# Слайдовая презентация нового противоопухолевого препарата «Нормоген»

**Препарат «Нормоген» разработан ТОО «Real Med Company», Республика Казахстан, г. Алматы.**

Адреса для контактов: www.normogen.com
E-mail: normogen@mail.ru; тел. 8(727)272 90 40, 272 60 55

# Противоопухолевый препарат «Нормоген»

Препарат «Нормоген» относится к группе таргетных (от англ. Target – цель, мишень), иммуно-биологических, избирательно действующих препаратов.

Действующим началом препарата «Нормоген», являются антитела, «нацеленные» на различные структуры клеточных стенок (рецепторы, маркеры и.т.д.), прямо или косвенно ассоциированные с опухолевым процессом.

# Механизм действия таргетных препаратов

На поверхности клеток имеются различные структуры (рецепторы, трансмембранные белки и т.д.), необходимые для их жизнедеятельности. Обменные процессы опухолевых клеток отличаются от метаболизма обычных клеток, что вызывает образование на их мембранах большого числа биологических структур, ассоциированных с опухолевыми обменными процессами. Такое состояние стенок обычной и опухолевой клеток показано, соответственно, на рисунках 1 и 2, где клеточные рецепторы условно изображены в виде розовых образований.

Рис. 1

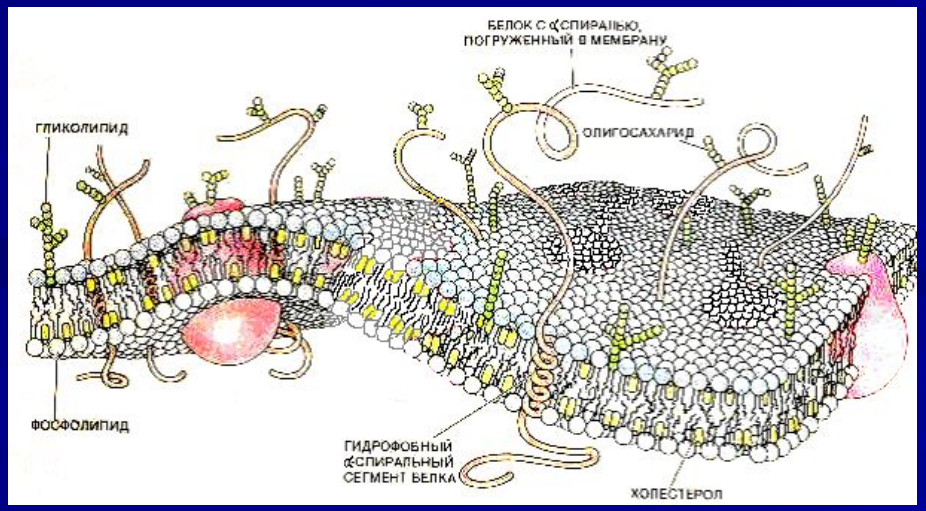
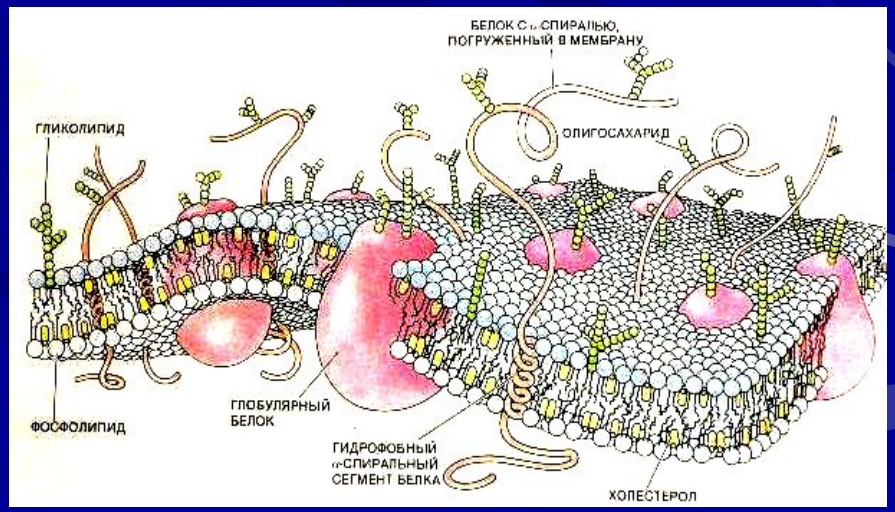
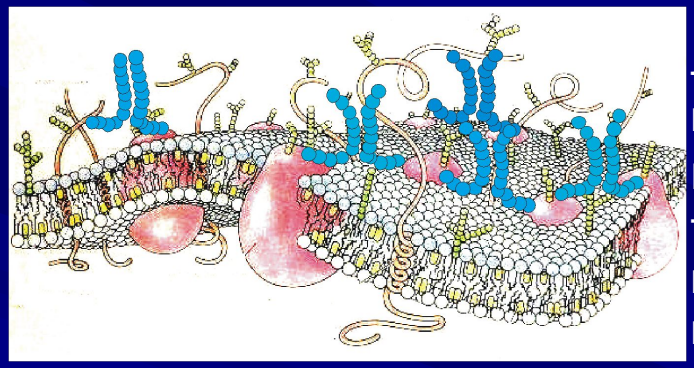



Рис. 2

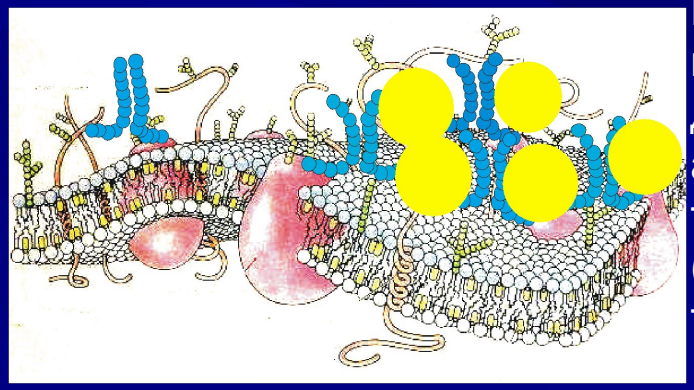


# Механизм действия таргетных препаратов

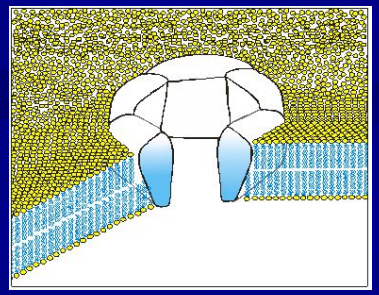
## (антитело-комплемент зависимый лизис клеток)

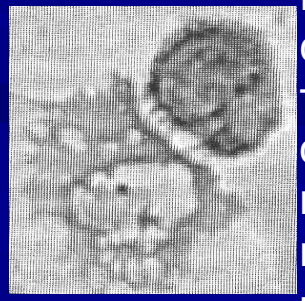


Тем, или иным способом, вырабатываются антитела (голубые структуры на рисунке), которые избирательно взаимодействуют с патологическими структурами (рецепторами, маркерами) клетки. Так, антитела к рецептору Her2/neu, являются действующей субстанцией препарата «Герцептин», который применяют при раке молочной железы.



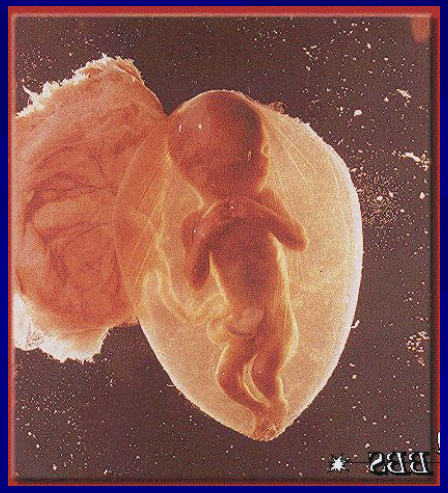
Количество патологических структур на поверхности клетки, определяет плотность (количество на единицу площади) связавшихся с ними антител. При высокой плотности антител происходит активация и сборка субъединиц естественного компонента сыворотки крови – комплемента (желтые структуры на рисунке), который разрушает клеточную стенку и вызывает ее гибель (лизис).





