente la eficacia del tratamiento de trastornos del sistema genitourinario. La composición farmacéutica combinada reivindicada de anticuerpos activados-potenciados contra el antígeno específico de próstata (PSA) y la NO sintasa endotelial en una mezcla asegura un efecto terapéutico sinérgico inesperado, confirmado por modelos experimentales adecuados y estudios clínicos, que consiste en mayor vascularización, mayor efecto antiadenoma (antiproliferativo) y mayor efecto antiinflamatorio. El producto médico propuesto contribuyó a la normalización de las condiciones funcionales de la próstata y las secciones inferiores del tracto urinario, la mejora de las funciones urodinámicas y a una disminución de las disfunciones eréctiles, y contribuye a la normalización del nivel de PSA. El producto propuesto puede utilizarse no sólo durante una terapia conservadora, sino también en pacientes con hiperplasia benigna de próstata, que se sometieron a un procedimiento quirúrgico para reducir el tamaño de la glándula prostática, activar procesos regenerativos-reparadores en pacientes que se sometieron a un procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, reducir la posibilidad de complicaciones postquirúrgicas. Además, la solución técnica propuesta mejora la calidad de vida en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otros trastornos de la próstata, reduce las apariciones de trastornos disúricos, produciendo un efecto estabilizador vegetativo, y mejora las propiedades de producción de esperma. Este resultado técnico se justifica por la propiedad de protección endotelial de una forma activada – altamente potente de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial, que potencia las actividades antiproliferativas y antiinflamatorias de una forma activada-potenciada de los anticuerpos contra PSA, debido al efecto de una forma activada-potenciada forma de los anticuerpos contra la NO sintasa endotelial en las señales de transducción intracelular durante su utilización simultánea y combinada como un medicación integral entre otros.

Al mismo tiempo, la invención propuesta se caracteriza por una amplia gama de eficacia terapéutica y puede usarse para tratar una variedad de trastornos del sistema genitourinario, acompañados de problemas de la glándula prostática y disfunciones eréctiles, así como parte de terapias complejas.

La composición farmacéutica de la invención expande el arsenal de preparaciones disponibles para el tratamiento y la profilaxis de trastornos del sistema genitourinario.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del sistema genitourinario, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesita a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico

de próstata y b) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO sintasa en forma de composición farmacéutica combinada.

En una variante, el desorden del sistema genitourinario incluye trastornos de la glándula prostática, incluyendo la hiperplasia benigna de próstata de grado I y II, prostatitis aguda
5 y crónica y la disfunción eréctil de diversos orígenes.

En una variante, el trastorno del sistema genitourinario es un trastorno de la glándula prostática.

En una variante de este aspecto de la invención, el trastorno de la glándula prostática es la hiperplasia benigna de próstata.

10 En otra variante de este aspecto de la invención, el trastorno de la glándula prostática es la hiperplasia benigna de próstata de grado II.

En otra variante de este aspecto de la invención, el trastorno de la glándula prostática es prostatitis aguda o crónica.

En otra variante, el trastorno del sistema genitourinario es la disfunción eréctil de diversos
15 orígenes.

Según el aspecto del método de la invención, la composición farmacéutica combinada puede administrarse en formas de dosificación de una a cuatro unidades, administrándose cada forma de dosificación de una vez al día a seis veces al día. Según el aspecto del método de la invención, la composición farmacéutica combinada puede

20 administrarse como sigue:

- 1 píldora 1 vez / día;
- 1 píldora 2 veces / día;
- 1 píldora 3 veces / día;
- 1 píldora 4 veces / día;
- 25 - 1 píldora 5 veces / día;
- 1 píldora 6 veces / día;
- 2 píldoras 1 vez / día;
- 2 píldoras 2 veces / día;
- 2 píldoras 3 veces / día;
- 30 - 2 píldoras 4 veces / día;
- 2 píldoras 5 veces / día;
- 2 píldoras 6 veces / día;

- 3 píldoras 1 vez / día;
- 3 píldoras 2 veces / día;
- 3 píldoras 3 veces / día;
- 3 píldoras 4 veces / día;
- 5 - 4 píldoras 1 vez / día;
- 4 píldoras 2 veces / día;
- 4 píldoras 3 veces / día.

La composición farmacéutica de la presente invención con el propósito del tratamiento de trastornos del sistema genitourinario contiene componentes activos en volumen
10 principalmente en proporción 1:1.

El producto médico se prepara principalmente como sigue.

La composición farmacéutica combinada según la presente invención puede estar en forma líquida o en forma sólida. Cada una de las formas activadas potenciadas de los anticuerpos incluidos en la composición farmacéutica se prepara a partir de la forma
15 molecular inicial del anticuerpo a través de un proceso aceptado en la técnica de la homeopatía. Los anticuerpos de partida pueden ser monoclonales, o anticuerpos policlonales preparados de acuerdo con procesos conocidos, por ejemplo, como se describe en *Immunotechniques*, G. Frimel, M., "Medityna", 1987, p. 9-33; "*Hum. Antibodies. Monoclonal and recombinant antibodies, 30 years after*" por Laffly E., Sodoyer
20 R. - 2005 - Vol. 14. - N 1-2. P.33-55, ambos incorporados en este documento por referencia.

Los anticuerpos monoclonales pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la tecnología del hibridoma. La etapa inicial del proceso incluye inmunización basado en los principios ya desarrollados en el curso de la preparación de antisueros policlonales. Otras etapas de
25 trabajo implican producción de células híbridas que generan clones de anticuerpos con idéntica especificidad. Su aislamiento separado se realiza utilizando los mismos métodos que en el caso de la preparación de antisueros policlonales.

Los anticuerpos policlonales pueden obtenerse a través de la inmunización activa de animales. Para ello, por ejemplo, animales adecuados (por ejemplo, conejos) reciben una
30 serie de inyecciones del antígeno apropiado: antígeno específico de próstata y NO sintasa endotelial. El sistema inmune de los animales genera los anticuerpos correspondientes, que se recogen de los animales de manera conocida. Este procedimiento permite la preparación de un suero rico en anticuerpos monoespecíficos.

Si se desea, el suero que contiene anticuerpos se puede purificar, por ejemplo, mediante cromatografía de afinidad, fraccionamiento por precipitación con sales o cromatografía de intercambio iónico. El suero purificado resultante, enriquecido en el anticuerpo, puede utilizarse como material de partida para la preparación de la forma activada-potenciada de los anticuerpos. La concentración preferida de la solución inicial resultante de anticuerpo en el disolvente, preferiblemente agua o mezcla de agua - alcohol etílico, oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5,0 mg/ml.

El procedimiento preferido para la preparación de cada componente es el uso de la mezcla de tres diluciones acuosas-alcohólicas de la solución matriz primaria de anticuerpos diluidos 100¹², 100³⁰ y 100²⁰⁰ veces, respectivamente, lo que equivale a diluciones homeopáticas centesimales C12, C30 y C200. Para preparar una forma de dosificación sólida, un vehículo sólido se trata con la dilución deseada obtenida mediante el proceso homeopático. Para obtener una forma sólida de la unidad de dosificación de la combinación de la invención, la masa del vehículo se impregna con cada una de las diluciones. Ambos órdenes de impregnación son adecuados para preparar la forma de dosificación deseada de la combinación.

En una realización preferida, el material de partida para la preparación de la forma activada potenciada que comprende la combinación de la invención son anticuerpos policlonales contra el antígeno específico de próstata y la NO sintasa endotelial una solución inicial (matriz) con concentración de 0,5 a 5,0 mg/ml se utiliza para la preparación posterior de formas activadas-potenciadas.

Para preparar la composición farmacéutica se utilizan preferiblemente anticuerpos policlonales contra el antígeno específico de próstata y la NO sintasa endotelial.

