

Цель Т — биорегуляционный подход при терапии остеоартроза

Дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) опорно-двигательной системы (ОДС) по частоте выявляемости занимают ведущее место среди всей патологии ОДС, а по количеству дней временной утраты трудоспособности находятся на втором месте после гриппа. В связи с существенным «омоложением» данной патологии в последние годы еще больше возросла актуальность терапии ДДЗ ОДС [1]. Несмотря на стремительное развитие фармакотерапии ДДЗ ОДС и широкое применение в комплексной терапии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хондропротекторов, кортикостероидов (КС) и других групп препаратов, существует ряд ограничений, противопоказаний и побочных эффектов, особенно при длительном их применении [1-3]. В статье представлен обзор клинических работ, демонстрирующих опыт применения комплексного биорегуляционного препарата (КБП) Цель Т немецкой компании «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмБХ» при одном из наиболее часто встречающихся заболеваний ОДС – остеоартрозе (ОА) [3-6].



Современная медицина рассматривает ОА как дегенеративно-дистрофический процесс, при котором отмечаются патологически измененные участки хряща и прилегающей кости, в которых нарушено равновесие между процессами деградации и синтеза, что приводит к деструкции хряща и характерной перестройке субхондральной костной пластинки [3].

Традиционно при терапии ОА широко применяют хондропротекторы, НПВП, КС, реже – антиоксиданты, витамины, минералы, остеотропные препараты, средства, улучшающие внутрикостное и регионарное кровообращение, подавляющие активность лизосомальных ферментов и др. [2]. Однако при длительном приеме данные лекарственные средства (ЛС) вызывают целый ряд побочных эффектов – гастропатии, кардиомиопатии, оказывают влияние на показатели АД, снижение фильтрационной функции почек, токсический гепатит, вторичный остеопороз и др. [2, 3]. Это же относится и к селективным НПВП – ингибиторам циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), при превышении их суточной терапевтической дозы. Также усложняют лечение возрастные ограничения, невозможность применения некоторых традиционных ЛС при той или иной сопутствующей патологии. Большинство нежелательных побочных эффектов связаны с фармакологической парадигмой накопления определенной концентрации действующего вещества.

В связи с этим актуальна оптимизация терапии с помощью использования патогенетических подходов и препаратов, которые позволяют одновременно повысить как профиль безопасности терапии, так и ее эффективность. Также актуально сокращение длительности приема ЛС, которые вызывают нежелательные побочные эффекты и плохо переносятся при длительном приеме.

К одному из подходов, который позволяет решать вышеизложенные задачи, относится **биорегуляционный**. Реализуется он через использование КБП. Ранее в литературе в отношении КБП использовался термин «антигомотоксические препараты» (АГТП). КБП содержат **сверхмалые дозы** действующих веществ, которые способствуют восстановлению процессов саморегуляции в организме. Это, в свою очередь, ведет к активизации процессов **самовосстановления/регенерации/репарации** и ускорению процесса выздоровления. Важное свойство КБП – отсутствие фармакокинетики. Это связано с тем, что сверхмалые дозы действующих веществ не метаболизируются в организме. Они не требуют дополнительных затрат энергии и не оказывают фармакологической нагрузки на организм [4-6]. По сути, это другая фармакология – «фармакология малых/сверхмалых доз» в отличие от традиционных ЛС – «фармакологии больших доз». Следует отметить, что эти две фармакологии прекрасно сочетаются и дополняют друг друга, при условии своевременного их применения.

Одним из базовых препаратов для лечения ОА является **Цель Т**, что подтверждено многочисленными клиническими исследованиями как за рубежом, так и в нашей стране. В Украине препарат представлен в трех лекарственных формах: растворе для инъекций (ампулы по 2,0 мл), сублингвальных таблетках и мази.

КБП **Цель Т** следует рассматривать не как хондропротектор заместительного действия (источник компонентов соединительной ткани), а как **хондропротектор биорегуляционного действия**, то есть способствующий восстановлению нарушенных метаболических и репаративных процессов в суставном хряще [7-9]. Также **Цель Т** оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действия.

