



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618529-0 A2**



(22) Data de Depósito: 10/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 33/06
A61K 35/64
A61K 35/20
A61P 31/12

(54) **Título:** MEIO ANTIVIRAL, ABRANGENDO ZEÓLITOS ATIVADOS EM FORMA TRIBOMECÂNICA, PRÓPOLIS E COLOSTRO

(57) **Resumo:** MEIO ANTIVIRAL, ABRANGENDO ZEÓLITOS ATIVADOS EM FORMA TRIBOMECÂNICA, PRÓPOLIS E COLOSTRO. A invenção refere-se a agentes antivirais que compreendem especialmente zeólitas ativadas de modo tribomecânico e própolis e/ou colostro, bem como a utilização destes agentes, preferencialmente para infecções HIV e hepatite

(30) **Prioridade Unionista:** 11/11/2005 DE 102005054306.5

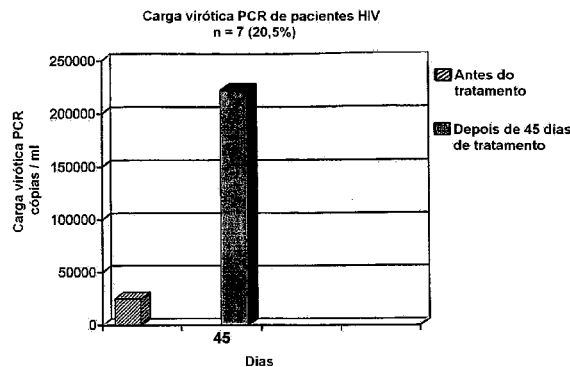
(73) **Titular(es):** Mijo Ljubicic, Slavko Ivkovic, Tihomir Lelas

(72) **Inventor(es):** Tihomir Lelas

(74) **Procurador(es):** M C Araújo Consultoria em Propriedade Industrial Ltda.

(86) **Pedido Internacional:** PCT DE2006002008 de 10/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/054085de 18/05/2007





PI0618529-0

MEIO ANTIVIRAL, ABRANGENDO ZEÓLITOS ATIVADOS EM FORMA TRIBOMECÂNICA, PRÓPOLIS E COLOSTRO

Descrição

A invenção refere-se a agentes antivirais, que compreendem especialmente
5 zeólitas tribomecanicamente ativadas e própolis e/ou colostro, bem como a
utilização destes agentes, preferencialmente para infecções por HIV e hepatite.

As infecções por vírus são caracterizadas pela penetração ativa ou passiva
de vírus em um organismo, sua multiplicação no organismo e a reação
subseqüente no organismo, especialmente de seu sistema imunológico. A reação
10 do sistema imunológico do organismo caracteriza em muitos casos a doença por
vírus. Quando o organismo atacado é uma planta ou um animal, no caso da reação
imunológica pode tratar-se também de uma reação de defesa, tal como ocorre
também em organismos inferiores. É possível que um vírus penetre em um
organismo, mas não se multiplique no mesmo e em conseqüência disso, também
15 não desencadeie quaisquer doenças. Neste caso, trata-se de invasões ou
infestações do vírus.

Ao contrário, no caso de uma infecção os vírus interagem especialmente
com as células de um organismo de um modo e maneira, que eles são absorvidos
e em seguida, se multiplicam na célula. Cada tipo de vírus prefere um espectro ou
20 em células alvo, em órgãos alvo ou um ser vivo alvo. Dessa maneira, por exemplo,
existem vírus que interagem preferencialmente com células de mucosas; além
disso, os vírus podem ser especializados de maneira tal, que eles podem interagir
somente com as células de pássaros ou ungulados ou seres humanos de modo e
maneira patogênica. Através da multiplicação dos vírus e a resposta do sistema
25 imunológico à multiplicação dos vírus, são desencadeadas determinadas doenças.
Portanto, no decorrer da evolução ocorre uma seleção de modo tal, que no decorrer
do tempo os vírus se adaptam aos seres vivos, pois naturalmente estes não os
desejam matar, mas sim, apenas prejudicá-los tanto, que eles possam utilizá-los,
além disso, para a sua própria multiplicação. Por esta razão, há para cada ser vivo,
30 especialmente também para o ser humano, tanto infecções virais inofensivas de
vírus, que já se adaptaram ao ser humano, mas também infecções virais muito
perigosas de vírus, nas quais ainda não ocorreu qualquer adaptação ao
hospedeiro, tal como, por exemplo, o vírus Ebola ou o vírus HIV. No estado da