На рисунке, схематично, показано отверстие в клеточной стенке, образованное в результате действия комплемента. Через такие отверстия вытекает содержимое клетки и она гибнет, как это видно под микроскопом (фото реального разрушения опухолевой клетки) при антитело-комплемент зависимом лизисе (**феномен антитело зависимой цитотоксичности**).

# Теоретические и экспериментальные предпосылки создания препарата «Нормоген»



## Основные этапы:

Создание теории онкогенеза (1994 – 2006 г.г.);

Получение препарата «Нормоген» в виде стерильного порошка, в ампулах, для внутривенного введения (2003 – 2006 г.г.).

# Представления об онкогенезе

**Введение**

- Онкогенез – сложная и многогранная проблема.

В области изучаемых проблем онкогенеза лежат механизмы возникновения опухолевых клеток и, главное, - условия, благодаря которым опухолевые клетки могут пребывать и размножаться в организме.

В настоящее время известны десятки причин, приводящих к образованию измененных клеток (онкогены, мутации, радиация, ультрафиолетовое и высокочастотные излучения, химические канцерогены и др.).

Несмотря на многочисленные причины, приводящие к возникновению опухолевых клеток, единственной защитой организма от рака – является его иммунная система.

Вся теоретическая концепция создания препарата «Нормоген» связана с изучением иммунологических механизмов распознавания и элиминации (уничтожения) измененных клеток.

Акцент в исследованиях, был сделан на естественные, физиологические механизмы защиты от патологических клеток, протекающие в организме, эффективность и безопасность которых отрабатывалась Природой в течение многих миллионов лет эволюции.

# Представления об онкогенезе

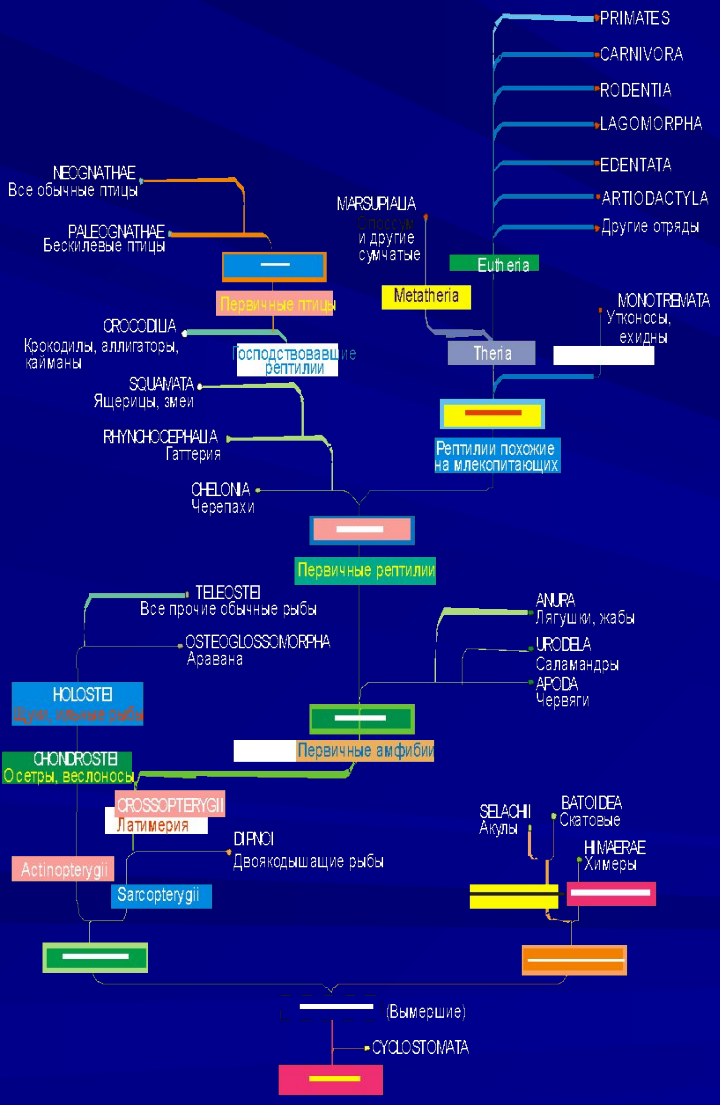
**Отправные моменты**

**Если, с большой долей условности, рассматривать рост эмбриона в ходе беременности как рост «опухоли», то ни одна из естественных опухолей не имеет таких темпов роста. Так, у человека, за период беременности, вес плода достигает, в среднем, - 3,5 кг, у слона – 150 кг, а у кита 1,5 тонны. Трудно допустить, что образование такого гигантского числа клеток, ведущих свое начало от материнской яйцеклетки, обходится без каких-либо нарушений, сбоев и возникновения измененных, патологических клеток. Таким образом, в организме беременных самок, должны существовать не только процессы стимулирующие деление и рост клеток, но и механизмы обнаружения и уничтожения дефектных и патологических клеток.**

Известно, что в крови беременных самок значительно повышается уровень альфа-фетопротеина (АФП), который, по своему происхождению, является белком эмбриона. Присутствие чужеродного АФП в крови самки возможно только при наличии в ее сыворотке антиидиотипических антител к АФП ($Ат_2$АФП), которые блокируют синтез организмом матери идиотипических антител ($Ат_1$АФП) против АФП плода .

Физиологическая роль самого АФП, во многом остается неизвестной, считается, что он связан с репаративными процессами, делением и ростом клеток эмбриона и некоторых видов опухолей. Абсолютно доказанным является участие АФП в транспорте полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ко всем делящимся клеткам.

# Представления об онкогенезе




## Роль ПНЖК и АФП в делении клеток

Деление клетки невозможно до тех пор, пока ею не будет накоплено необходимое количество ПНЖК, достаточное для построения клеточной стенки дочерней клетки. Доставку ПНЖК к клетке, как указывалось, ранее, осуществляет АФП.

На поверхности клеток имеются специальные рецепторы – РеАФП, предназначенные для связывания АФП, нагруженного ПНЖК. На клеточной поверхности обычной, редко вступающей в фазу деления клетки, РеАФП имеются в крайне незначительном количестве, или отсутствуют полностью.

Интенсивно делящиеся, опухолевые клетки, крайне нуждаются в большом количестве ПНЖК, и по этому, на их клеточных поверхностях, обнаруживается на несколько порядков большее число РеАФП, чем на поверхности обычных клеток (**Слайд 3, рис. 1, 2**).

В связи с этим, многие исследователи рассматривают РеАФП как универсальный опухолевый маркер.

АФП, или близкие ему по структуре и выполняемым функциям белки были обнаружены у всех представителей эволюционного древа, начиная от акул и скатов, заканчивая млекопитающими, включая и человека. Это говорит об эволюционной общности процессов деления клеток, с обязательным участием в них - АФП и РеАФП.

# Представления об онкогенезе

## Роль РеАФП и $Ат_2$АФП в разрушении избыточно делящихся клеток

РеАФП (рецепторы для связывания АФП) связываются с АФП, нагруженным ПНЖК, что, в конечном итоге, и обеспечивает поступление ПНЖК в клетку. Только после того, как будет набрано необходимое, для образования стенок дочерней клетки, количество ПНЖК, клетка вступает в фазу деления.

$Ат_2$АФП (антиидиотипические антитела к АПФ) имитируют АФП и связываются с РеАФП, не позволяя АФП доставлять ПНЖК к клетке. Такое «экранирование» РеАФП $Ат_2$АФП приводит к снижению скорости деления клеток или полной приостановке, на некоторое время, процесса их деления.

При большом количестве РеАФП и, соответственно , высокой плотности связанных с РеАФП $Ат_2$АФП на клеточной стенке, происходит активация и сборка субъединиц комплемента, следствием которой является разрушение (лизис) интенсивно делящихся клеток (**Слайд 4**).