Обзор клинических исследований по препарату Цель Т

В клинической экспериментальной работе «**Исследование терапевтической эффективности и переносимости антигомотоксического препарата Цель Т**» итальянские ученые (Дж. Бонфиглио и соавт., 1999) изучали пробы хрящей пациентов методами дифрактометрического и поляризационно-микроскопического исследования до и после курса внутрисуставных инъекций **Цель Т**. Результаты этой работы свидетельствуют о выраженном хондропротекторном действии **Цель Т**: после терапии данным препаратом было отмечено значительное улучшение структуры хряща. Кроме того, на фоне значительного клинического улучшения состояния не было отмечено ни одного случая непереносимости препарата [10].

Показательны результаты исследования «**Терапия дегенеративных заболеваний суставов препаратом Цель Т – результаты мультицентрического обследования 498 пациентов**», проведенного немецкими специалистами (Р.Е. Водик и соавт., 1995). Они изучали эффективность и переносимость КБП **Цель Т** (мазь) при моноартрозах. Общая эффективность мази **Цель Т** в 75,1% случаев оценивалась как «хорошая» и «очень хорошая», так же была охарактеризована и переносимость препарата в 95% случаев, а частота побочных эффектов составила менее 1%. Авторы делают вывод, что мазь **Цель Т** предоставляет еще одну возможность эффективной терапии дегенеративных заболеваний суставов [7].

Показательны результаты ряда сравнительных клинических исследований с препаратом **Цель Т**. В рамках двойного слепого рандомизированного исследования, проведенного немецкими врачами

(В. Штрассер и соавт., 2001), изучали эффективность препарата **Цель Т** (таблетки) у 121 пациента с гонартрозом в сравнении с **диклофенаком** при 10-недельном курсе терапии. Результаты исследования продемонстрировали одинаковую терапевтическую эффективность КБП **Цель Т** и диклофенака, однако последний вызывал ряд побочных эффектов [12].

Говоря о внутрисуставных инъекциях, нельзя не отметить, что данной техникой владеют в основном профильные специалисты, однако ОА – это междисциплинарная проблема, с которой сталкиваются не только ортопеды. **Сравнительные исследования** (Б. Потрафки, 1996) **эффективности внутрисуставных и периартикулярных инъекций Цель Т** показали, что по своей эффективности они сопоставимы. Авторы рекомендуют инъекции КБП **Цель Т** проводить подкожно или внутривенно, как можно ближе к пораженному суставу [14].

Важный патогенетический механизм развития обострения ОА – асептическое воспаление соединительнотканых образований в зоне дегенеративно-дистрофически измененного сустава. Локальный воспалительный процесс вызывает отечность ткани, что клинически проявляется длительным и упорным болевым синдромом. В настоящее время наиболее информативный показатель, характеризующий наличие и интенсивность воспалительного процесса, – концентрация С-реактивного белка сыворотки крови. Повышение при ОА уровня С-реактивного белка до 3-7 мг/л свидетельствует о локальном воспалении и служит критерием включения в схему лечения КБП **Траумель С**, который оказывает противовоспалительное, обезболивающее, противоэкссудативное действие и представлен в форме раствора для инъекций, таблеток, мази, геля [16]. **Траумель С** в сочетании с **Цель Т** вводят внутримышечно или методом биопунктуры ежедневно в течение 3-5 дней. После этого рекомендуется перейти на прием таблетированной формы. Критерий прекращения приема таблеток **Траумель С** – снижение уровня С-реактивного белка ниже 3 мг/л (табл. 1) [16].

В исследованиях отмечается повышение эффективности терапии ОА при сочетании инъекций **Траумель С** и **Цель Т** с мазевой (местным воздействием) и таблетированной формами этих КБП.