técnica são conhecidos apenas um número muito limitado de vacinas, com as quais o ser humano pode se proteger de infecções por vírus ou usá-las para terapias. Embora os vírus e mamíferos estejam muito distantes um do outro na escala evolutiva e conseqüentemente, deveriam apresentar inúmeras diferenças significativas, nas quais poderiam atuar os possíveis agentes farmacêuticos profiláticos ou terapêuticos, os virustáticos para a terapia de infecções por vírus, geralmente, são muito mais mal tolerados do que os antibióticos contra bactérias; além disso, os virustáticos agem muitas vezes de maneira mais insatisfatória do que, por exemplo, antibióticos contra bactérias. No estado da técnica, o problema é solucionado pelo fato, de que rotineiramente, vacina-se profilaticamente de acordo com um calendário de vacinas ou então realizam-se vacinações por indicação antes de viagens para regiões endêmicas, por exemplo, febre amarela na África, África do Sul e América do Sul. Até agora, com base nas desvantagens do estado da técnica, tentou-se também sempre de novo utilizar agentes naturais. Nesses incluem-se, por exemplo, o óleo de melaleuca, erva cidreira ou erva de São João ou então, extratos vegetais, que apresentam inúmeros polifenóis (Cist-Rose). Além de tais extratos ou componentes vegetais, foi descrito também um efeito antiviral para o colostro, substância de leite integral, que é produzida nos seios da mãe durante as primeiras 24 horas da lactação. Sabe-se, que o colostro contém anticorpos, que têm uma forte ação antiviral (Ig ou IgE). Mas o efeito antiviral do colostro limita-se, de acordo com opinião bibliográfica, a uma defesa imunológica de efeito natural, tal como pode ser comprovada em cada ser humano adulto – porém, não em bebês. A administração de colostro em frações concentradas permite, em conseqüência disso, o tratamento de vírus, após este ter penetrado pela primeira vez no organismo do hospedeiro. No estado da técnica são conhecidos outros componentes ou extratos animais, que geram aqueles que atuam como antifúngicas, antivirais ou antibacterianos. Um exemplo particularmente proeminente, para este fim, é o mel de favo, especialmente de abelhas. A substância própolis afasta, por exemplo, vírus, fungos e bactérias da colméia de abelhas. Em conseqüência disto, trata-se de um antibiótico natural com um efeito antiviral e antifúngica. No entanto, o efeito de própolis é muito limitado. Dessa maneira, durante a segunda guerra mundial, a Cruz Vermelha utilizou própolis para tratar os ferimentos de seus soldados com um êxito extremamente

moderado. Além disso, na utilização de própolis há o risco de alergia, que se manifesta em irritações dermatológicas pruriginosas e formação de bolhas, até estados que oferecem risco de vida. Resultados reproduzíveis podem ser documentados com limitações apenas no tratamento da acne e, em parte, na
5 higiene bucal. Não foi possível apresentar um tratamento para vírus, que oferecem risco de vida, que já tenham penetrado no organismo, para nenhum dos agentes de origem vegetal ou animal mencionados.