Таким образом, существует предельно допустимая степень плотности РеАФП на клеточной поверхности, при превышении которой клетка подвергается $Ат_2$АФП-комплемент зависимому лизису, независимо от природы клетки или ее локализации.

Большая плотность РеАФП на клеточной поверхности – единственный признак, по которому иммунная система организма уничтожает любые избыточно делящиеся клетки.

# Представления об онкогенезе

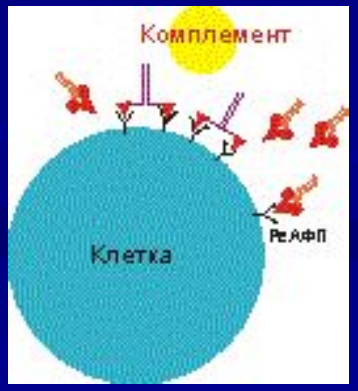
**Отправные моменты**

Взаимодействие РеАФП клетки с АФП и $Ат_2АФП$

Схематическое изображение АФП, нагруженного ПНЖК

Получение антител ($Ат_1АФП$) к АФП

Получение $Ат_2АФП$ (анти-антитела к $Ат_1АФП$ – антитиидиотипические антитела к АФП).




Блокирование РеАФП клетки $Ат_2АФП$, предотвращает связывание ими АФП и поступление ПНЖК в клетку, что тормозит скорость деления патологических клеток. При высокой плотности РеАФП и, соответственно $Ат_2АФП$, происходит активация и сборка субъединиц комплемента, с последующим разрушением (лизисом) любых измененных, патологических клеток **(Слайд 4)**.

Узкий спектр или низкий титр $Ат_2АФП$, недостаточная активность комплемента, при высоком содержании АФП, являются определяющими условиями для пребывания и размножения патологических клеток в организме.

# Отличие препарата «Нормоген» от других таргетных противоопухолевых препаратов

Создание современных таргетных противоопухолевых препаратов связано с производством антител против рецепторов (маркеров) ассоциированных с обменными процессами клетки того или иного вида ткани в условиях рака. Например, рецептор Her2/neu, характерен для некоторых типов клеток молочной железы, находящихся в опухолевом состоянии, но отсутствует у клеток других видов рака молочной железы, тем более у раковых клеток иных тканей. Это делает таргетные препараты узко специализированными и не универсальными.

Принципиальным отличием препарата «Нормоген» является то, что его иммуноглобуглобулины направлены против физиологически «нормальных» рецепторов (РеАФП), а не против рецепторов, участвующих в онкологических процессах.

Для проявления терапевтический активности препарату «Нормоген» не требуется ни каких иных рецепторов или маркеров, кроме РеАФП, что делает его активным против любых видов интенсивно делящихся (опухолевых) клеток, независимо от их нозологии и локализации.

Действие препарата «Нормоген» проявляется только при относительно высокой плотности РеАФП на клеточной поверхности, превышающей их физиологически допустимую плотность, характерную для обычных, «нормальных» клеток.

Это предопределяет универсальность действия препарата «Нормоген» по отношению к любым, избыточно делящимся клеткам, независимо от вида, рода и индивидуальных особенностей организма реципиента **(Эволюционная общность. Слайд 8)**.

# Проверка достоверности научной концепции теории онкогенеза

1.Сертификат участника II – Всемирного Конгресса по иммунопатологии и респиратор-ной аллергии (Россия, Москва, Май 14 - 17, 2004 г.).

II WORLD CONGRESS ON IMMUNOPATHOLOGY AND RESPIRATORY ALLERGY
III NATIONAL CONFERENCE ON NEUROIMMUNOPATHOLOGY
Moscow, Russia
May 14–17, 2004

Certificate of Attendance

This is to certify that

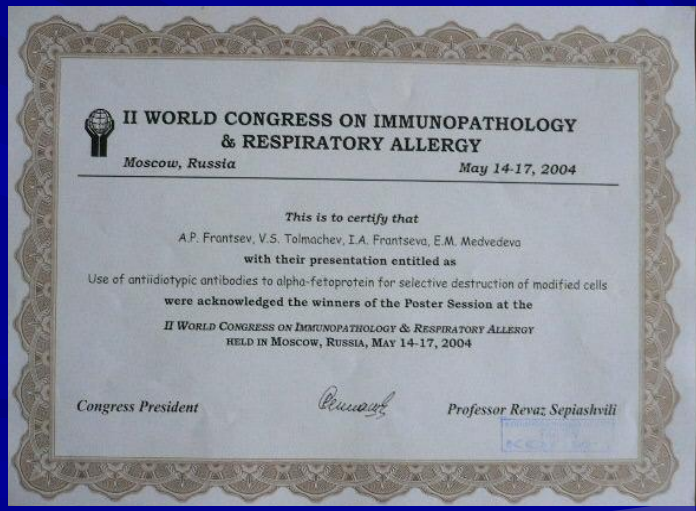
"Real Med Company", Almaty, Republic of Kazakhstan

attended the II World Congress on Immunopathology and Respiratory Allergy and the III National Conference on Neuroimmunopathology which were held in Moscow, Russia on May 14-17, 2004.

CME Credits: 18 hours

Congress President R. Sepiashvili Professor Revaz Sepiashvili

2. Сертификат победителя II – Всемирного Конгресса по иммунопатологии и респиратор-ной аллергии (Россия, Москва, Май 14 - 17, 2004 г.).



II WORLD CONGRESS ON IMMUNOPATHOLOGY & RESPIRATORY ALLERGY
Moscow, Russia
May 14-17, 2004

This is to certify that

A.P. Frantsev, V.S. Tolmachev, I.A. Frantseva, E.M. Medvedeva

with their presentation entitled as

Use of antiidiotypic antibodies to alpha-fetoprotein for selective destruction of modified cells

were acknowledged the winners of the Poster Session at the

II World Congress on Immunopathology & Respiratory Allergy held in Moscow, Russia, May 14-17, 2004

Congress President Professor Revaz Sepiashvili

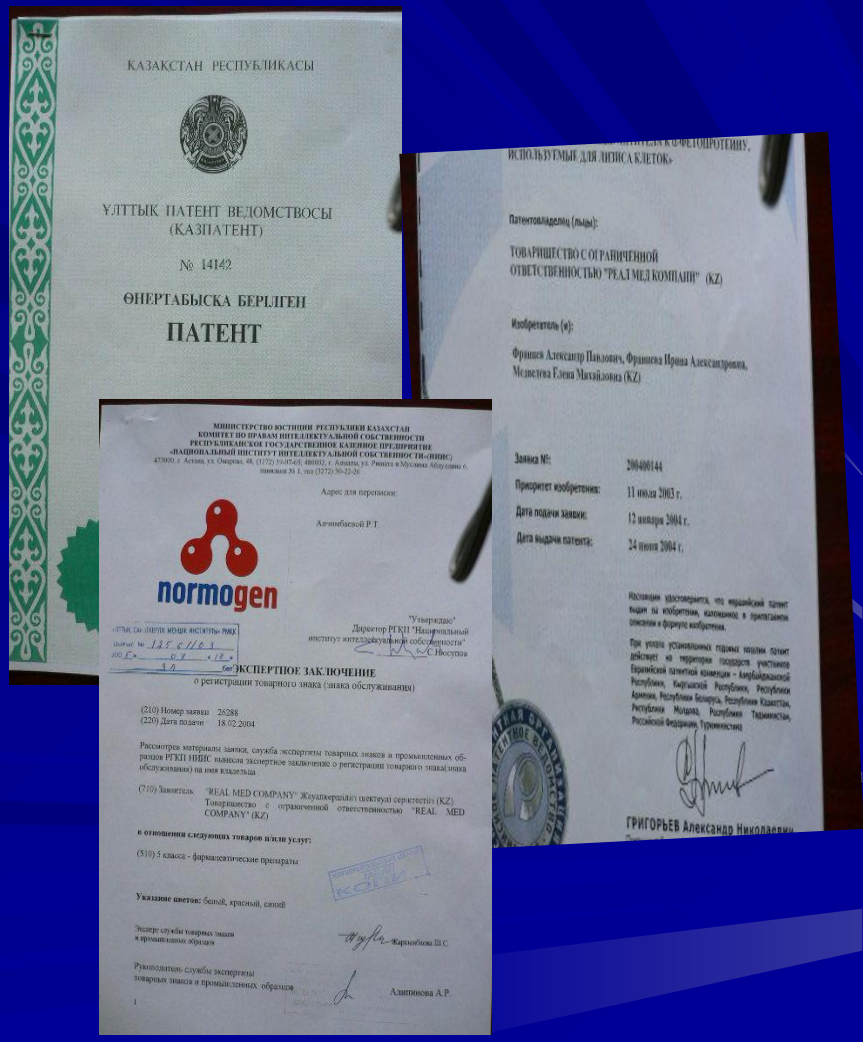
Результаты исследований препарата «Нормоген» опубликованы в различных республиканских и зарубежных научных журналах.