Los anticuerpos policlonales contra la NO sintasa endotelial se obtienen utilizando un adyuvante como inmunógeno (antígeno) para la inmunización de conejos y la molécula completa de la NO sintasa endotelial de bovinos de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO: 1

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

ES 2 425 314 A2

	Trp	Glu	Leu	GLys	er	Ile	Thr	Tyr	Asp	Thr	Leu	Cys	Ala	Gln	Ser
	76				80					85					90
	Gln	Gln	Asp	Gly	Pro	Cys	Thr	Pro	Arg	Cys	Cys	Leu	GLys	er	Leu
	91				95					100					105
5	Val	Leu	Pro	Arg	Lys	Leu	Gln	Thr	Arg	Pro	Ser	Pro	Gly	Pro	Pro
	106				110					115					120
	Pro	Ala	Glu	Gln	Leu	Leu	Ser	Gln	Ala	Arg	Asp	Phe	Ile	Asn	Gln
	121				125					130					135
10	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Ile	Lys	Arg	Ser	GLys	er	Gln	Ala	His	Glu	Glu
	136				140					145					150
	Arg	Leu	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ser	Thr	Gly	Thr	Tyr
	151				155					160					165
	His	Leu	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp
	166				170					175					180
15	Arg	Asn	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu
	181				185					190					195
	Gln	Val	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Ser	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe
	196				200					205					210
20	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn
	211				215					220					225
	Leu	Arg	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Ala	Pro	Gly	Arg
	226				230					235					240
	Gly	Asp	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly
	241				245					250					255
25	Tyr	Arg	Gln	Gln	Asp	GLys	er	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val
	256				260					265					270
	Glu	Ile	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn
	271				275					280					285
30	Gly	Arg	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu
	286				290					295					300
	Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val
	301				305					310					315
	Pro	Leu	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu
	316				320					325					330
35	Arg	Trp	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile
	331				335					340					345
	Gly	Gly	Leu	Glu	Phe	Ser	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met
	346				350					355					360
40	Ser	Thr	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr
	361				365					370					375
	Asn	Ile	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg
	376				380					385					390
	Thr	Thr	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn
	391				395					400					405
45	Leu	Ala	Val	Leu	His	Ser	Phe	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val
	406				410					415					420
	Asp	His	His	Ala	Ala	Thr	Val	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Asp	Asn
	421				425					430					435
50	Glu	Gln	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile
	436				440					445					450
	Val	Pro	Pro	Ile	Ser	GLys	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu
	451				455					460					465
	Met	Val	Asn	Tyr	Ile	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp
	466				470					475					480
55	Pro	Trp	Lys	GLy	Ser	Ala	Thr	Lys	Gly	Ala	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys
	481				485					490					495
	Lys	Thr	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser
	496				500					505					510
60	Leu	Met	Gly	Thr	Leu	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu
	511				515					510					525

ES 2 425 314 A2

	Tyr	Ala	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu
	526				530					535					540
	Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met
	541				545					550					555
5	Asp	Glu	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Ala	Leu	Val	Leu
	556				560					565					570
	Val	Val	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly
	571				575					580					585
10	Glu	Ser	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn
	586				590					595					600
	Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe
	601				605					610					615
	Asn	Ser	Val	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg
	616				620					625					630
15	Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly
	631				635					640					645
	Thr	Leu	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	Gly	Ser	Arg	Ala	Tyr	Pro
	646				650					655					660
20	His	Phe	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu
	661				665					670					675
	Leu	Gly	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu
	676				680					685					690
	Cys	Gly	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Lys	Ala	Ala	Phe
	691				695					700					705
25	Gln	Ala	Ser	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Glu	Ala	Lys	Ala
	706				710					715					720
	Ala	Ala	Gln	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln
	721				725					730					735
30	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ser	Thr	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro
	736				740					745					750
	Gly	Leu	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Val
	751				755					760					765
	Leu	Ser	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr
	766				770					775					780
35	Ile	Leu	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Ala	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr
	781				785					790					795
	Gln	Pro	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Ile	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly
	796				800					805					810
40	Leu	Val	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Pro	Pro
	811				815					820					825
	Thr	Glu	Ser	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	er	Pro	Gly
	826				830					835					840
	Gly	Pro	Pro	Pro	Ser	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys
	841				845					850					855
45	Thr	Leu	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro
	856				860					865					870
	Pro	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu
	871				875					880					885
50	Pro	Ser	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Thr	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg
	886				890					895					900
	Arg	Tyr	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu
	901				905					910					915
	Val	Leu	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu
	916				920					925					930
55	Leu	Thr	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser
	931				935					940					945
	Ser	Ala	Pro	Asn	Ala	His	Pro	Gly	Glu	Val	His	Leu	Thr	Val	Ala
	946				950					955					960
60	Val	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr
	961				965					970					975

ES 2 425 314 A2

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

Los anticuerpos policlonales frente a la NO sintasa endotelial se puede obtener utilizando

35 la molécula completa de la NO sintasa endotelial humana de la siguiente secuencia:

SEQ ID NO:2

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

ES 2 425 314 A2

	136			140				145				150			
	Gln	Glu	Val	Glu	Ala	Glu	Val	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Tyr	Gln	Leu
	151			155				160						165	
5	Arg	Glu	Ser	Glu	Leu	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Ala	Trp	Arg	Asn
	166			170				175						180	
	Ala	Pro	Arg	Cys	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Trp	Gly	Lys	Leu	Gln	Val
	181			185				190						195	
	Phe	Asp	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Met	Phe	Thr	Tyr
	196			200				205						210	
10	Ile	Cys	Asn	His	Ile	Lys	Tyr	Ala	Thr	Asn	Arg	Gly	Asn	Leu	Arg
	211			215				220						225	
	Ser	Ala	Ile	Thr	Val	Phe	Pro	Gln	Arg	Cys	Pro	Gly	Arg	Gly	Asp
	226			230				235						240	
15	Phe	Arg	Ile	Trp	Asn	Ser	Gln	Leu	Val	Arg	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Arg
	241			245				250						255	
	Gln	Gln	Asp	Gly	Ser	Val	Arg	Gly	Asp	Pro	Ala	Asn	Val	Glu	Ile
	256			260				265						270	
	Thr	Glu	Leu	Cys	Ile	Gln	His	Gly	Trp	Thr	Pro	Gly	Asn	Gly	Arg
	271			275				280						285	
20	Phe	Asp	Val	Leu	Pro	Leu	Leu	Leu	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Pro	Pro
	286			290				295						300	
	Glu	Leu	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Glu	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Pro	Leu
	301			305				310						315	
25	Glu	His	Pro	Thr	Leu	Glu	Trp	Phe	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Arg	Trp
	316			320				325						330	
	Tyr	Ala	Leu	Pro	Ala	Val	Ser	Asn	Met	Leu	Leu	Glu	Ile	Gly	Gly
	331			335				340						345	
	Leu	Glu	Phe	Pro	Ala	Ala	Pro	Phe	Ser	Gly	Trp	Tyr	Met	Ser	Thr
	346			350				355						360	
30	Glu	Ile	Gly	Thr	Arg	Asn	Leu	Cys	Asp	Pro	His	Arg	Tyr	Asn	Ile
	361			365				370						375	
	Leu	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Cys	Met	Asp	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Thr
	376			380				385						390	
35	Ser	Ser	Leu	Trp	Lys	Asp	Lys	Ala	Ala	Val	Glu	Ile	Asn	Val	Ala
	391			395				400						405	
	Val	Leu	His	Ser	Tyr	Gln	Leu	Ala	Lys	Val	Thr	Ile	Val	Asp	His
	406			410				415						420	
	His	Ala	Ala	Thr	Ala	Ser	Phe	Met	Lys	His	Leu	Glu	Asn	Glu	Gln
	421			425				430						435	
40	Lys	Ala	Arg	Gly	Gly	Cys	Pro	Ala	Asp	Trp	Ala	Trp	Ile	Val	Pro
	436			440				445						450	
	Pro	Ile	Ser	Gly	er	Leu	Thr	Pro	Val	Phe	His	Gln	Glu	Met	Val
	451			455				460						465	
45	Asn	Tyr	Phe	Leu	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Gln	Pro	Asp	Pro	Trp
	466			470				475						480	
	Lys	Gly	Ser	Ala	Ala	Lys	Gly	Thr	Gly	Ile	Thr	Arg	Lys	Lys	Thr
	481			485				490						495	
	Phe	Lys	Glu	Val	Ala	Asn	Ala	Val	Lys	Ile	Ser	Ala	Ser	Leu	Met
	496			500				505						510	
50	Gly	Thr	Val	Met	Ala	Lys	Arg	Val	Lys	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Gly
	511			515				510						525	
	Ser	Glu	Thr	Gly	Arg	Ala	Gln	Ser	Tyr	Ala	Gln	Gln	Leu	Gly	Arg
	526			530				535						540	
55	Leu	Phe	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Pro	Arg	Val	Leu	Cys	Met	Asp	Glu
	541			545				550						555	
	Tyr	Asp	Val	Val	Ser	Leu	Glu	His	Glu	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Val
	556			560				565						570	
	Thr	Ser	Thr	Phe	Gly	Asn	Gly	Asp	Pro	Pro	Glu	Asn	Gly	Glu	Ser
	571			575				580						585	
60	Phe	Ala	Ala	Ala	Leu	Met	Glu	Met	Ser	Gly	Pro	Tyr	Asn	Ser	Ser