Portanto, foi totalmente surpreendente, que um agente de combinação, o qual compreende colostro e/ou própolis juntamente com material mineral natural,
10 micronizado, preferivelmente clinoptilolita com um tamanho de grãos de preferencialmente < 100 nm, de modo especialmente preferido, < 50 nm, pode ser utilizado como agente antiviral eficaz, especialmente em infecções HIV e/ou hepatite. Naturalmente, também é possível, micronizar própolis e/ou colostro, no qual, por exemplo, eles podem ser tribomecanicamente ativados. Por isso, o efeito
15 da composição de acordo com a invenção, é surpreendente, visto que para os componentes individuais já foram descritos efeitos antivirais. O efeito, no entanto, vai além de uma agregação. Através da combinação obtém-se na ação um efeito sinérgico inesperado. Através da combinação de acordo com a invenção, ocorre uma interação funcional especialmente das zeólitas tribomecanicamente ativadas,
20 do própolis e do colostro. De acordo com a invenção, obtém-se um êxito uniformemente técnico, que se baseia nos efeitos dos compostos individuais utilizados. Isto é, não é absolutamente o caso de que cada composto utilizado produz apenas um resultado individual isolado, mas sim, o efeito dos compostos individuais fica concentrado em uma meta uniforme através da idéia de
25 combinação. No estado da técnica, para um especialista de nível médio, não houve qualquer estímulo para deixar que justamente estes elementos atuassem em conjunto. Por esta razão, também não é danoso que individualizada ou para todos os elementos de combinação no estado da técnica, em parte, também foi alegada uma atividade antiviral contraditória. O êxito total obtido do agente de combinação
30 de acordo com a invenção, foi totalmente imprevisto, pois originou-se um efeito sinérgico. Este efeito sinérgico apresenta-se pelo fato, de que, por exemplo, em ensaios de campo em Uganda, pôde ser comprovado, que as doenças por vírus, especialmente infecções por HIV (no desenvolvimento como AIDS), puderam

ser tratadas de maneira simples e efetiva com o agente de acordo com a invenção. Com a utilização isolada dos materiais minerais naturais micronizados, preferencialmente clinoptilolita ou própolis ou colostro, ou seja, com própolis e colostro não pôde ser comprovado um efeito antiviral, que permitiria uma terapia de

5 doenças virais. Um tal efeito pôde ser comprovado apenas, quando própolis e material mineral ou colostro e o material mineral, especialmente própolis e colostro e o material mineral foram utilizados. Preferivelmente, o material mineral é utilizado como zeólita tribomecanicamente ativada.

10 O estudo conforme o pedido de patente destaca-se pelas seguintes características:

- afastamento do tecnicamente usual
- combate de vírus com agentes naturais
- presença de uma necessidade urgente há muito tempo não resolvida para a solução do problema solucionado com a invenção
- 15 - até agora, empenho em vão dos círculos profissionais
- a simplicidade da solução de acordo com a invenção, fala em favor da atividade inventiva, pois substitui estudos complicados
- desenvolvimento da técnica científica foi conduzida para outra direção
- capacidade de desenvolvimento rigoroso
- 20 - apresentações falhas dos círculos profissionais, sobre a solução do problema correspondente (pré-julgamento)
- progresso técnico, tal como, por exemplo: melhoramento, elevação da capacidade, redução de preços, economia de tempo, material, etapas de trabalho, custos ou matérias primas difíceis de obter, confiabilidade elevada,
- 25 eliminação de falhas, aumento de qualidade, liberdade de manutenção, maior efetividade, maior rendimento, multiplicação de possibilidades técnicas, preparação de um agente adicional, abertura de um segundo processo, abertura de um novo campo, primeira solução de um objetivo, agentes de reserva, alternativas, possibilidade de racionalização,
- 30 automatização ou miniaturização ou aumento da avaliação do medicamento
- uma seleção certa, visto que a partir de inúmeras possibilidades - óleo de melaleuca, erva de São João, Cist-Rose, algas, gordura de bagas, cera de abelha e aproximadamente 1000 outras descritas – foram selecionadas

determinadas, cujo resultado não pode ser previsto; por isso trata-se de uma seleção certa digna de uma patente

- engano em argumentos contrários
- jovem campo da técnica
- 5 - invenção de combinação, isto é, vários elementos conhecidos são reunidos em uma combinação, que apresenta um efeito surpreendente
- atribuição de licença
- elogio do mundo científico e
- êxito econômico.