# Доказательства научной новизны и оригинального решения технологических проблем

1. Патент Республики Казахстан.

2. ЕвроАзиатский патент.

3. Зарегистрированный торговый знак.



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

ҰЛТТЫҚ ПАТЕНТ ВЕДОМСТВОСЫ
(ҚАЗПАТЕНТ)

№ 14142

ӨНЕРТАБЫСҚА БЕРІЛГЕН

ПАТЕНТ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛИЗИСА КЛЕТОК»

Патентовладелец (льцы):

ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "РЕАЛ МЕД КОМПАНИ" (KZ)

Изобретатель (и):

Францев Александр Павлович, Францева Ирина Александровна, Медведева Елена Михайловна (KZ)

Заявка №: 20040144

Приоритет изобретения: 11 июля 2003 г.

Дата подачи заявки: 12 января 2004 г.

Дата выдачи патента: 24 июня 2004 г.

ГРИГОРЬЕВ Александр Николаевич

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ ПО ПРАВАМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ КАЗЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ» (НИИС)

Адрес для переписки:

Агинбиевой Р.Т.

normogen

"Утверждаю"
Директор РГКП "Национальный институт интеллектуальной собственности"
С.Носупов

ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ
о регистрации товарного знака (знака обслуживания)

(210) Номер заявки 26288
(220) Дата подачи 18.02.2004

Рассмотрев материалы заявки, служба экспертизы товарных знаков и промышленных образцов РГКП НИИС вынесла экспертное заключение о регистрации товарного знака(знака обслуживания) на имя владельца

(710) Заявитель "REAL MED COMPANY" Жауапкершілігі шектеулі серіктестігі (KZ)
Товарищество с ограниченной ответственностью "REAL MED COMPANY" (KZ)

в отношении следующих товаров и/или услуг:

(510) 5 класса - фармацевтические препараты

Указание цветов: белый, красный, синий

Эксперт службы товарных знаков и промышленных образцов — Жаркенбаева Ш.С.

Руководитель службы экспертизы товарных знаков и промышленных образцов — Алиппинова А.Р.

# Доклинические исследования действия препарата «Нормоген» на спонтанные опухоли

(Из Отчета по доклиническим исследованиям РГКП «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»)

**Воздействие препарата «Нормоген» на спонтанные опухоли:**

1. Собака по имени «Верна», возраст 12 лет;

2. У собаки обнаружены два вида опухолей:
   а. аденокарцинома молочной железы (V=97,2 $cm^3$);
   б. опухоль стенки влагалища (Ǿ = 4 cm).

3. Опухоль стенки влагалища исчезла полностью на 3-ий день лечения препаратом «Нормоген». Объем опухоли молочной железы на 15-ый день уменьшился до 45 $cm^3$ (примерно в два раза).

# Изменение основных параметров крови собаки при применении препарата «Нормоген»

Таблица, отражающая значения основных параметры крови собаки на третий и седьмой день применения препарата «Нормоген».

| Основные параметры крови | До лечения | После 3-х дней лечения | После 7-ми дней лечения |
|---|---|---|---|
| Число эритроцитов | 2,1 | 2,9 | **4,96** |
| Гемоглобин | 63,3 | 90,7 | **158,9** |
| Лейкоциты | 10,2 | 8,1 | **6,8** |

# Доклинические исследования препарата «Нормоген»

(Из Отчета по доклиническим исследованиям РГКП «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»)

**Применение препарата «Нормоген» для профилактики рака:**

**1. Контроль**:
Легкие крыс с индуцированными опухолями, полученными путем внутривенного введения раковых клеток аффинитетной опухоли яичников (100% поражение);

2. Действие препарата «Нормоген» (около 60% легких крыс свободны от опухолей);

**3.** Действие препарата «Нормоген» в сочетании с экзогенным комплементом (белок сыворотки крови) – около 95% легких крыс свободны от индуцированых опухолей.

# Отчет Института онкологии о доклинических исследованиях препарата «Нормоген»

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
Министерство здравоохранения Республики Казахстан

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Казахского НИИ онкологии и радиологии, дмн профессор Ж.А.Арзыкулов
_____ 2004 г.

**ОТЧЕТ**

**по экспериментальным исследованиям противоопухолевой активности и токсичности нового иммунологического препарата «Нормоген» согласно договору ТОО «Real Med Company» и РГКП КазНИИ онкологии и радиологии**

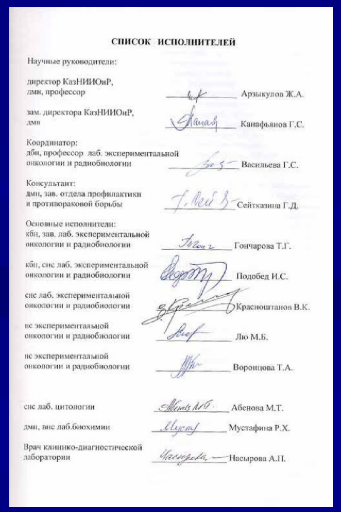
**Область науки:** медицинские науки, онкология
**Приоритет:** проект является приоритетным

**Сроки реализации:** 2004г.

**Научные руководители:**
**Арзыкулов Жетекерген Анесович**
директор КазНИИ онкологии и радиологии, доктор медицинских наук, профессор
**Канафьянов Газиз Сергазиевич**
зам. директора КазНИИ онкологии и радиологии, доктор медицинских наук
**Координатор:**
**Васильева Галина Семеновна**
внс экспериментальной онкологии и радиобиологии КазНИИ онкологии и радиологии, доктор биологических наук, профессор

**Место и дата составления документации:**
Казахский НИИ онкологии и радиологии, октябрь 2004 г.

**Отчет предоставляется заказчику исследований:**
ТОО «Real Med Company», Республика Казахстан, г.Алматы



**СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ**

Научные руководители:

| | |
|---|---|
| директор КазНИИОиР, дмн, профессор | Арзыкулов Ж.А. |
| зам. директора КазНИИОиР, дмн | Канафьянов Г.С. |
| Координатор: дбн, профессор лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии | Васильева Г.С. |
| Консультант: дмн, зав. отдела профилактики и противораковой борьбы | Сейтхазина Г.Д. |
| Основные исполнители: кбн, зав. лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии | Гончарова Т.Г. |
| кбн, снс лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии | Подобед И.С. |
| снс лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии | Красноштанов В.К. |
| нс экспериментальной онкологии и радиобиологии | Лю М.Б. |
| нс экспериментальной онкологии и радиобиологии | Воронцова Т.А. |
| снс лаб. цитологии | Абенова М.Т. |
| дмн, внс лаб.биохимии | Мустафина Р.Х. |
| Врач клинико-диагностической лаборатории | Насырова А.Н. |

**ВЫВОДЫ:**

Препарат «Нормоген» абсолютно не токсичен даже при применении в высоких дозах;

«Нормоген» обладает высоким противоопухолевым действием (80.0%, в некоторых случаях – 100%);

Противоопухолевый препарат «Нормоген» проявляет высокую анти-метастазную активность, достигающую 90.5%, а в некоторых случаях - 100%;

Препарат «Нормоген» эффективен против раковых клеток независимо от типа или локализации опухоли;

Предварительное введение препарата «Нормоген» снижает возможность возникновения индуцированных опухолей более чем чем на 90.0%;

Наилучшим способом применения препарата «Нормоген» является внутривенное введение;

Препарат «Нормоген» проявляет максимальную противоопухолевую активность в присутствии избыточного количества комплемента.