ES 2 425 314 A2

	586				590					595				600	
	Pro	Arg	Pro	Glu	Gln	His	Lys	Ser	Tyr	Lys	Ile	Arg	Phe	Asn	Ser
	601				605					610				615	
5	Ile	Ser	Cys	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Trp	Arg	Arg	Lys	Arg
	616				620					625				630	
	Lys	Glu	Ser	Ser	Asn	Thr	Asp	Ser	Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Thr	Leu
	631				635					640				645	
	Arg	Phe	Cys	Val	Phe	Gly	Leu	Gly	er	Arg	Ala	Tyr	Pro	His	Phe
	646				650					655				660	
10	Cys	Ala	Phe	Ala	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Arg	Leu	Glu	Glu	Leu	Gly
	661				665					670				675	
	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Gln	Leu	Gly	Gln	Gly	Asp	Glu	Leu	Cys	Gly
	676				680					685				690	
	Gln	Glu	Glu	Ala	Phe	Arg	Gly	Trp	Ala	Gln	Ala	Ala	Phe	Gln	Ala
15	691				695					700				705	
	Ala	Cys	Glu	Thr	Phe	Cys	Val	Gly	Glu	Asp	Ala	Lys	Ala	Ala	Ala
	706				710					715				720	
	Arg	Asp	Ile	Phe	Ser	Pro	Lys	Arg	Ser	Trp	Lys	Arg	Gln	Arg	Tyr
	721				725					730				735	
20	Arg	Leu	Ser	Ala	Gln	Ala	Glu	Gly	Leu	Gln	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu
	736				740					745				750	
	Ile	His	Val	His	Arg	Arg	Lys	Met	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile	Arg	Ser
	751				755					760				765	
	Val	Glu	Asn	Leu	Gln	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Ile	Leu
25	766				770					775				780	
	Val	Arg	Leu	Asp	Thr	Gly	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Gln	Tyr	Gln	Pro
	781				785					790				795	
	Gly	Asp	His	Ile	Gly	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	Arg	Pro	Gly	Leu	Val
	796				800					805				810	
30	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Arg	Val	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Thr	Glu
	811				815					820				825	
	Pro	Val	Ala	Val	Glu	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Ser	Pro	Gly	Gly	Pro
	826				830					835				840	
	Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Arg	Asp	Pro	Arg	Leu	Pro	Pro	Cys	Thr	Leu
35	841				845					850				855	
	Arg	Gln	Ala	Leu	Thr	Phe	Phe	Leu	Asp	Ile	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser
	856				860					865				870	
	Pro	Gln	Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser	Thr	Leu	Ala	Glu	Glu	Pro	Arg
	871				875					880				885	
40	Glu	Gln	Gln	Glu	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Pro	Arg	Arg	Tyr
	886				890					895				900	
	Glu	Glu	Trp	Lys	Trp	Phe	Arg	Cys	Pro	Thr	Leu	Leu	Glu	Val	Leu
	901				905					910				915	
	Glu	Gln	Phe	Pro	Ser	Val	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr
45	916				920					925				930	
	Gln	Leu	Pro	Leu	Leu	Gln	Pro	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Val	Ser	Ser	Ala
	931				935					940				945	
	Pro	Ser	Thr	His	Pro	Gly	Glu	Ile	His	Leu	Thr	Val	Ala	Val	Leu
	946				950					955				960	
50	Ala	Tyr	Arg	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Gly	Pro	Leu	His	Tyr	Gly	Val
	961				965					970				975	
	Cys	Ser	Thr	Trp	Leu	Ser	Gln	Leu	Lys	Pro	Gly	Asp	Pro	Val	Pro
	976				980					985				990	
	Cys	Phe	Ile	Arg	Gly	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	Leu	Pro	Pro	Asp	Pro
55	991				995					1000				1005	
	Ser	Leu	Pro	Cys	Ile	Leu	Val	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Pro
	1006				1010					1015				1020	
	Phe	Arg	Gly	Phe	Trp	Gln	Glu	Arg	Leu	His	Asp	Ile	Glu	Ser	Lys
	1021				1025					1030				1035	
60	Gly	Leu	Gln	Pro	Thr	Pro	Met	Thr	Leu	Val	Phe	Gly	Cys	Arg	Cys

ES 2 425 314 A2

	1036		1140						1145				1050		
	Ser	Gln	Leu	Asp	His	Leu	Tyr	Arg	Asp	Glu	Val	Gln	Asn	Ala	Gln
	1051		1155						1160				1065		
	Gln	Arg	Gly	Val	Phe	Gly	Arg	Val	Leu	Thr	Ala	Phe	Ser	Arg	Glu
5	1066		1170						1175				1080		
	Pro	Asp	Asn	Pro	Lys	Thr	Tyr	Val	Gln	Asp	Ile	Leu	Arg	Thr	Glu
	1081		1185						1190				1095		
	Leu	Ala	Ala	Glu	Val	His	Arg	Val	Leu	Cys	Leu	Glu	Arg	Gly	His
	1096		1100						1105				1110		
10	Met	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Val	Thr	Met	Ala	Thr	Asn	Val	Leu	Gln
	1111		1115						1120				1125		
	Thr	Val	Gln	Arg	Ile	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	Met	Glu	Leu	Asp
	1126		1130						1135				1140		
	Glu	Ala	Gly	Asp	Val	Ile	Gly	Val	Leu	Arg	Asp	Gln	Gln	Arg	Tyr
15	1141		1145						1150				1155		
	His	Glu	Asp	Ile	Phe	Gly	Leu	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Glu	Val	Thr
	1156		1160						1165				1170		
	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Gln	Ser	Phe	Ser	Leu	Gln	Glu	Arg	Gln	Leu
	1171		1175						1180				1185		
20	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Ser	Asp	Thr
	1186		1190						1195				1200		
	Asn	Ser	Pro												
	1201		1203												

25 Para obtener anticuerpos policlonales contra la NO sintasa endotelial, también es posible utilizar un fragmento de la NO sintasa endotelial seleccionado, por ejemplo, de entre las siguientes secuencias:

	SEQ ID NO: 3														
	Pro Trp Ala Phe														
30	1192		1195												
	SEQ ID NO: 4														
	Gly Ala Val Pro														
	1189		1192												
35	SEQ ID NO: 5														
													Arg		
													1185		
40	His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
	1186			1190					1195					1200	
	Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
	1201			1205											
45	SEQ ID NO: 6														
									Ala	Phe	Asp	Pro	Pro	Gly	Pro
									1194	1195				1200	
	Asp	Thr	Pro	Gly	Pro										
	1201			1205											
50	SEQ ID NO: 7														
	His	Leu	Arg	Gly	Ala	Val	Pro	Trp	Ala	Phe	Asp				
	1186			1190					1195	1196					

SEQ ID NO: 8

His Leu Arg Gly Ala Val Pro Trp Ala Phe Asp Pro Pro Gly Pro
 1186 1190 1195 1200
 Asp Thr Pro Gly Pro
 5 1201 1205

El procedimiento ejemplificante para la preparación de anticuerpos policlonales de partida contra la NO sintasa puede describirse como sigue: 7-9 días antes de la toma de muestras sanguíneas, se ponen a los conejos de 1-3 inyecciones intravenosas para aumentar el nivel de anticuerpos policlonales en la corriente sanguínea del conejo. Tras la inmunización, se toman muestras de sangre para comprobar el nivel de anticuerpos. Normalmente, se alcanza el nivel máximo de la reacción inmune del antígeno soluble 40-60 días después de la primera inyección. Tras la finalización del primer ciclo de inmunización, los conejos tienen un período de 30 días de rehabilitación, después de cual se realiza re-inmunización con otras 1-3 inyecciones intravenosas.