10 Foi surpreendente, que os compostos e agentes de ligações de acordo com o pedido, podem ser utilizados profilática e terapêuticamente, para a fabricação de um agente para o tratamento de doenças infecciosas, bem como de doenças associadas com infecções por vírus. Neste caso, os agentes de combinação e os agentes de acordo com a invenção, são utilizados como agentes farmacêuticos.

15 Naturalmente, é possível, que os compostos de acordo com a invenção, compreendam coadjuvantes usuais, de preferência carreadores, adjuvantes e/ou carreadores. No caso dos carreadores pode tratar-se, por exemplo, de agentes de enchimento, diluentes, aglutinantes, agentes de manutenção de umidade, agentes de desintegração, retardadores de dissolução, aceleradores de reabsorção, 20 umectantes, agentes de adsorção e/ou deslizantes. Neste caso, os compostos são designados especialmente como medicamentos ou agentes farmacêuticos.

Em uma outra forma de concretização preferida da invenção, o agente de acordo com a invenção, é preparado como gel, pó, talco, comprimido, comprimido de ação lenta, pré-mistura, emulsão, formulação de infusão, gotas, concentrado, 25 granulado, xarope, glóbulos, bolos, cápsula, spray, spray e/ou inalante e/ou utilizado nesta forma. Os comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e granulados podem estar providos com os revestimentos e invólucros usuais, contendo eventualmente opacificantes e também podem ser compostos de maneira tal, que eles liberam a ou as substâncias ativas somente ou, de preferência, em uma 30 determinada parte do trato intestinal eventualmente de forma retardada, sendo que, como massas de incorporação, por exemplo, podem ser utilizadas substâncias de polímeros e ceras.

Os medicamentos desta invenção podem ser utilizados, por exemplo, para a

administração oral em uma forma de dosagem oral desejada tolerável, que inclui cápsulas, comprimidos e suspensões aquosas e soluções, porém não estão limitados aos mesmos. No caso de comprimidos para utilização oral compreendem 5
carreadores freqüentemente utilizados, lactose e amido de milho. Deslizantes, tal como estearato de magnésio, podem ser tipicamente acrescentados. Para a administração oral em forma de cápsulas aplicam-se diluentes utilizáveis, tal como lactose e amido de milho seco. Quando suspensões aquosas são administradas por via oral, a substância ativa é combinada com emulsificantes e agentes de suspensão. Caso seja desejado, podem ser acrescentados determinados 10
adoçantes e/ou aromatizantes e/ou corantes.

A ou as substância(s) ativa(s) pode(m) estar eventualmente presente(s) com um ou mais carreadores mencionados acima também em forma micro-encapsulada.

Supositórios podem conter, além da ou das substâncias ativas, os 15
carreadores hidrossolúveis ou insolúveis em águas usuais, por exemplo, polietilenoglicóis, graxas, por exemplo, manteiga de cacau e ésteres superiores (por exemplo, C₁₄-álcool com ácido C₁₆-graxo) ou misturas destas substâncias.

Pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além da ou das substâncias ativas, os carreadores usuais, por exemplo, graxas animais e vegetais, ceras, 20
parafinas, amido, traganto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonita, ácido silícico, talco e óxido de zinco ou misturas destas substâncias.

Pós e sprays podem conter, além da ou das substâncias ativas, os carreadores usuais, por exemplo, lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicato de cálcio e pó de poliamida ou misturas destas substâncias. 25
Adicionalmente, os sprays podem conter os agentes de expansão usuais, por exemplo, agentes cloro-fluorhidrocarbonetos.