# Клинические исследования препарата «Нормоген» (I-ая фаза)

Исследуемая группа состояла из 15 больных - добровольцев, с III - IV- стадией заболевания, с 12 диагнозами рака, к которым не применялся иммуногистологический отбор или какое-либо иное типирование:

1. мезателиома плевры – 1;
2. первичный, множественный рак (сигмовидная кишка, щитовидная железа, рак молочной железы) – 1;
3. рак кардиоэзофагеального отдела желудка, рак пищевода и желудка – 2;
4. рак легкого – 1;
5. рак молочной железы – 3;
6. рак слюнной железы – 1;
7. рак почки – 1;
8. рак прямой кишки – 1;
9. карцинома мочевого пузыря – 1;
10. рак яичка – 1;
11. карцинома яичника – 1;
12. хондросаркома позвоночника – 1.

**Участие пациентов в клинических исследованиях, со столь разнообразными диагнозами преследовало следующие цели:**

1. проверка безопасности препарата и предварительное определение дозовой зависимости;
2. определение спектра действия препарата «Нормоген» на опухоли различной этиологии и локализации, а также определение эффективных терапевтических суточных и курсовых доз.

# Изменения качества жизни пациентов после применения препарата «Нормоген»

66,7% пациентов, после лечения препаратом «Нормоген», чувствовали себя заметно лучше. У них значительно уменьшились или исчезли совсем боли, улучшился аппетит, уменьшилось время пребывания на кровати, нормализовались параметры крови.

20% больных не отмечали заметных улучшений в своем состоянии.

13,3% больных отметили ухудшение состояния.

Динамика изменения качества жизни пациентов отражена в таблице.

Параметры качества жизни пациентов, отмеченные 1-ой степенью WHO (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) возросли с 53.3% до 66.7% ( в 1,2 раза), таким же образом изменилось состояние больных со 2-ой и 3-ей степенью (соответственно в 1,9 и 1,2 раза).

| Статус больного | Число пациентов | Определение ВОЗ (WHO) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | По шкале Карновского (в %) | 100 | 80 - 90 | 70 | 60 - 40 | - |
| До лечения | 15 | | | 8<br>53,3% | 2<br>13,3% | 5<br>33,4% | - |
| После лечения | 15 | | | 10<br>66,7% | 1<br>6,7% | 4<br>26,6% | - |

# Клинические проявления действия препарата «Нормоген»

На 3-4 день от начала применения препарата «Нормоген» у большинства больных отмечалось:

Заметное снижение или исчезновение полностью болей, улучшение аппетита, улучшение самочувствия и настроения, нормализация температуры, уменьшение или рассасывание полностью лимфостазов, имеющих место, например, при раке молочной железы, нормализация параметров крови, восстановление естественной активности выделительных систем больного, повышение двигательной активности.

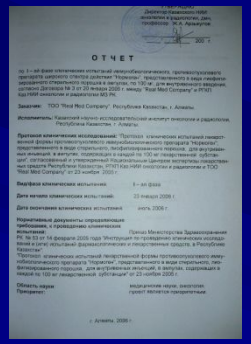
Инструментальными методами (рентген, УЗИ и т.д.) отмечалось уменьшение размеров опухолей, а также ближайших и отдаленных лимфатических узлов.

У 26.66% пациентов, на фоне улучшения качества жизни, отмечался прогресс опухолевого заболевания.

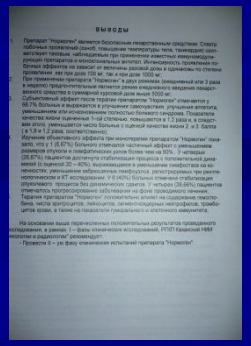
Общая противоопухолевая активность препарата «Нормоген», в режиме монотерапии достигает 73,34% (100% - 26,66% = 73,34%).

Такой противоопухолевой активностью и широтой спектра действия, при абсолютной безопасности, не обладает ни один из имеющихся в практике онкологии иммуно-биологических препаратов.

# Из **Отчета** РГКП «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» по I-ой фазе клинических испытаний препарата «Нормоген»



ОТЧЕТ



ВЫВОДЫ

**В Ы В О Д Ы**

**1. Препарат "Нормоген" является безопасным лекарственным средством. Спектр побочных проявлений (озноб, повышение температуры тела, тахикардия) соответствует таковым, наблюдаемым при применении известных иммуномодулирующих препаратов и моноклональных антител. Интенсивность проявления побочных эффектов не зависит от величины разовой дозы и одинаковы по степени проявления как при дозе 100 мг, так и при дозе 1000 мг;**

**2. При применении препарата "Нормоген" в двух режимах (ежедневный или 3 раза в неделю) предпочтительным является режим ежедневного введения лекарственного средства в суммарной курсовой дозе выше 5000 мг;**

**3. Субъективный эффект после терапии препаратом "Нормоген" отмечается у 66.7% больных и выражается в улучшении самочувствия, улучшения аппетита, уменьшением или исчезновением полностью болевого синдрома. Показатели качества жизни оцененные 1-ой степенью, повышаются в 1,2 раза и, в следствии этого, уменьшается число больных с оценкой качества жизни 2 и 3 балла (в 1,9 и 1,2 раза, соответственно);**

**4. Изучение объективного эффекта при монотерапии препаратом "Нормоген" показало, что у 1 больного (6,67%) отмечался частичный эффект с уменьшением размеров опухоли и лимфотических узлов более чем на 50% . У четверых (26,67%) пациентов достигнута стабилизация процесса с положительной динамикой (с оценкой 30 - 40%), выражающаяся в уменьшении лимфостаза на конечностях, уменьшении забрюшинных лимфоузлов, регистрируемых при рентгенологическом и КТ исследовании. У 6 (40%) больных отмечена стабилизация опухолевого процесса без динамических сдвигов. У четырех (26,66%) пациентов отмечалось прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения;**

**5. Терапия препаратом "Нормоген" положительно влияет на содержание гемоглобина, числа эритроцитов, лейкоцитов, сегментноядерных нейтрофилов, тромбоцитов крови, а также на показатели гуморального и клеточного иммунитета;**

**На основании выше перечисленных положительных результатов проведенного исследования, в рамках I-ой фазы клинических исследований, РГКП «Казахский НИИ онкологии и радиологии» рекомендует:**

**- Провести II-ю фазу клинических испытаний препарата "Нормоген".**

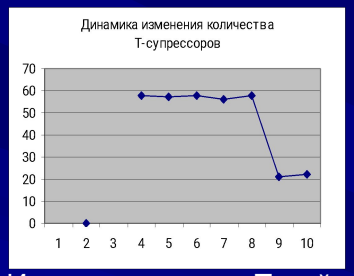
# Данные из промежуточного отчета (за 2008 г.) по II –ой фазе клинических испытаний препарата «Нормоген» в режиме монотерапии

Изменение иммунологических параметров сыворотки крови больных опухолевыми заболеваниями при лечении их препаратом «Нормоген»

(Данные для одного курса лечения)

Больной С. (Рак печени III-стадия)

Динамика изменения активности комплемента




Изменение числа Т-лейкоцитов супрессоров

Изменение числа Т-лейкоцитов хелперов

Динамика изменения иммунного статуса больного ($CD_4/CD_8$)

Изменение величины СОЭ

Больной У. (Саркома кишечника IV-стадия)

Динамика изменения активности комплемента

Изменение числа Т-лейкоцитов супрессоров

Изменение числа Т-лейкоцитов хелперов

Динамика изменения иммунного статуса больного ($CD_4/CD_8$)

Изменение величины СОЭ

Как видно из данных графиков, введение препарата «Нормоген» оказывает заметное влияние на соотношение $CD_4/CD_8$, что способствует процессу излечения, который, однако, зависит от активности комплемента. Во всех случаях применение препарата «Нормоген» должно проходить при контроле и коррекции, при необходимости, активности комплемента.