Para obtener el suero que contiene los anticuerpos deseados, se recoge sangre de los conejos inmunizados y se coloca en un tubo de centrífuga de 50 ml. Los coágulos de producto formados en los laterales del tubo se retiran con una espátula de madera, y se coloca una varilla en el coágulo del centro del tubo.. La sangre se coloca entonces en el refrigerador durante una noche a la temperatura de aproximadamente 4°C. Al día siguiente, se retira el coágulo de la espátula, y el líquido restante se centrifuga durante 10 min a 13.000 revoluciones por minuto. El líquido sobrenadante es el suero objetivo. El suero obtenido es típicamente amarillo. Se añade 20% de NaN₃ (concentración en peso) al suero hasta una concentración final de 0,02% y se almacena antes de su uso en estado congelado a la temperatura de -20°C (o sin adición de NaN₃ – a temperatura de -70°C). Para separar los anticuerpos objetivo contra la NO sintasa endotelial del suero, la siguiente secuencia de absorción en fase sólida es conveniente:

(a) se diluyen dos veces 10 ml de suero de conejo con NaCl 0,15 M, tras lo cual se agregan 6,26 g de Na₂SO₄, se mezcla y se incuba durante 12-16 horas a 4°C;

(b) el sedimento es retirado por centrifugación, disuelto en 10 ml de tampón fosfato y dializado contra el mismo tampón en una noche a temperatura ambiente;

(c) después de retirar el sedimento por centrifugación, la solución se pone en la columna de DEAE-celulosa, contrapesada por tampón fosfato;

(d) la fracción de anticuerpos se determina midiendo la densidad óptica del eluato a 280 nanómetros.

Los anticuerpos aislados crudos son purificados mediante el método de cromatografía de afinidad mediante la fijación de los anticuerpos obtenidos a NO sintasa endotelial situada en la matriz insoluble de los medios de cromatografía, con la posterior elución mediante soluciones salinas acuosas concentradas.

- 5 La solución tampón resultante se utiliza como la solución inicial para el proceso de dilución homeopática para preparar la forma activada potenciada de los anticuerpos. La concentración preferida de la solución matriz inicial de anticuerpos de conejo policlonales purificados mediante antígeno y dirigidos contra la NO sintasa endotelial es de 0,5 a 5,0 mg/ml, preferiblemente, de 2,0 a 3,0 mg/ml.
- 10 Los anticuerpos policlonales contra el antígeno específico de próstata pueden obtenerse también por una metodología similar a la metodología descrita para la NO sintasa endotelial utilizando un adyuvante. Para la inmunización de conejos puede utilizarse como inmunógeno (antígeno) la molécula completa del antígeno específico de próstata humano de la siguiente secuencia:

15 SEQ ID NO: 9

	Met	Trp	Val	Pro	Val	Val	Phe	Leu	Thr	Leu	Ser	Val	Thr	Trp	Ile
	1				5					10					15
	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu	Ile	Leu	Ser	Arg	Ile	Val	Gly	Gly	Trp	Glu
	16				20					25					30
20	Cys	Glu	Lys	His	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Val	Leu	Val	Ala	Ser	Arg
	31				35					40					45
	Gly	Arg	Ala	Val	Cys	Gly	Gly	Val	Leu	Val	His	Pro	Gln	Trp	Val
	46				50					55					60
	Leu	Thr	Ala	Ala	His	Cys	Ile	Arg	Asn	Lys	Ser	Val	Ile	Leu	Leu
25	61				65					70					75
	Gly	Arg	His	Ser	Leu	Phe	His	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Gln	Val	Phe
	76				80					85					90
	Gln	Val	Ser	His	Ser	Phe	Pro	His	Pro	Leu	Tyr	Asp	Met	Ser	Leu
	91				95					100					105
30	Leu	Lys	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Pro	Gly	Asp	Asp	Ser	Ser	His	Asp
	106				110					115					120
	Leu	Met	Leu	Leu	Arg	Leu	Ser	Glu	Pro	Ala	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala
	121				125					130					135
	Val	Lys	Val	Met	Asp	Leu	Pro	Thr	Gln	Glu	Pro	Ala	Leu	Gly	Thr
35	136				140					145					150
	Thr	Cys	Tyr	Ala	Ser	Gly	Trp	Gly	Ser	Ile	Glu	Pro	Glu	Glu	Phe
	151				155					160					165
	Leu	Thr	Pro	Lys	Lys	Leu	Gln	Cys	Val	Asp	Leu	His	Val	Ile	Ser
	166				170					175					180
40	Asn	Asp	Val	Cys	Ala	Gln	Val	His	Pro	Gln	Lys	Val	Thr	Lys	Phe
	181				185					190					195
	Met	Leu	Cys	Ala	Gly	Arg	Trp	Thr	Gly	Gly	Lys	Ser	Thr	Cys	Ser
	196				200					205					210
	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Val	Cys	Asn	Gly	Val	Leu	Gln	Gly
45	211				215					220					225
	Ile	Thr	Ser	Trp	Gly	Ser	Glu	Pro	Cys	Ala	Leu	Pro	Glu	Arg	Pro
	226				230					235					240
	Ser	Leu	Tyr	Thr	Lys	Val	Val	His	Tyr	Arg	Lys	Trp	Ile	Lys	Asp

ES 2 425 314 A2

SEQ ID NO: 15

											Tyr	Asp	Met	Ser	Leu
											101				105
5	Leu	Lys	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Pro	Gly	Asp	Asp	Ser	Ser	His	Asp
	106				110					115					120
	Leu	Met	Leu	Leu	Arg										
	121				125										

10 SEQ ID NO: 16

	Met	Leu	Leu	Arg	Leu	Ser	Glu	Pro	Ala	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala
	122			125					130					135

SEQ ID NO: 17

15				Val	Val	Phe	Leu	Thr	Leu	Ser	Val	Thr	Trp	Ile
				5					10					15
	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu	Ile	Leu	Ser	Arg	Ile				
	16				20					25				

20 SEQ ID NO: 18

	Lys	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Pro	Gly	Asp	Asp	Ser	Ser	His	Asp	
	107			110					115					120	
	Leu	Met	Leu	Leu	Arg	Leu	Ser	Glu	Pro	Ala	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala
	121				125					130					135
25	Val	Lys	Val	Met	Asp	Leu	Pro	Thr	Gln	Glu	Pro	Ala	Leu	Gly	Thr
	136				140					145					150
	Thr	Cys	Tyr	Ala	Ser	Gly	Trp	Gly	Ser	Ile	Glu	Pro	Glu	Glu	Phe
	151				155					160					165
	Leu	Thr	Pro	Lys	Lys	Leu	Gln	Cys	Val	Asp	Leu	His	Val	Ile	Ser
30	166				170					175					180
	Asn	Asp	Val	Cys	Ala	Gln	Val	His	Pro	Gln	Lys	Val	Thr	Lys	Phe
	181				185					190					195
	Met	Leu	Cys	Ala	Gly										
35	196				200										

SEQ ID NO: 19

											Ile	Val	Gly	Gly	Trp	Glu
											25					30
40	Cys	Glu	Lys	His	Ser	Gln	Pro	Trp	Gln	Val	Leu	Val	Ala	Ser	Arg	
	31				35					40					45	
	Gly	Arg	Ala	Val	Cys	Gly	Gly	Val	Leu	Val	His	Pro	Gln	Trp	Val	
	46				50					55					60	
	Leu	Thr	Ala	Ala	His	Cys	Ile	Arg	Asn	Lys	Ser	Val	Ile	Leu	Leu	
45	61				65					70					75	