Таблица. Рекомендации по применению КБП при ОА

	Острый и подострый период ОА	Завершение курса лечения ОА (3-6 недель и более)
Базовый КБП при ОА		
Цель Т	по 2,0 мл в/м, п/к, в/к через день № 5	далее 2 р/нед еще № 5-10
При воспалении и уровне С-реактивного белка 3-7 мг/л в схему добавляется:		
Траумель С	по 2,2 мл в/м, п/к, в/к ежедневно № 3-5	далее по 1 табл. 3 р/сут (до снижения уровня С-реактивного белка ниже 3 мг/л)
	мазь/гель: легко втирать или накладывать под повязку в область пораженного сегмента в первый день – 5-6 раз, далее 3 р/сут	мазь/гель: легко втирать 2-3 р/сут, в том числе с массажем, или ежедневно вводить с фонофорезом № 10

В начале лечения (в острый период/обострения) на фоне курса инъекций рекомендуется местно использовать мазь/гель Траумель С и мазь Цель Т. А с целью пролонгирования и закрепления эффекта лечения, достижения более длительной ремиссии после курса инъекций (на амбулаторном этапе) следует не менее 3-6 недель продолжить применение мазей Траумель С и/или Цель Т в сочетании с таблетированными формами этих КБП [11, 13]. Рекомендации по дозировке КБП при сочетанном применении указаны в таблице.

В данном контексте представляют интерес результаты исследования, проведенного киевскими клиницистами (М.В. Суховий и соавт., 2001), — «Сравнительная характеристика локального применения кортикостероидов и антигомотоксических препаратов Цель Т и Траумель С в лечении острых гемартрозов коленных суставов у больных гемофилией». В исследовании приняли участие 23 пациента, страдающих тяжелой формой гемофилии «А» с хроническими гемартрозами коленных суставов. В ходе исследования 13 больным после аспирации крови в полость сустава вводили гидрокортизон, а 10 пациентам второй группы — смесь КБП Цель Т и Траумель С. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что КБП Цель Т и Траумель С в отличие от КС оказывают более стойкий, хотя и не такой быстрый эффект, но с более благоприятным отдаленным прогнозом заболевания [13].

На базе кафедры травматологии, ортопедии Львовского Национального медицинского университета им. Д. Галицкого (под руководством д.мед.н., профессора Я.Е. Яцкевич и соавт., 2005) были разработаны методические рекомендации «Патогенетически направленная медикаментозная терапия деструктивно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов». В методических рекомендациях рассмотрены проблемы лечения и профилактики заболеваний суставов и позвоночника различной этиологии. Даны рекомендации по применению различных ЛС при ДДЗ суставов, среди которых КБП/АГТП. Показано, что применение Цель Т, Траумель С и других КБП дает возможность уменьшить дозировки (а в ряде случаев и отменить) некоторых аллопатических ЛС, а также существенно улучшает результаты лечения [11].

Так же актуален вопрос переносимости ЛС, особенно у пациентов с сопутствующей патологией. Львовские специалисты (Ю.Г. Телишевский и соавт., 2009) изучили возможности применения КБП в терапии больных ОА коленных суставов с тяжелыми прогрессирующими хроническими соматическими заболеваниями, которые ограничивали возможности применения традиционных ЛС. Больным назначались Цель Т, Траумель С и другие КБП, в том числе энерготропные, лимфодренажные и противоотечные. Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости и высоком уровне безопасности терапии этих КБП. Авторы отметили, что лечение КБП/АГТП способствует позитивной динамике клинических проявлений суставного синдрома, уменьшает боль и ограничения движений,

улучшает функциональные способности суставов и повышает качество жизни пациентов [15].



Выводы

Благодаря рассмотренным и целому ряду других клинических исследований Цель Т можно охарактеризовать как комплексный биорегуляционный хондропротектор, сопоставимый по эффективности с традиционными ЛС. Он обладает хорошей переносимостью, не вызывая при этом характерных для НПВП и КС побочных эффектов. Наличие трех форм выпуска Цель Т позволяет выбрать для каждого пациента оптимальную форму или их сочетание. Может применяться как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими ЛС, что способствует повышению эффективности курса лечения и сокращению его длительности [1-3, 7-15].