# Данные из промежуточного отчета (за 2008 г.) по II –ой фазе клинических испытаний препарата «Нормоген» в режиме монотерапии

На участие во второй фазе КИ соглашаются больные с тяжелой степенью болезни, или с генерализации процесса.

| Общее число больных - 45 человек (18 нозологии) | Абсолютные данные | % данные |
|---|---|---|
| Стабилизация с положительной динамикой | 6 | 13,4 |
| Стабилизация | 34 | 75,5 |
| Прогрессирование | 5 | 11,1 |

Как видно из данных таблицы, активное применение комплемента в процессе лечения больных препаратом «Нормоген», а также продление курса лечения до 60 дней, при ежедневном введении 50 - 100 мг препарата, заметно улучшили результаты терапии, по сравнению с данными Отчета по I-ой фазе клинических испытаний (Слайд 21) . В настоящее время продолжается работа по определению наиболее эффективной тактики применения препарата «Нормоген».

# Данные из промежуточного отчета (за 2008 г.) по II –ой фазе клинических испытаний препарата «Нормоген» в режиме монотерапии

Подтверждена, выявленная ранее (Слайд 16) , определяющая роль комплемента, в терапии опухолевых заболеваний препаратом «Нормоген», содержание и активность которого в крови больного, регулируется введением свеже-замороженной плазмы.
Определена оптимальная тактика лечения опухолевых заболеваний, согласно которой препарат «Нормоген» вводится больному ежедневно, в дозе 50 – 100 мг (в зависимости от тяжести заболевания), на фоне еженедельного контроля и коррекции активности комплемента. Рекомендуемый курс лечения составляет около 60 дней.

Установлено положительное влияние препарата «Нормоген» на параметры крови даже тех больных, которые ранее получали несколько курсов облучения и (или) химиотерапии.

# Итоговые заключения

Препарат «Нормоген», как лекарственное средство, состоялся.
Использование в составе препарата антител, направленных против «нормальных» рецепторов для связывания АФП, определили уникальные свойства нового лекарственного средства. Доклиническими исследованиями и клиническими испытаниями доказаны уникальные преимущества препарата «Нормоген» по сравненению с существующими противоопухолевыми лекарственными средствами:
-абсолютная безопасность, которая дает возможность результативного применения препарата в самых критических состояниях заболевания, когда невозможно применение других лекарственных средств;
- высокая терапевтическая активность и полиспецифичность препарата;
- комфортность процесса лечения для больного;
- отсутствие необходимости в гистохимическом или ином типировании больных;
- препарат сочетается с любыми видами лекарственных средств, за исключением вакцин и сывороток из-за конкуренции за комплемент;

Разработана и проверена на практике промышленная технология производства препарата «Нормоген», благодаря которой в течение 6 лет удовлетворялись потребности Каз НИИ онкологии и радиологии МЗ РК в лекарственном средстве, при изучении терапевтических свойств препарата.
Обращения многих фармацевтических фирм с желанием реализовывать препарат «Нормоген» на территории своих стран, формируют рынок сбыта.

Наступило время для строительства завода по производству препарата «Нормоген» и его реализации.

# Коммерческая привлекательность программы «Нормоген»

Программа производства и применения препарата Нормоген» является привлекательной для инвесторов и социально- значимой для государства. Доступность сырья, относительно простая технология, обуславливают рентабельность более 1000%.

Мелкосерийность и аренда производственных мощностей обусловили, в настоящее время, продажную стоимость препарата «Нормоген» равную $1,0 / мг. Для сравнения, стоимость 1 мг препарата «Герцептин» составляет $12,0, при крупномасштабном производстве этого лекарственного средства.

Стоимость дневной дозы (100 мг) препарата «Нормоген» составляет $100,0 , а стоимость 60-ти дневного курса лечения составляет: 100 х 60 = 6000 долларов США.

В Казахстане, состоит на учете около 140000 больных с онкологическими заболеваниями.

Если 10% из них, в год, получит препарат «Нормоген», по 100 мг в день, курсом 60 дней, то годовой оборот составит: 14000 х 100 х 60 = 84.000.000 долларов США.

При выходе на рынки России ( население 140.000.000 человек), Китая (1.500.000.000 человек), Индии (1.200.000.000 человек), расчетное, средне статистическое число онкобольных, от общего числа населения, составит: 2.840.000.000 х 0,0006* = 1.704.000 человек.

При продаже препарата «Нормоген» только 1% от указанного числа больных, оборот составит: 17040 х 100 х 60 = 102.240.000 долларов в год.

При создании собственного производства себестоимость 1 мг препарата «Нормоген» составит $ 0,10 – 0,12 за 1 мг лекарственного средства, что еще больше повлияет на рентабельность.

PS. Изменение концентрации и спектра присутствующих в препарате «Нормоген» антител, позволяет создавать новые препараты, иной направленности. Так в портфеле ТОО «Real med Company» имеются Патенты на способы лечения анемии и диабета (II-ой тип).

Примечание: * - среднестатистическое число онкобольных на 100000 человек населения

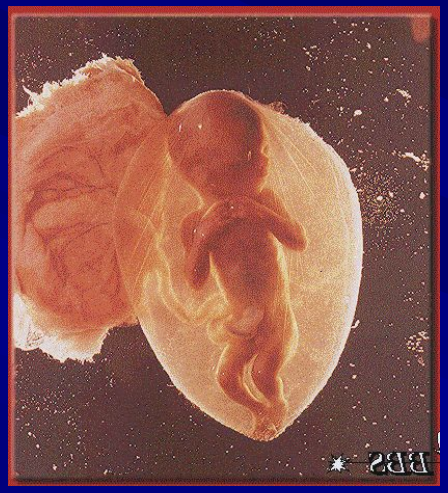
# “Normogen” – anti-tumour preparation of the future

## Slides presentation

Real Med Company Ltd, Almaty, Kazakhstan

**All rights reserved**

# The “Normogen” is a new direction to creating specific anti-tumour preparations



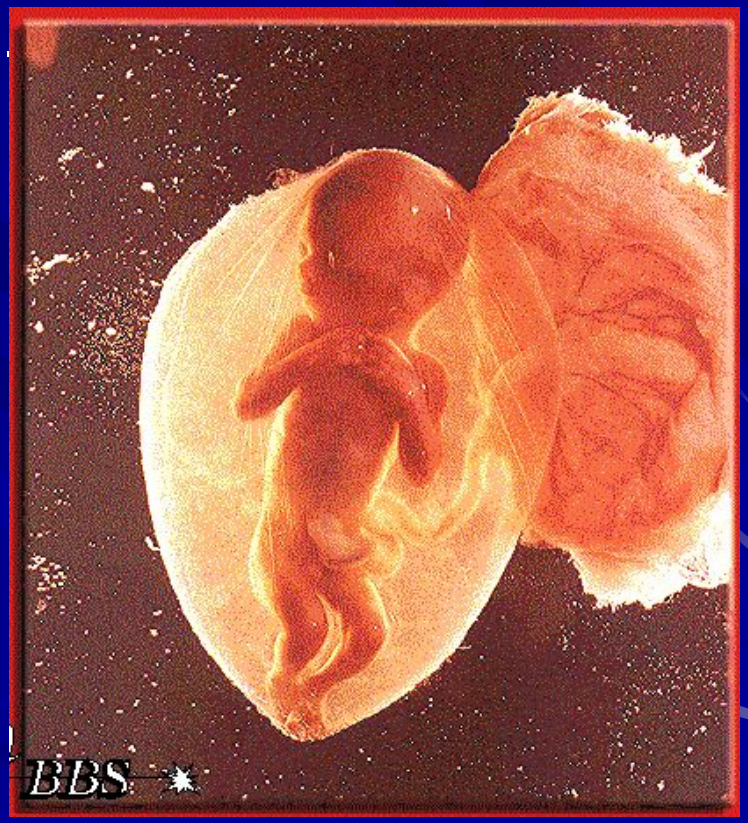
**General steps:**

Creation of the theory of cancerogenesis 2003 - 2006

Obtain the “Normogen” preparation as the drag for intravenous injection 2003 - 2006

# The theory of genesis of cancer

Females are “pamping” to foetus blood serum by special proteins through a placenta. This mother’s proteins was named as antiiditypic antibodies to α-fetoprotein. Present of mother’s antibodies in blood serum protect an organism against cancer. Low concentration or narrow spectrum of the antibodies bring to appear tumour diseases.
Injections of this antibodies lead an organism to prophylaxis or treatment of tumour diseases.