ES 2 425 314 A2

	Gly	Arg	His	Ser	Leu	Phe	His	Pro	Glu	Asp	Thr	Gly	Gln	Val	Phe
	76				80					85					90
	Gln	Val	Ser	His	Ser	Phe	Pro	His	Pro	Leu	Tyr	Asp	Met	Ser	Leu
	91				95					100					105
5	Leu	Lys	Asn	Arg	Phe	Leu	Arg	Pro	Gly	Asp	Asp	Ser	Ser	His	Asp
	106				110					115					120
	Leu	Met	Leu	Leu	Arg	Leu	Ser	Glu	Pro	Ala	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala
	121				125					130					135
10	Val	Lys	Val	Met	Asp	Leu	Pro	Thr	Gln	Glu	Pro	Ala	Leu	Gly	Thr
	136				140					145					150
	Thr	Cys	Tyr	Ala	Ser	Gly	Trp	Gly	Ser	Ile	Glu	Pro	Glu	Glu	Phe
	151				155					160					165
	Leu	Thr	Pro	Lys	Lys	Leu	Gln	Cys	Val	Asp	Leu	His	Val	Ile	Ser
	166				170					175					180
15	Asn	Asp	Val	Cys	Ala	Gln	Val	His	Pro	Gln	Lys	Val	Thr	Lys	Phe
	181				185					190					195
	Met	Leu	Cys	Ala	Gly	Arg	Trp	Thr	Gly	Gly	Lys	Ser	Thr	Cys	Ser
	196				200					205					210
20	Gly	Asp	Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Val	Cys	Asn	Gly	Val	Leu	Gln	Gly
	211				215					220					225
	Ile	Thr	Ser	Trp	Gly	Ser	Glu	Pro	Cys	Ala	Leu	Pro	Glu	Arg	Pro
	226				230					235					240
	Ser	Leu	Tyr	Thr	Lys	Val	Val	His	Tyr	Arg	Lys	Trp	Ile	Lys	Asp
	241				245					250					255
25	Thr	Ile	Val	Ala	Asn	Pro									
	256				260	261									

La forma activada-potenciada de cada componente de la combinación puede prepararse a partir de una solución inicial por potenciación homeopática, preferiblemente mediante el método de disminución proporcional de la concentración por dilución seriada de 1 parte de cada solución anterior (comenzando con la solución inicial) en 9 partes (para dilución decimal), o en 99 partes (para dilución centesimal) o en 999 piezas (para dilución milesimal) de un disolvente neutro, a partir de una concentración de la solución inicial de anticuerpos en el disolvente, preferiblemente, agua o una mezcla de agua - alcohol etílico, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/ml, acoplado a impacto externo. Preferiblemente, el impacto externo implica múltiples agitaciones verticales (dinamización) de cada dilución. Preferiblemente, se utilizan recipientes separados para cada dilución posterior hasta el nivel de potencia requerida, o el factor de dilución. Este método es bien aceptado en la técnica de la homeopatía. Véase, por ejemplo, V. Schwabe "*Homeopathic medicines*", M., 1967, p. 14-29, incorporados por referencia en este documento para el propósito indicado.

Por ejemplo, para preparar una dilución centesimal 12 (denominada C12), una parte de la solución matriz inicial de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata con la concentración de 3,0 mg/ml se diluye en 99 partes de disolvente acuoso o acuoso-alcohólico neutro (preferiblemente, alcohol etílico al 15%) y luego se agita verticalmente muchas veces (10 y más) para crear la 1ª dilución centesimal (denominada C1). La 2ª

dilución centesimal (C2) se prepara a partir de la 1ª dilución centesimal C1. Este procedimiento es repetido 11 veces para preparar la dilución centesimal 12ª C12. Así, la dilución centesimal 12ª C12 representa una solución obtenida por 12 diluciones seriadas de una parte de la solución matriz inicial de anticuerpos con la concentración de 3,0 mg/ml en 99 partes de un disolvente neutro en diferentes recipientes, lo que equivale a la dilución centesimal homeopática C12. Para obtener las diluciones deseadas se llevan a cabo procedimientos similares con el factor de dilución relevante. Las diluciones intermedias pueden probarse en un modelo biológico deseado para comprobar la actividad. La forma activada potenciada preferida para anticuerpos que comprenden la combinación de la invención es la de diluciones C12, C30 y C200 para cada forma activada-potenciada. Cuando se utiliza la mezcla de diversas diluciones homeopáticas (principalmente centesimales) de la sustancia activa como componente líquido biológicamente activo, cada componente de la composición (por ejemplo, C12, C30, C50, C200) se prepara por separado según el procedimiento descrito hasta que se obtiene la dilución siguiente a la última (por ejemplo, hasta C11, C29 y C199 respectivamente), y luego una parte de cada componente es agregada a un recipiente según la composición de la mezcla y mezclada con la cantidad de disolvente requerida (por ejemplo, con 97 partes para dilución centesimal).

Es posible utilizar la sustancia activa como mezcla de varias diluciones homeopáticas, por ejemplo, decimales y/o centesimales (D20, C30, C100 o C12, C30, C50 o C12, C30, C200, etc.), la eficiencia de las cuales se determina experimentalmente probando la dilución en un modelo biológico adecuado, por ejemplo, en los modelos descritos en los ejemplos de este documento.

En el curso de la potenciación y la disminución de la concentración, la agitación vertical se puede sustituir por exposición externa a ultrasonidos, campo electromagnético o cualquier procedimiento de impacto externo similar aceptado en la técnica de la homeopatía.

La forma sólida de la unidad de dosificación de la composición farmacéutica de la invención puede prepararse utilizando la impregnación de un vehículo sólido, farmacéuticamente aceptable con la mezcla de las soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas de formas activadas potenciadas de componentes activos que se mezclan, principalmente en proporción 1:1:1 y se usan en forma líquida de dosificación. Alternativamente, el vehículo puede ser impregnado consecutivamente con cada dilución requerida.

- Preferiblemente, la composición farmacéutica en la forma sólida de la unidad de dosificación es preparada a partir de gránulos del vehículo farmacéuticamente aceptable que previamente fue saturado con las diluciones acuosas o acuosas - alcohólicas de la forma activada potenciada de los anticuerpos. La forma sólida de dosificación puede estar en cualquier forma conocida en la técnica farmacéutica, incluyendo un comprimido, una cápsula, una pastilla para chupar y otras. Como ingredientes farmacéuticos inactivos uno pueden utilizar glucosa, sacarosa, maltosa, amyllum, isomaltosa, isomalt y otros mono, oligo y polisacáridos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos así como mezclas tecnológicas de los ingredientes farmacéuticos inactivos anteriormente mencionados con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, isomalt, crospovidona, ciclamato sódico, sacarina sódica, ácido cítrico anhidro, etc.), incluyendo lubricantes, disgregantes, agregantes y agentes colorantes. Los vehículos preferidos son lactosa e isomalt. La forma de dosificación farmacéutica puede incluir además excipientes farmacéuticos estándar, por ejemplo, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
- El ejemplo de preparación de la forma sólida de la unidad de dosificación se expone a continuación. Para preparar la forma oral sólida, gránulos de 100-300 μm de lactosa son impregnados con soluciones acuosas u acuosas - alcohólicas de la forma activada potenciada de anticuerpos contra el antígeno específico de próstata y la forma activada potenciada de anticuerpos contra la NO sintasa endotelial en la proporción de 1 kg de solución de anticuerpo por cada 5 ó 10 kg de lactosa (1:5 a 1:10). Para efectuar la impregnación, los gránulos de lactosa están expuestos a irrigación hasta saturación en el lecho fluidizado hirviendo en una planta de lecho hirviendo (por ejemplo, "Huttlin Pilotlab" de Huttlin GmbH) con posterior secado a través del flujo de aire caliente a una temperatura inferior a 40°C. La cantidad estimada de gránulos secos (de 10 a 34 partes en peso) saturados con la forma activada potenciada de anticuerpos se coloca en la mezcladora y se mezcla con 25 a 45 partes en peso de lactosa pura "no saturada" (utilizada con los propósitos de reducción de costes y simplificación y aceleración del proceso tecnológico sin disminuir la eficacia del tratamiento), junto con partes de 0,1 a 1 partes en peso de estearato de magnesio, y 3 a 10 partes en peso de celulosa microcristalina. La masa para comprimido obtenida se mezcla de forma uniforme, y se comprime por prensado en seco directa (por ejemplo, en una prensa Korsch – XL para 400 comprimidos) para formar de 150 a 500 mg píldoras redondas, preferiblemente, de 300 mg. Después de la compresión, se obtienen píldoras de 300 mg que están saturadas con la solución acuosa - alcohólica (3,0-6,0 mg/píldora) de la combinación de la forma activada potenciada de anticuerpos. Cada componente de la combinación que se utiliza

para impregnar al vehículo está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales, preferiblemente, C12, C30 y C200.