Литература

- Моцарь С.И., Игнатъев Е.О. Опыт применения антигомотоксических препаратов Traumeel S., Zeel T., Discus compositum в терапии деформирующих артрозов, спондилоартрозов и остеохондроза позвоночника // Биологическая терапия. — № 2. — 2000. — С. 34-42.
- Аверьянов Е.В. Биорегуляционный подход в терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата // Биологическая Терапия. — № 3-4. — 2012. — с. 8-13.
- Фищенко В.О., Ладонько Ю.Л., Аль-Шалаби Алла: Досвід використання препаратів Traumeel S та Zeel T в лікуванні гонартрозу // Вісник Вінницького державного медичного університету. — № 1. — 2001. — С. 209-211.
- Клименко В.Г. Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике // Биологическая терапия. — № 1. — 2013. — С. 8-11.
- Хайне Хартмут. Значение антигомотоксической терапии в регуляторной медицине // Биологическая Медицина. — № 2. — 2004. — С. 4-9.
- Ван Брандт Б.; Хайне Хартмут. Регуляторная блокада: определение, значение и терапия // Биологическая Медицина. — № 2. — 2006. — С. 4-5.
- Водик Р.Е., Штайнингер К., Ценнер Ш. Терапия дегенеративных заболеваний суставов препаратом Цель Т — результаты мультицентрового обследования 498 пациентов // Биологическая медицина. — 1995. — № 1. С. 27-34.
- Вольданська-Оконська М., Рыкала-Ковальська А. Сравнительная оценка терапевтической эффективности препарата Zeel T при внутрисуставных инъекциях и в виде мази при ионофорезе у больных дегенеративными изменениями коленных суставов // Биологическая медицина. — 2000. — № 1. — С. 19-21.
- Хайне Х. Запуск иммунологических вспомогательных реакций, при проведении антигомотоксической терапии воспалений суставов // Биологическая терапия. — 1998. — № 4. — С. 12-14.
- Бонфиглио Дж.; Церра П.; Конфалониери Н.; Росси Мауро; Сетти Массимо: Исследование терапевтической эффективности и переносимости антигомотоксического препарата Zeel T // Биологическая терапия. — № 1. — 2000. — С. 13-18.
- Яцкевич Я.Е., Яцкевич А.Я., Телишевский Ю.Г., Стасюк М.Ю. Патогенетически направленная медикаментозная терапия деструктивно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов // Методические рекомендации МЗ Украины. — 2005. — 25 с.
- Штрессер В., Вайзер Михаэль. Гомеопатическое лечение гонартроза: результаты двойного слепого исследования // Биологическая Медицина. — № 2. — 2001. — с. 21-26.
- Суховой М.В., Аверьянов Е.В., Семеняка В.И., Аношина М.Ю., Шороп Е.В., Гаврилюк Е.И. Сравнительная характеристика локального применения кортикостероидов и антигомотоксических препаратов Zeel T и Traumeel S в лечении острых гемартрозов коленных суставов у больных гемофилией // Биологическая терапия. — № 3. — 2001. — С. 23-29.
- Потрафки Б. Околосуставные инъекции препарата Цель Т при гонартрозе как альтернатива внутрисуставным инъекциям // Биологическая медицина. — 1996. — № 2. — С. 15-16.
- Телишевский Ю.Г., Телишевская М.Ю., Билавка И.О., Алейник В.А. Остеоартроз коленных суставов у больных с соматической патологией: опыт комплексного консервативного лечения с включением антигомотоксических препаратов // Биологическая Терапия. — № 3. — 2009. — с. 34-38.
- Пашенко В.Н., Гирин С.В. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике // Биологическая Терапия. — № 1. — 2010. — С. 10-14.