Soluções e emulsões podem conter, além das substâncias ativas, isto é, dos compostos de acordo com a invenção, os carreadores usuais, tais como solventes, promotores de dissolução e emulsificantes, por exemplo, água, álcool etílico, álcool 30
isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, especialmente de óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, óleo de oliva, óleo de rícino e óleo de sésamo, glicerina, glicerinaformal, álcool

tetrahidrofurfurílico, polietilenoglicóis e éster de ácido graxo de sorbitano ou misturas destas substâncias. Para a aplicação parenteral as soluções e emulsões também podem estar presentes em forma estéril e isotônica para o sangue.

5 Suspensões podem conter, além das substâncias ativas, os carreadores usuais, tais como diluentes líquidos, por exemplo, água, álcool etílico, propilenoglicol, agentes de suspensão, por exemplo, álcoois isoesteáricos etoxilados, éster de polietileno-sorbitol e sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar e traganto ou misturas destas substâncias.

10 Os medicamentos podem estar presentes na forma de uma preparação injetável estéril liofilizada, por exemplo, como suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada também com processos conhecidos na área técnica sob utilização de agentes de dispersão ou umectantes adequados (tal como, por exemplo, Tween 80) e agentes de suspensão. A preparação injetável
15 estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteral tolerável atóxico, por exemplo, uma solução em 1,3-butandiol. Entre os carreadores e solventes toleráveis que podem ser utilizados, estão compreendidos o manitol, água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, utilizam-se normalmente óleos não voláteis, tais como
20 solventes ou meio de suspensão. Para este fim, pode ser utilizado qualquer óleo não volátil suave, inclusive mono e diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tais como ácido oléico e seus derivados de glicerídeo podem ser utilizados na preparação de agentes injetáveis, tais como o são os óleos naturais farmacologicamente toleráveis, tal como o óleo de oliva ou óleo de rícino,
25 especialmente em suas formas polioxietiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem conter também um álcool de cadeia longa ou um álcool semelhante como diluente ou agente de dispersão.

 As formas de formulação mencionadas podem conter também corantes, conservantes bem como aditivos para melhorar o aroma e o sabor, por exemplo,
30 óleo de hortelã-pimenta e óleo de eucalipto e adoçante, por exemplo, sacarina. Os compostos de acordo com a invenção (= agentes de combinação) devem estar presentes nas preparações farmacêuticas relacionadas, de preferência, em uma concentração total de aproximadamente 0,01 até 99,9, de preferência, de

aproximadamente 0,05 até 99% em peso, da mistura total. Neste caso, é vantajoso que a proporção total dos compostos de acordo com a invenção, esteja distribuída tal como segue: 40% em peso até 90% em peso de TMAZ, 5% em peso até 30% em peso de própolis e / ou 5% em peso até 30% em peso de colostro.

5 Além dos compostos (= mistura de acordo com a invenção de, preferencialmente, TMAZ, própolis, colostro), as preparações farmacêuticas relacionadas podem conter outras substâncias ativas farmacêuticas, porém, além de substâncias ativas farmacêuticas, também sais, tampões, vitaminas, derivados de açúcar, especialmente sacarídeos, enzimas, extratos vegetais e outros. Os
10 tampões e os derivados de açúcar reduzem vantajosamente a dor em aplicação subcutânea e as enzimas, tais como, por exemplo, hialuronidase, aumentam a eficácia. A produção das preparações farmacêuticas relacionadas acima é efetuada da maneira usual de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através da mistura da ou das substância(s) ativa(s) com o ou os carreadores.

15 As preparações mencionadas podem ser utilizadas para o ser humano e animal ou por via oral, retal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutânea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (pós, pomadas, gotas) e para a terapia das doenças abaixo mencionadas. Como preparação adequada, tomam-se em consideração as soluções injetáveis, soluções e suspensões para terapia oral,
20 géis, formulações de infusão, emulsões, pomadas ou gotas. Para a terapia local podem ser utilizadas formulações oftalmológicas e dermatológicas, sais de prata e outros sais, gotas auriculares, pomadas oftálmicas, pós ou soluções. Em animais a absorção pode ser efetuada também através da ração ou da água em formulações apropriadas. Além disso, os medicamentos podem ser incorporados em outros
25 materiais carreadores, tais como, por exemplo, materiais sintéticos – cadeias de material sintético para terapia local – colágeno ou cimento ósseo.