Aunque la invención no está limitada por cualquier teoría específica, se cree que la forma activada potenciada de los anticuerpos descritos en este documento no contiene la forma molecular de los anticuerpos en cantidad suficiente para tener actividad biológica atribuida a tal forma molecular. La actividad biológica del fármaco de combinación (composición farmacéutica combinada) de la invención es ampliamente demostrada en los ejemplos adjuntos.

La invención además se ilustra con referencia a los ejemplos adjuntos no limitantes.

10 Ejemplos

Ejemplo 1.

En el estudio experimental se investigó la eficacia de las formas activadas potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad con el antígeno dirigidos contra el antígeno específico de próstata (anti-PSA) y contra la NO sintasa endotelial (anti-eNOS) en dosis ultrabajas (DUB) obtenidas por ultra dilución de la solución matriz inicial (a una concentración de 2,5 mg/ml) 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, lo que equivale a una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB anti-PSA + anti-eNOS) en un modelo de hiperplasia benigna de próstata (HBP) en ratas.

La HBP es una de los trastornos urológicos más ampliamente extendida en los hombres. El riesgo de desarrollo de este trastorno aumenta con la edad: alrededor del 10% de los hombres mayores de 40 años sufren de HBP, y después de los 60 años su número aumenta hasta un 30-40%. La hiperplasia benigna de próstata se puede definir como hiperplasia de los tejidos de la próstata, acompañada de trastornos urinarios (incluyendo aumento de la frecuencia de la micción, falsas necesidades urgentes, nocturia, el debilitamiento o la discontinuidad de la corriente urinaria y la sensación de vaciado incompleto de la vejiga). Los síntomas de la HBP afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes. Esta es una enfermedad progresiva, y en ausencia de un tratamiento adecuado pueden conducir a complicaciones graves como la retención aguda de orina, la interrupción del ciclo de vaciamiento, la insuficiencia renal.

Uno de los modelos de la HBP en roedores es la inflamación de la próstata inducida por hormonas, que producen su aumento de tamaño. Para conseguirlo, se provoca en los roedores hiperprolactinemia mediante la inyección intraperitoneal de sulpirida en una cantidad de 40 mg/kg durante 60 días (Coppenolle V.F. et al. Effects of

hyperprolactinemia on rat prostate growth: evidence of androgeno-dependence // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001. 280: E 120-E129.).

En el estudio de la eficacia de dosis ultrabajas de anti-PSA + anti-eNOS en este modelo de hiperplasia benigna de próstata (HBP) en ratas, se utilizaron 30 ratas macho Wistar (de 8 meses de edad, con un peso 600-650 g). Se dejaron intactas diez ratas. Al resto se les indujo hiperplasia de la próstata (se inyectó por vía intraperitoneal sulpirida en una cantidad de 40 mg/kg durante 60 días) y al mismo tiempo con la sulpirida se les administró por vía endogástrica agua destilada (grupo de control, n = 10; 10ml/kg) o dosis ultrabajas de anti-PSA + anti-eNOS (n = 10; 10ml/kg).

10 Después de 60 días, se determinó el coeficiente del peso de la próstata (relación entre el peso de la próstata respecto al peso del animal), el volumen y la densidad de la próstata, la relación estroma-epitelio en la próstata (valor que representa la relación entre los tejidos secretores y conectivos en el órgano), así como la concentración del receptor de prolactina en la sangre (un indicador indirecto de la hiperprolactinemia).

15 Como resultado de la inyección de sulpirida en las ratas se desarrolló hiperprolactinemia (el nivel del receptor de prolactina, que regula la prolactina y la hormona del crecimiento, aumentó en el grupo de control en un 83,3%, con relación al grupo intacto), lo que llevó a un aumento en el coeficiente del peso de la próstata de 51,9% (p<0,05) y su volumen en un 33,3% (p <0,05) en comparación con el grupo control (Tabla 1). Al mismo tiempo tiene lugar la sustitución del tejido de secreción por el tejido conectivo (la proporción estroma-epitelio se redujo en un 29,6%, p <0,05), lo que es indicativo de inflamación.

La introducción de dosis ultrabajas de anti-PSA + anti-eNOS en ratas con hiperplasia prostática llevó a una disminución en el nivel del receptor de prolactina (en un 40,6%, p<0.05 en comparación con el grupo control), a la reducción del coeficiente del peso y el volumen de la próstata (en un 22,0% y 41,1%, respectivamente, p <0,05), así como también a la desaparición de la inflamación (la proporción estroma-epitelio no difirió de las ratas intactas).

Tabla 1. Efecto de dosis ultrabajas de anti-PSA + anti-eNOS en la próstata en condiciones de hiperplasia prostática inducida por hormonas.

	Coeficiente de peso de la próstata, mg/g	Volúmen de la próstata, cm ³	Proporción estroma-epitelio	Contenido de receptor de prolactina, ng/ml

Intactas	0,27±0,01	0,09±0,01	1,25±0,09	0,090±0,010
Control	0,41±0,02*	0,12±0,01 *	0,88±0,07 *	0,165±0,033
DUB anti-PSA + anti-eNOS	0,32±0,02 *#	0,07±0,01 #	1,19±0,05 #	0,098±0,005

Nota: * - La diferencia frente a las intactas es significativa a $p < 0,05$;

- La diferencia frente al control es significativa a $p < 0,05$

Por lo tanto, el producto farmacéutico propuesto de dosis ultrabajas de anti-PSA + anti-eNOS, es eficaz en las condiciones de un modelo experimental de hiperplasia benigna de próstata (de inflamación inducida por hormonas).

Ejemplo 2.

Para investigar las propiedades de la composición farmacéutica propuesta para el tratamiento de pacientes con hiperplasia benigna de próstata, se utilizaron píldoras de 300 mg, saturadas de la composición farmacéutica que contiene soluciones acuosas-alcohólicas (6 mg/píldora) de las formas activadas-potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad con el antígeno dirigidos contra el antígeno específico de próstata (anti-PSA) y contra la NO sintasa endotelial (anti-eNOS) en dosis ultrabajas (DUB), obtenidas por ultra dilución de la solución matriz inicial 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, lo que equivale a una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB anti-PSA + anti-eNOS), y píldoras de 300 mg, saturadas de la composición farmacéutica que contiene soluciones acuosas-alcohólicas (3 mg/píldora) de las formas activadas potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad con el antígeno dirigidos contra el antígeno específico de próstata (anti-PSA) en dosis ultrabajas (DUB), obtenidas por ultra dilución de la solución matriz inicial 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, lo que equivale a una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB anti-PSA).

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es una de las enfermedades más prevalentes en los hombres (Bruskewitz R.C., 2003; Rosen R., 2003): por una parte, los estudios epidemiológicos llevados a cabo en Rusia indican un aumento gradual en la frecuencia de la HBP desde un 11,3% en las edades de 40-49 años hasta un 81,4% en mayores de 80 años (Gorilovsky L.M., 1999); por otra parte, los estudios demográficos llevados a cabo por la OMS confirman un aumento significativo en la población mayor de 60 años, sobrepasando el crecimiento en cualquier otro grupo de edad.