Информация предназначена для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Полная информация о препаратах и перечень возможных побочных эффектов указаны в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Цель Т, р-р для инъекций. Р.С. № UA/0020/01/01 от 24.05.2013. Состав. Действующие вещества: Acidum thiocticum D8, Arnica montana D4, Cartilago suis D6, Coenzym A D8, Embryo totalis suis D6, Funiculus umbilicalis suis D6, Nadidum D8, Natrium diethyloxalacetatum D8, Placenta totalis suis D6, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D4, Solanum dulcamara D3, Sulfur D6, Symphytum officinale D6. Побочные действия: в отдельных случаях при применении препарата возможны желудочно-кишечные расстройства, при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата возможны реакции гиперчувствительности.

Цель Т, таблетки. Р.С. № UA 0020/02/01 от 25.10.2011. Состав. Действующие вещества: Cartilago suis D4, Funiculus umbilicalis suis D4, Embryo suis D4, Placenta suis D4, Rhus toxicodendron D2; Arnica montana D1, Solanum dulcamara D2, Symphytum officinale D8, Sanguinaria canadensis D3, Sulfur D6, Nadidum D6, Coenzymum A D6, Natrium diethyloxalacetatum D6, Acidum alpha-liponicum D6, Acidum silicicum D6. Побочные действия: во время лечения препаратами, которые содержат Салицилат натрия канадского, наблюдались единичные случаи повышения уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови, которые уменьшались или нормализовались после прекращения приема препарата.

Цель Т, мазь. Р.С. № UA 0020/03/01 от 14.12.2012. Состав. Действующие вещества: Acidum silicicum D6, Acidum thiocticum D6, Arnica montana D2, Cartilago suis D2, Coenzym A D6, Embryo totalis suis D2, Funiculus umbilicalis suis D2, Nadidum D6, Natrium diethyloxalacetatum D6, Placenta totalis suis D2, Rhus toxicodendron D2, Sanguinaria canadensis D2, Solanum dulcamara D2, Sulfur D6, Symphytum officinale D8. Побочные действия: в единичных случаях могут возникать реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции.

Траумель С, р-р для инъекций. Р.С. № UA/5934/03/01 от 01.02.2013. Состав. Действующие вещества: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa belladonna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Herar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D6. Показания: в комплексной терапии при таких заболеваниях и состояниях: повреждения тканей при травмах (спортивных, бытовых). Побочные действия: препарат обычно хорошо переносится, но в очень редких случаях у лиц с повышенной чувствительностью к растениям семейства сложноцветных могут наблюдаться реакции гиперчувствительности.

Траумель С, таблетки. Р.С. № UA/5934/02/01 от 01.02.2013. Состав. Действующие вещества: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D3, Arnica montana D2, Atropa belladonna D4, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D2, Herar sulfuris D8, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemanni D8, Symphytum officinale D8. Показания: в комплексной терапии при таких заболеваниях и состояниях: повреждения тканей при травмах (спортивных, бытовых). Побочные действия: препарат обычно хорошо переносится, но в очень редких случаях у лиц с повышенной чувствительностью к компонентам препарата могут возникать гиперсаливация; аллергические реакции.

Траумель С, мазь. Р.С. № UA 5934/01/01 от 23.02.2012. Состав. Действующие вещества: Achillea millefolium D, Aconitum napellus D1, Arnica montana D3, Atropa belladonna D1, Bellis perennis D, Calendula officinalis D, Echinacea D, Echinacea purpurea D, Hamamelis virginiana D, Herar sulfuris D6, Hypericum perforatum D6, Matricaria recutita D, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D4. Показания: спортивные и бытовые травмы (растяжения, вывих, гематома, гемартроз, перелом), родовые травмы. Побочные действия: в единичных случаях могут возникать реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции.

Траумель С ГЕЛЬ. Р.С. № UA 5934/04/01 от 28.03.2012. Состав. Действующие вещества: Achillea millefolium D, Aconitum napellus D1, Arnica montana D3, Atropa belladonna D1, Bellis perennis D, Calendula officinalis D, Echinacea D, Echinacea purpurea D, Hamamelis virginiana D, Herar sulfuris D6, Hypericum perforatum D6, Matricaria recutita D, Mercurius solubilis Hahnemanni D6, Symphytum officinale D4. Показания: для временного облегчения боли в суставах, при симптомах, связанных с травмами. Побочные действия: изредка могут возникать реакции гиперчувствительности или местные аллергические реакции.