Em uma outra forma de execução preferida da invenção, os compostos são introduzidos em uma preparação farmacêutica em uma concentração de 0,1 até 99,5, preferencialmente de 0,5 até 95, de modo especialmente preferido de 20 até
30 80%, em peso. Os compostos de acordo com a invenção, compreendem TMAZ, própolis e colostro. Isso quer dizer, os compostos estão presentes nas preparações farmacêuticas acima relacionadas, por exemplo, em comprimidos, pílulas, granulados e outros, preferencialmente em uma concentração de 0,1 até 99,5% em

5 peso, da mistura total. A quantidade de substância ativa, isto é, a quantidade de compostos de acordo com a invenção, que são combinados com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única, pode ser variada pelo especialista dependendo do paciente a ser tratado e do tipo especial de administração.

De acordo com a invenção, no agente de combinação estão presentes 70%, em peso, de TMAZ, 15%, em peso, de colostro e 15%, em peso, de própolis. É particularmente preferível, que todos os três componentes que foram misturados estejam presentes como pó. Os pós individuais ou as misturas de pó são, preferencialmente, tribomecanicamente ativadas. Esta mistura, na acepção da invenção, é o composto, que é incorporado ao veículo farmacêutico.

Um processo preferido está publicado no PCT/DE 1998/003702 (WO 1999/030580) e no PCT/IB 1999/000757 (WO 2000/064586).

15 É particularmente preferível, que o processo de pulverização ou a ativação tribomecânica sejam efetuados entre 32°C – 42°C.

Após a melhora do estado do paciente, a proporção do composto eficaz na preparação pode ser modificada de modo tal, que se apresente uma dose de manutenção, que leva a doença ao estado estacionário. Em seguida, a dose ou frequência da administração ou ambas, como função dos sintomas, pode ser reduzida a um nível, no qual o estado melhorado possa ser mantido. Quando os sintomas diminuírem ao nível desejado, o tratamento deveria cessar. No entanto, os pacientes podem necessitar um tratamento com interrupções em uma base de longo prazo de acordo com qualquer recorrência de sintomas da doença. Em conseqüência disto, a proporção dos compostos, isto é, de sua concentração na mistura total da preparação farmacêutica, bem como sua composição ou combinação, é variável e pode ser modificada e adaptada pelo especialista com base em seu conhecimento especializado.

30 O especialista tem conhecimento, que os compostos de acordo com a invenção, podem ser postos em contato com um organismo, preferivelmente um homem ou um animal, por diversos processos. Além disso, é de conhecimento do especialista, que especialmente os agentes farmacêuticos podem ser aplicados em diferentes dosagens. Neste caso, a aplicação deveria ser efetuada de modo tal, que a doença seja combatida de modo mais efetivo possível ou que a eclosão de uma

doença seja impedida em uma dose profilática. A concentração e o tipo de aplicação podem ser selecionados pelo especialista por meio de exames de rotina. Aplicações preferidas dos compostos de acordo com a invenção, são a aplicação oral em forma de pós, comprimidos, xaropes, gotas, cápsulas ou similares, a aplicação retal em forma de supositórios, soluções e similares, parenteral em forma de injeções, infusões e soluções bem como local em forma de pomadas, emplastros, compressas, lavagens e similares. Preferencialmente, pôr os compostos de acordo com a invenção, em contato, é efetuado profilática ou terapeuticamente.