Los principales síntomas de la hiperplasia benigna de próstata son síntomas del tracto urinario inferior, que pueden perturbar significativamente a los pacientes y reducir su calidad de vida (Bruskewitz R.C., 2003; Lepor H., 2004; O'Leary M.P., 2005). En casos severos, la enfermedad puede estar asociada con el desarrollo de complicaciones, como la retención aguda de orina, infección del tracto urinario, hematuria, insuficiencia renal (Stepanov, V.N., 1999; Jacobsen S.J., 1997; Lepor H., 2004). La HBP también está asociada al desarrollo de la disfunción eréctil en los pacientes (Bruskewitz R.C., 2003; Daly M.P., 2005).

En un estudio abierto comparativo de grupos paralelos sobre la eficacia y seguridad de las composiciones farmacéuticas que contienen DUB anti-PSA + anti-eNOS y DUB anti-PSA en la mejora de los trastornos urinarios causados por la hiperplasia benigna de próstata (HBP), se incluyeron 40 pacientes seleccionados según criterios de inclusión/exclusión. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos, uno de los cuales recibió 1 píldora 3 veces al día durante 12 semanas ($n = 21$) de DUB anti-PSA + anti-eNOS, y el otro 1 píldora 3 veces al día durante 12 semanas ($n = 19$) de DUB anti-PSA. Los grupos fueron comparables en edad, gravedad de los síntomas de la HBP, parámetros urinarios y volumen de la próstata.

El estudio incluyó a pacientes mayores de 45 años con antecedentes de HBP relacionados con síntomas en el tracto urinario durante al menos 6 meses, el IPSS ≥ 13 , el volumen de la próstata según la ultrasonografía transrectal ≥ 30 cm³, con una velocidad máxima de flujo de orina ≥ 4 ml/seg y ≤ 15 ml/seg con un volumen mínimo residual de orina de 125 ml, con un nivel de PSA ≤ 4 ng/ml. Uno de los criterios necesarios para la inclusión fue la ausencia en los registros del historial médico de ingestión de las siguientes medicaciones: finasteride, dutasteride, o cualquier otro fármaco experimental en los 6 meses anteriores al estudio, bloqueadores de $\alpha 1$ -adrenorreceptores y medicaciones a base de hierbas 4 semanas antes de la inclusión en el estudio, cualquier inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y otros tratamientos de la disfunción eréctil 4 semanas antes de la inclusión en el estudio.

En el estudio no se incluyeron pacientes que hubieran sido sometidos a métodos invasivos para el tratamiento de la HBP, incluyendo la resección transuretral de la próstata, termoterapia, ablación transuretral con aguja, angioplastia y otros con colocación de stents; con procesos malignos del cáncer, retención aguda de orina, piedras en la vejiga, estenosis de uretra, enfermedad de Marion, infecciones del sistema genitourinario en una fase de inflamación activa, etc.

La eficacia clínica de las composiciones farmacéuticas se evaluó según la mejoría de los síntomas clínicos del tracto urinario inferior, evaluada a través de un cuestionario IPSS (International Prostate Symptom Score: Valoración Internacional de Síntomas de la Próstata), los parámetros urinarios (velocidad máxima y media del flujo urinario, volumen de orina residual) y el volumen de la próstata basado en los datos de ultrasonidos de una ecografía transuretral (ETR) y la función eréctil se evaluó a partir de los datos obtenidos de un cuestionario IIEF (International Index of Erectile Function: Índice Internacional de Función Eréctil). Los resultados del estudio se presentan en las tablas 2 y 3.

Tabla 2.

	DUB anti-PSA				DUB anti-PSA +anti-eNOS			
	n/N(%) ¹	Inicial, medio	12 semanas, medio	Δ, medio	n/N(%) ¹	Inicial, medio	12 semanas, medio	Δ, medio
IPSS, puntuación	19/19 (100,0)	17,8	11,9	-5,9	20/21 (95,2)	16,0	10,5	-5,6
QoL, puntuación (calidad de vida)	19/19 (100,0)	3,4	2,4	-1,0	20/21 (95,2)	3,4	2,3	-1,1
IIEF, puntuación	2/19 (10,5)	17,8	18,6	0,8	4/21 (19,0)	17,5	18,9	1,4
Qmax, ml/s (velocidad máxima de la orina)	16/19 (84,2)	10,8	13,1	2,2	15/21 (71,4)	11,7	13,7	2,0
Qave, ml/s (velocidad media de la orina)	15/19 (78,9)	5,8	7,1	1,3	18/21 (85,7)	5,8	7,1	1,3
V, ml (volumen de micción)	10/19 (52,6)	218,6	206,8	-11,8	15/21 (71,4)	203,7	252,0	48,3
RV, ml (volumen residual de orina)	15-19 (78,9)	23,6	19,4	-4,3	14/21 (66,6)	19,1	14,1	-5,0
PV, cm ³ (Volúmen de la próstata)	18/19 (94,7)	55,9	48,9	-7,0	15/21 (71,4)	57,0	52,4	-4,6

10 ¹ - El numerador indica el número (n) de pacientes con mejoría, el denominador indica el número total (N) de pacientes en el estudio.

Tabla 3. Dinámica de subescalas de los síntomas obstructivos e irritativos, y pregunta 7 del cuestionario IPSS

	DUB anti-PSA		DUB anti-PSA +anti-eNOS	
	M±SD Visita 1	M±SD Visita 2	M±SD Visita 1	M±SD Visita 2
Obstructivos	10,0±3,02#	6,5±2,81***	8,2±2,96	6,0±3,39**
Irritativos	7,5±2,21&	5,3±1,90***	7,8±2,16&	4,5±2,34***
Pregunta 7	2,1±0,78	1,9±0,75	2,3±0,90	1,4±0,98***
Obst., % ²		-33,4±26,85		-25,2±34,50
Irrit., % ²		-28,2±17,30		-40,3±30,35
Preg. 7, % ²		-2,0±49,61##		-37,7±39,23

* - p<0,05 respecto a línea base; ** - p<0,01 respecto a línea base; *** - p<0,001 respecto a línea base; ## - p<0,01 respecto al grupo DUB anti-PSA

5 ² – indica el % de reducción respecto a la línea base, valor promedio del grupo.

Los datos aportados confirman que tanto DUB anti-PSA, como DUB anti-PSA + DUB anti-eNOS trataron eficazmente los síntomas clínicos del tracto urinario inferior, aumentaron las velocidades media y máxima del flujo urinario, y mejoraron la calidad de vida de los pacientes (Tabla 2). El transcurso del estudio no fue largo (12 semanas), por lo que no fue posible obtener una reducción del volumen de la próstata en ninguno de los grupos investigados. El DUB anti-PSA no afectó al volumen de la micción, que se incrementó sólo en el 52,6% de los pacientes, y en promedio para el grupo se observó una disminución estadísticamente no significativa del volumen urinario de 11,8ml (5,4%) en comparación con los datos originales, de la línea base. Al mismo tiempo, los pacientes tratados con DUB anti-PSA + anti-eNOS, mostraron un aumento del volumen de la micción en el 71,4% de los pacientes, y en promedio, el incremento del volumen fue de 48,3 ml (23,7%) en comparación con la línea base.

El análisis de la dinámica de los síntomas obstructivos e irritativos según las subescalas de IPSS y las evidencias de nocturia (pregunta 7 del IPSS) mostró que ambas composiciones farmacéuticas contribuyeron a la reducción de los síntomas de obstrucción e irritación, así como también a la reducción de los síntomas de nocturia. Al mismo tiempo, el DUB anti-PSA + anti-eNOS disminuyó de forma más eficaz los síntomas del tracto urinario (28,2% frente al 40,3%, p<0,05) y la necesidad urgente de orinar durante la noche (2,0% frente al 37,7%), en comparación con el DUB anti-PSA.

25 Cabe señalar también que el DUB anti-PSA + anti-eNOS mejora también de forma más eficaz la función eréctil de los pacientes en comparación con el DUB anti-PSA. En el grupo DUB anti-PSA + anti-eNOS, la puntuación total del IIEF (Índice Internacional de

Disfunción Eréctil) aumentó en el 19% de los pacientes (en el grupo DUB anti-PSA en un 10,5%), y el valor promedio de incremento de la puntuación IIEF en el grupo DUB anti-PSA + anti-eNOS fue de 8% frente al 4,5% del grupo DUB anti-PSA.