Производитель: «Биологиче Хайльмитель Хель ГмбХ», Германия.

ДАЙДЖЕСТ

ОРТОПЕДІЯ

Оптимальная стратегия лечения пациентов с ревматоидным артритом, отрицательным по антителам к цитруллинированному пептиду

Ревматоидный артрит (РА), отрицательный по антителам к цитруллинированному пептиду (анти-CCP), считается относительно доброкачественным, однако до сих пор не определена оптимальная стратегия лечения таких пациентов. В рамках многоцентрового проспективного исследования BeSt, которое проводилось в Нидерландах, у 184 пациентов с анти-CCP отрицательным РА сравнивали эффективность четырех стратегий терапии: 1) последовательная монотерапия, начиная с метотрексата; 2) монотерапия метотрексатом с последующим переходом на комбинированную терапию; 3) начальная комбинированная терапия метотрексатом, сульфасалазином и преднизолоном; 4) начальная комбинированная терапия метотрексатом и инфликсимабом. Сравнивали ранний ответ на терапию и отдаленные результаты через 10 лет. Краткосрочные функциональные исходы были достоверно лучшими в группах начальной комбинированной терапии по сравнению с группами начальной монотерапии: на 3-м месяце лечения средняя оценка по опроснику здоровья HAQ составила 0,71 против 0,98 соответственно ($p=0,006$); на 6-м месяце — 0,59 против 0,87 соответственно ($p=0,004$). Со временем различия функциональных возможностей пациентов между группами нивелировались, и через 10 лет результаты по опроснику HAQ были сопоставимыми. Рентгенологическое прогрессирование РА за 10 лет было незначительным и сопоставимым между четырьмя группами. На 10-й год наблюдения в ремиссии находились 11 из 40 (28%), 9 и 45 (20%), 17 из 56 (30%) и 17 из 43 (40%) пациентов в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно без достоверных статистических различий ($p=0,434$).

Авторы исследования сделали вывод, что начальная комбинированная терапия метотрексатом, сульфасалазином и преднизолоном или метотрексатом и инфликсимабом является наиболее эффективной у пациентов с РА без анти-CCP антител. По сравнению с начальной монотерапией стратегии 3 и 4 обеспечивали быстрое улучшение функциональных показателей, хотя в течение следующих 10 лет хорошие исходы и минимальное рентгенологическое прогрессирование РА отмечались во всех четырех группах пациентов.

Akdemir G., Markusse I.M., Dirven L. et al. RMD Open. 2016 Mar 25; 2(1): e000143.

FDA одобрило биоаналог препарата Ремикейд

5 апреля Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Инфлектра/Inflectra (инфликсимаб). Это биоаналог препарата Ремикейд/Remicade, лицензированный еще в 1998 г. для лечения ряда аутоиммунных заболеваний.

Средство Инфлектра предназначено для терапии пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, а именно:

- взрослых и детей в возрасте старше 6 лет с болезнью Крона умеренной и выраженной степени активности с неудовлетворительным ответом на традиционную терапию;
- взрослых с язвенным колитом умеренной и выраженной степени активности с неудовлетворительным ответом на традиционную терапию;
- ревматоидного артрита умеренной или выраженной степени тяжести в комбинации с метотрексатом;
- анкилозирующего спондилита;
- псориазического артрита;
- взрослых пациентов с хроническим блещечным псориазом.

Наиболее распространенными нежелательными эффектами применения препарата Инфлектра являются инфекции дыхательных путей, включая синусит и фарингит, головная боль, кашель и боль в желудке.

Средство Инфлектра производит компания Celltrion Inc. (Республика Корея) для компании Hospira (США). Маркетингом препарата Ремикейд занимается компания Janssen Biotech Inc. (США).