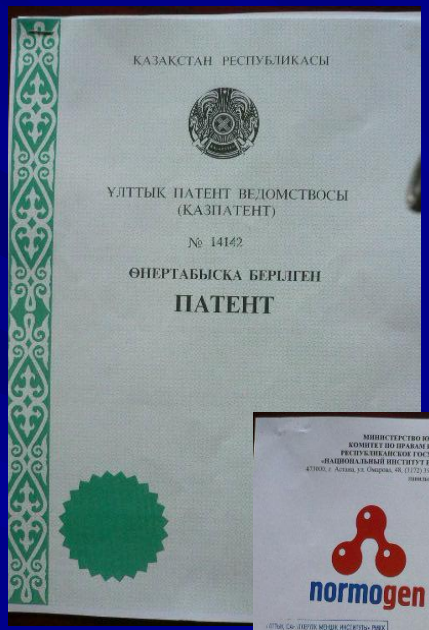


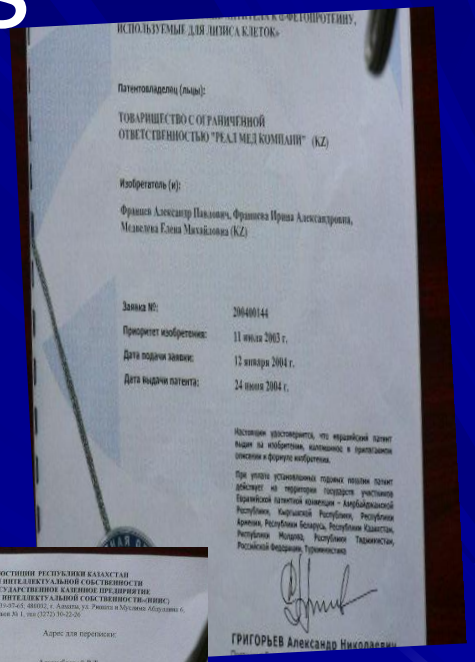
# Novelty of solution of the technical problems

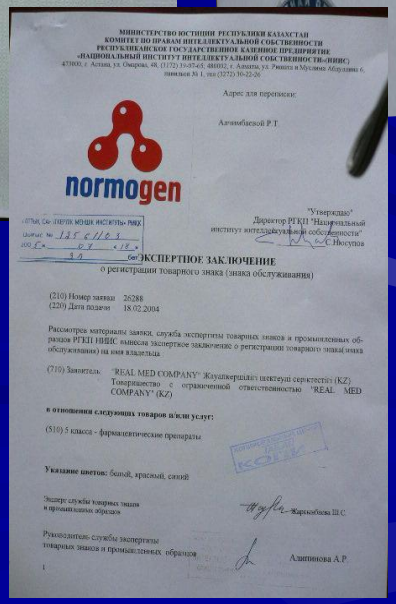
1. The patent of the Kazakhstan Republic.

2. EuroAsian patent

3. Trademark

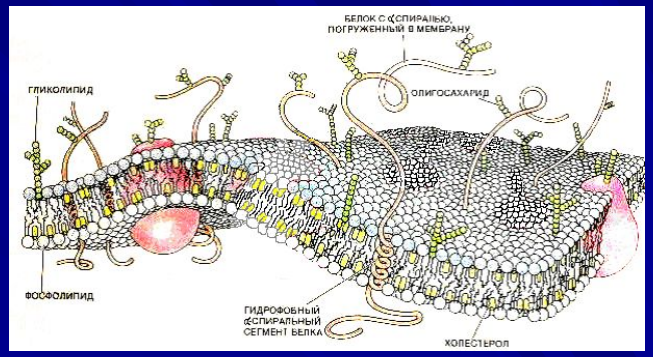


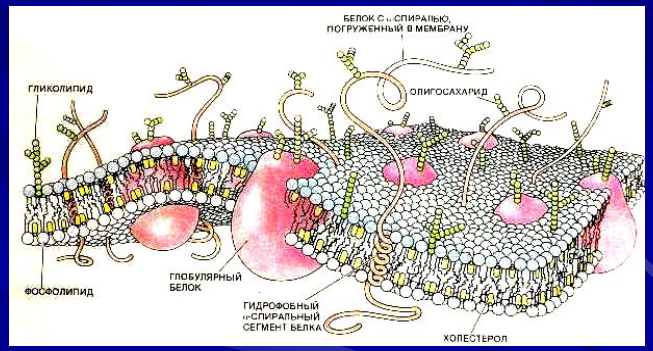



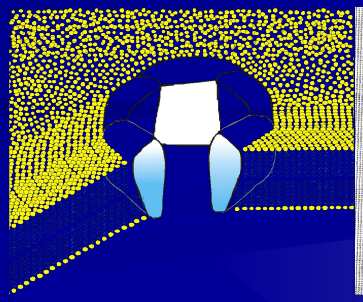



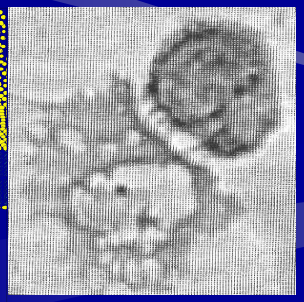
# Mechanism of action of the “Normogen” preparation

- Cells have special structures – AFP receptors (ReAFP), dispose on its surface (red structure on pictures). All normal cells have low receptors density, as it showed on the first picture. Density of ReAFP at division cell is very high.
- At low density of ReAFP dispose on cell surface “Normogen” preparation have not interaction with cell.
- At middle density of ReAFP “Normogen”blockade supply of fat acids and halt cell division.
- At high density of the receptors, “Normogen cause destruction transformed cells by perforation its membranes (complement depended lysis), as it show at last pictures.





# Pre-clinical trials of preparation “Normogen” on spontaneous tumours

**Influence of the “Normogen” prepapationon growth of spontaneous tumours**

1. The dog by name “Verna”, 12 years old.

2. The dog has two kind of tumour:

a) adenocarcinoma of mammary gland (V=98 $cm^3$);

b) tumour of vagina wall (Ø = 4 cm).

3. Tumour of vagina is dissappear on third day of treatment .

Size of adenocarcinoma of mammary gland is decrease to 45 $cm^3$ (in two times) at 15-th day.

# Pre-clinical trials of preparation “Normogen”

**Using of “Normogen” preparation to cancer prophylaxis**

1. Control:
   The lungs of rats with induced tumours by injection cancer cells.

2. Action of “Normogen” preparation.
   About 60% of the rat lungs is free from induced tumours.

3. Action of “Normogen” preparation with complement (protein of blood plasm).
   About 95% of the rat langs is free from induced tumours.

# Institute of oncology report on pre-clinical testing of “Normogen” preparation

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии
Министерство здравоохранения Республики Казахстан

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Казахского НИИ
онкологии и радиологии, дмн
профессор Ж.А.Арзыкулов
_____ 2004 г.