5 Las composiciones farmacéuticas mostraron un excelente perfil de seguridad, durante todo el periodo de estudio no se observaron eventos adversos asociados con las medicaciones administradas.

Por lo tanto, DUB anti-PSA + DUB anti-eNOS demostró mejor eficacia en comparación con DUB anti-PSA en el tratamiento de los trastornos urinarios causados por la hiperplasia benigna de próstata. Además, se reveló un efecto positivo más pronunciado
10 del DUB anti-PSA + anti-eNOS en la función eréctil de los pacientes en comparación con el DUB anti-PSA.

Ejemplo 3.

En el estudio experimental se investigó la eficacia de las formas activadas potenciadas de anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad con el antígeno dirigidos
15 contra el antígeno específico de próstata (anti-PSA) y contra la NO sintasa endotelial (anti-eNOS) en dosis ultrabajas (DUB) obtenidas por ultra dilución de la solución matriz inicial (a una concentración de 2,5 mg/ml) 100^{12} , 100^{30} , 100^{200} veces, lo que equivale a una mezcla de diluciones homeopáticas centesimales C12, C30, C200 (DUB anti-PSA + anti-eNOS) en un modelo de prostatitis crónica en ratas.

20 Eficacia en un modelo de prostatitis en ratas

Las enfermedades inflamatorias de la próstata ocupan un lugar destacado entre las enfermedades del tracto urinario [Mazo EB, Dmitriev DG, 2001; Scheplev PA et al., 2007]. La más frecuente de ellas es la prostatitis. Las formas de prostatitis no bacteriana es 8 veces más frecuente que las bacterianas [VA Smirnov, 2006]. La incidencia de la
25 prostatitis crónica, infección no uretral y de otras enfermedades urológicas en hombres de 40-50 años es del 30-40%. Esta enfermedad es bastante difícil de tratar porque, incluso si se eliminan los síntomas subjetivos y se reducen los indicios de inflamación en laboratorio, se conservan los cambios morfológicos en el tejido glandular y en el estroma de la próstata [VA Smirnov, 2006].

30 Uno de los modelos de la prostatitis no bacteriana en animales se basa en la obstrucción parcial de la próstata aplicando una ligadura con hilo de seda.

En el presente estudio se utilizaron sesenta ratas macho de la raza Wistar (de 2 meses de edad, de 250 g de peso). Doce ratas se dejaron intactas. Al resto se le indujo prostatitis mediante la suturación de la próstata con hilo de seda bajo anestesia general (tiopental 60 mg/kg por vía intraperitoneal). Durante 1,5 meses, comenzando 1 mes después de la operación, a las ratas se les administró DUB anti-PSA + anti-eNOS (5 ml/kg, 7,5 ml/kg o 10 ml/kg) o agua destilada (control, 10 ml/kg). 2,5 meses después de inducción de prostatitis se determinó el peso de la próstata a todas las ratas, se calculó el coeficiente de la próstata; y se determinó el volumen y densidad de la próstata. Se llevó a cabo un estudio histológico de la próstata de 6 animales de cada grupo; área de las fibras de colágeno en el tejido conectivo (Sc, índice de los procesos escleróticos en la glándula), el área de las estructuras epiteliales de los acinos (Se, índice de los procesos de atrofia de la glándula), el área de luz de los acinos (Sl, índice de la actividad secretora de la glándula).

Después de aplicar la ligadura con hilo de seda a la próstata de la ratas, se desarrolló la inflamación de la próstata, lo que llevó a un aumento significativo del coeficiente de peso de la próstata de un 25%, y de la densidad de la próstata en un 14% así como a cambios escleróticos en el tejido de la próstata (el Sc aumentó 3,1 veces) en comparación con los animales intactos (Tabla 4). La administración de DUB anti-PSA + anti-eNOS no produjo, en ninguna de las dosis utilizadas, una reducción significativa del coeficiente de peso y de la densidad de la próstata, pero de manera significativa (casi al nivel de los animales intactos) redujo el área de las fibras de colágeno, lo que indica una disminución del proceso inflamatorio en la glándula (Tabla 4). Además, DUB anti-PSA + anti-eNOS en una dosis de 10 ml/kg aumentó el área de la luz de los acinos, lo que indica una mayor actividad secretora de la próstata (en un 19,5%, $p = 0,055$, Tabla 1).

Por lo tanto, DUB anti-PSA + anti-eNOS ejerció una actividad anti-inflamatoria en un modelo de prostatitis no bacteriana en ratas.

Tabla 4.

	Intactas	Control	DUB anti-PSA+anti-eNOS, 5 ml/kg	DUB anti-PSA+anti-eNOS, 7,5 ml/kg	DUB anti-PSA +anti-eNOS, 10ml/kg
Coeficiente de peso de la próstata, mg/g	0,80±0,02	1,00±0,07 *	1,03±0,06 *	1,10±0,04 *	0,99±0,06 *

Volumen de la próstata	0,38±0,02	0,39±0,03	0,43±0,02	0,44±0,03	0,40±0,03
Densidad de la próstata	0,93±0,04	1,06±0,03*	1,05±0,03*	1,05±0,01 *	1,01±0,03*
Sc	1,45±0,38	4,51±0,38 *	2,12±0,27###	2,12±0,30###	2,50±0,41*###
Se	18,45±1,15	15,85±1,52	14,49±1,53 *	17,87±2,23	12,20±0,62 *
SI	50,17±3,61	51,73±3,76	51,23±2,63	59,30±2,28 *	61,82±2,62 *#

Nota: * - la diferencia es significativa frente a las intactas a $p < 0,05$;
 : #, # # # - la diferencia es significativa frente al control a $p > 0,05$; $-p < 0,001$ respectivamente

5 Referencias

1. Mazo EB, Dmitriev DG The clinical effect of the drug "Prostamol Uno" in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic prostatitis // Urology. – 2001. Nº 5. – P. 38-41.
2. Smirnov VA Drug Therapy is the chronic prostatitis // Farmindeks-Praktik. – 2006. – Issue 10. P.46-55.
- 10 3. Scheplev PA Strachinsky LS, Rafalsky V. Protatitis // M.: Medpress-inform, 2007. – 224 pp.

Lo que se reivindica es:

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende a) una forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata, y b) una forma
5 activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial.
2. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, que comprende además un vehículo sólido, en la que dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata y dicha forma activada
10 potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial están impregnadas sobre dicho vehículo.
3. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 2, que está en forma de comprimido.
4. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de
15 próstata está en forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200.
5. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 4, en la que dicha mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200 está impregnada sobre un vehículo sólido.
- 20 6. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en el que dicha forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial está en la forma de una mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200.
7. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 6, en la que dicha mezcla de diluciones homeopáticas C12, C30, y C200 está impregnada sobre un
25 vehículo sólido.
8. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata es un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural.
9. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 8, en la que la forma
30 activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata es un anticuerpo policlonal.

10. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial es un anticuerpo monoclonal, policlonal o natural.
- 5 11. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 10, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial es un anticuerpo policlonal.
12. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial es contra la molécula completa de la NO-sintasa endotelial que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
- 10 13. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra la NO-sintasa endotelial es contra un fragmento de la NO-sintasa que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO. 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8.
- 15 14. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de la próstata que tiene seleccionado del grupo que consiste en, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO. 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, y SEQ ID NO: 19 .
- 20 15. La composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en la que la forma activada-potenciada de un anticuerpo contra el antígeno específico de próstata es contra la molécula completa que tiene la SEQ ID NO: 9.
16. Un método para preparar la composición farmacéutica combinada de la reivindicación 1, en el que dichas formas activadas-potenciadas de un anticuerpo se preparan mediante sucesivas diluciones centesimales acopladas a la agitación de cada dilución.
- 25 17. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.
- 30 18. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la disfunción eréctil.

19. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de ocurrencia combinada de hiperplasia benigna de próstata y disfunción eréctil.
 20. Uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la prostatitis crónica.
- 5