**ОТЧЕТ**

**по экспериментальным исследованиям противоопухолевой активности и токсичности нового иммунологического препарата «Нормоген» согласно договору ТОО «Real Med Company» и РГКП КазНИИ онкологии и радиологии**

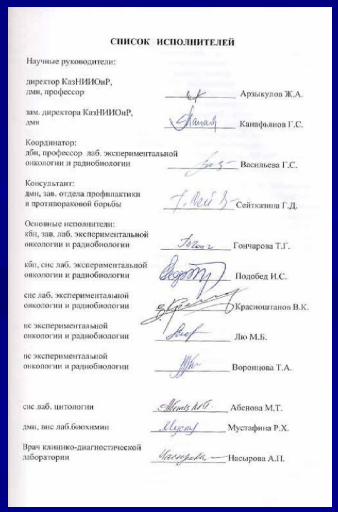
**Область науки:** медицинские науки, онкология
**Приоритет:** проект является приоритетным

**Сроки реализации:** 2004г.

**Научные руководители:**
**Арзыкулов Жеткергеи Анесович**
директор КазНИИ онкологии и радиологии, доктор медицинских наук, профессор
**Канафьянов Газиз Сергазиевич**
зам. директора КазНИИ онкологии и радиологии, доктор медицинских наук
**Координатор:**
**Васильева Галина Семеновна**
вис экспериментальной онкологии и радиобиологии КазНИИ онкологии и радиологии, доктор биологических наук, профессор

**Место и дата составления документации:**
Казахский НИИ онкологии и радиологии, октябрь 2004 г.

**Отчет предоставляется заказчику исследований:**
ТОО «Real Med Company», Республика Казахстан, г.Алматы



**СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ**

Научные руководители:

директор КазНИИОиР, дмн, профессор — Арзыкулов Ж.А.

зам. директора КазНИИОиР, дмн — Канафьянов Г.С.

Координатор:
дбн, профессор лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии — Васильева Г.С.

Консультант:
дмн, зав. отдела профилактики и противораковой борьбы — Сейтхазиев Г.Д.

Основные исполнители:
кбн, зав. лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии — Гончарова Т.Г.

кбн, снс лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии — Подобед И.С.

снс лаб. экспериментальной онкологии и радиобиологии — Краснопитанов В.К.

вс экспериментальной онкологии и радиобиологии — Ло М.Б.

нс экспериментальной онкологии и радиобиологии — Воронцова Т.А.

снс лаб. цитологии — Абенова М.Т.

дмн, вис лаб.биохимии — Мустафина Р.Х.

Врач клинико-диагностической лаборатории — Насырова А.П.

**FINDINGS:**

“Normogen” preparation is absolutely non-toxic at application in great doses.

“Normogen” preparation has properties of high effectiveness against cancer (80.0%, in some cases – 100%).

Anti-cancer preparation “Normogen” displays significant anti-metastatic activity (90.5%, in some cases 100%).

“Normogen” preparation is effective against cancer cells irrespectivel the type and localization of cancer.

The preliminary administering of the preparation shall brake growth of interweave cancers by more than 90.0%.

The best way to administer “Normogen” is an intravenous injection.

“Normogen” preparation displays its anti-cancer effectiveness in a complement presence.

# Clinical trial of the “Normogen” preparation

## (I-st phase)

Special selection or hystoimmunological typing of the patients were not carried out.

15 patients with 12th different localizations of cancer were included into the group:

1. pleura mesateliom – 1;
2. primarily multiple cancer (sigmoid intestine, thyroid gland, MGC) – 1;
3. cancer of the cardioesophageal part of esophagus and stomach cancer – 2;
4. cancer of a lung – 1;
5. mammary gland cancer – 3;
6. parotid gland cancer – 1;
7. kidney cancer – 1;
8. rectosigmoid tumor – 1;
9. carcinoma of uterine cervix – 1;
10. testicle cancer – 1;
11. ovarian carcinoma – 1;
12. vertebral chondrosarcoma – 1.

**Participation of the patients (IV – cancer stage) with such different diagnoses in CT was intended for two purposes:**

1. safety check of the preparation and determination of the dosage dependence;
2. preliminary ascertainment of the action spectrum of the “Normogen” preparation on tumors of different localizations and determination of the therapeutical doses.

# Change of the patient's life quality after "Normogen" preparation using

After the treatment by the "Normogen" preparation, 10 (66.7%) patients felt better, their aches reduced or disappeared completely, their appetites got better. Three patients (20%) did not get significant changes in their conditions, and two patients (13.3%) got worse. The parameters of the patients' life quality dynamics are represented in the table.

The parameters of the patient's life quality that were graded by 1st degree grew from 53.3 to 66.7%, that is, in 1.2 times, and, vice versa, the number of the patients, who had had 2nd and 3rd degrees (in 1.9 and 1.2 times respectively), reduced.
After termination of the therapy with the "Normogen" preparation, the estimation of the treatment results was performed.

| Observations stages | Number of patients | WHO (in degrees) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | By Karnovski (in %) | 100 | 80 - 90 | 70 | 60 - 40 | - |
| Before the treatment | 15 | | | 8<br>53,3% | 2<br>13,3% | 5<br>33,4% | - |
| After of the treatment | 15 | | | 10<br>66,7% | 1<br>6,7% | 4<br>26,6% | - |

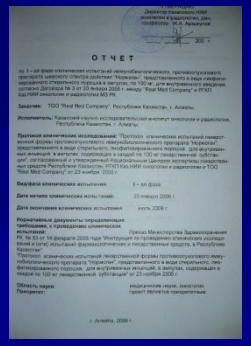
# Clinical results of “Normogen” action

(I-st phase clinical trials)

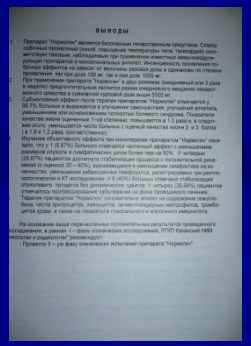
The following changes were registered at the patients on the 3-4 days after beginning of the preparation intake:
Significant reduction of full disappearance of the aches, appetite growth, better feelings and moods, temperature normalization, reduction of full disappearance of limb hydrops (lymphostasis) that present, for example, at breast cancer, normalization of blood parameters, normalization of patient’s physical activity, rehabilitation of the natural activity of the excretory system organs;

26.66% of the patients were registered to have progress of the disease.
Total anti-tumour activities of “Normogen” preparation in mono therapeutic regimen is 73,33% (100% - 26,66% = 73,34%).

# Institute of oncology report on I-st phase of the clinical trials of “Normogen” preparation



ОТЧЕТ



ВЫВОДЫ

**SUMMARY**

1. The "Normogen" drug is a safe medical preparation. The spectrum of the adverse reactions (fever, tempe-rature rise, tachycardia) is the same as those observed at application of known immunomodulatory prepa-rations and monoclonal antibodies. The intensity of the adverse reactions does not depend on the one-time dose and is the same both at 100 mg dose and at 1000 mg dose;
2. Of the two regimens of the "Normogen" preparation application (daily and 3 times a week), the preferable one is the regimen of daily introduction of the drug with total course dose exceeding 5000 mg;
3. The subjective effect of therapy with the "Normogen" preparation is registered at 66.7% and expressed in better feelings, improvement of appetite, and significant reduction of full disappearance of the aches. The parameters of the vital quality that had 1st degree raised in 1.2 times and, as a result, the number of the patients that had the vital quality of 2 or 3 (in 1.9 and 1.2 times respectively) reduced.
4. The study of the objective effect at monotherapy with the "Normogen" preparation showed that 1 patient (6.67%) had a partial effect (reduction of metastasis and lymphatic nodes more than by 50%) was registered in one case (6.67%) of testicle cancer that was expressed in the reduction of the lymph nodes in a retroperitoneal space. Four patients (26.67%) had a stabilization of the process with positive dynamics (with degree of 30-40%) expressed in reduction of the lymphostasis in limbs, reduction of peritoneal lymphatic nodes, registered at roentgenological and CT investigations. 6 patients (40%) were registered to have stabilization of the oncology process without dynamical shifts. 4 patients (26.66%) were registered to have progress of the disease during the treatment.
5. The therapy with the "Normogen" preparation has positive influence on the hemoglobin content, number of erythrocytes, leucocytes, segmented neutrofils, trombocytes, and also on parameters of humoral and cell immunity.

On the basis of the above listed positive results of the performed investigation, in the scale of the 1st phase of clinical investigations, RGKP Kazakh Oncology and Radiology Research Institute recommends:

**- to carry out the 2-nd phase of the clinical trials of the "Normogen" preparation.**

# Commercial attractive

**The program of producing of "Normogen" preparation is commercial attractive for investors and socially significant for state.**

**Availability of the raw materials, sufficiently simple technology are predetermine profitableness more than 1000%.**