10 A adequação das formas de aplicação selecionadas bem como também da dose, o esquema de aplicação, a seleção dos adjuvantes e similares pode ser determinada, por exemplo, através da coleta de alíquotas de soro do paciente, isto é, do ser humano ou do animal e da testagem para a presença de indicadores de doenças no decorrer do protocolo de tratamento. Alternativamente ou
15 concomitantemente, pode ser determinado o estado dos rins, do fígado ou outros, mas também a quantidades de células T ou outras células do sistema imunológico por meios convencionais concomitantes, para obter um quadro geral da constituição imunológica do paciente e especialmente da constituição dos órgãos importantes do metabolismo. Adicionalmente o estado clínico do paciente pode ser
20 observado no que diz respeito ao efeito desejado. Quando for obtida uma efetividade terapêutica insuficiente, o paciente pode ser ulteriormente tratado de modo modificado com os agentes de acordo com a invenção, eventualmente com medicamentos conhecidos, dos quais pode ser esperada uma melhora da constituição total. Naturalmente também é possível, modificar os carreadores ou
25 carreadores do agente farmacêutico ou variar o seu processo de administração.

Além da absorção oral pode estar previsto, por exemplo, que injeções, por exemplo, intramusculares ou subcutâneas ou nos vasos sanguíneos sejam um outro meio preferencial para a administração terapêutica dos compostos de acordo com a invenção. Ao mesmo tempo, a adução através de cateteres ou tubos
30 cirúrgicos também pode ser utilizada; por exemplo, através de cateteres, que levam diretamente a determinados órgãos, tais como aos rins, o fígado, o baço, o intestino, o pulmão e outros.

Os compostos de acordo com a invenção, podem ser utilizados em uma

forma de concretização preferida em uma quantidade total de preferivelmente 0,05 até 500 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas, de preferência, de 5 até 300mg/kg de peso corporal, preferivelmente de 200 até 300mg/kg, sendo utilizadas essencialmente, proporções percentuais iguais de própolis e colostro e a proporção percentual de TMAZ, essencialmente, 2 até 3, preferivelmente 2,3 vezes a proporção percentual de própolis e colostro juntos, por exemplo: 15% de própolis, 15% de colostro e 70% de TMAZ. Neste caso, trata-se vantajosamente de uma quantidade terapêutica, que é utilizada para impedir ou melhorar os sintomas de um distúrbio ou condição fisiopatológica, reagente.

10 O termo “essencialmente” não é um termo relativo, visto que na referida área especializada da biologia tem um significado reconhecido de modo geral. Visto que o termo é utilizado conforme definido no acordo internacional de harmonização dos direitos de patente, o mesmo também é suficientemente claro. Portanto, a expressão tem um significado geralmente reconhecido, de modo que não deve ser substituído por dados precisos. O termo “essencialmente” de acordo com a
15 definição mencionada no acordo internacional de harmonização dos direitos de patente é permitido, porque serve como “lente que suaviza” (Schickedanz, “A formulação de reivindicações de patente”, Munique 2000) para reivindicações definidas de modo muito exato ou restrito. Através do termo “essencialmente” deve
20 ser evitado que uma variante da invenção que apresenta a mesma função pelo mesmo método com o mesmo resultado, não seja mais abrangida pela reivindicação da patente.

Naturalmente a dose depende da idade, da condição de saúde e do peso do receptor, do grau da doença, do tipo de um tratamento simultâneo necessário, da
25 frequência do tratamento e do tipo de efeitos desejados e dos efeitos colaterais. A dose diária de 0,05 até 500mg/kg de peso corporal pode ser utilizada de uma só vez ou mais vezes para obter os resultados desejados. Normalmente, especialmente os agentes farmacêuticos são utilizados para aproximadamente 1 até 10 administrações por dia ou alternativamente ou adicionalmente como infusão
30 contínua. Dessa maneira, preferivelmente é possível administrar diariamente 4 vezes 4 gramas da combinação de acordo com a invenção, em forma de pó por paciente. Tais administrações podem ser usadas como terapia crônica ou aguda. As quantidades de substância ativa, que são combinadas com os materiais

carreadores para produzir uma única forma de dosagem, podem variar naturalmente dependendo do hospedeiro a ser tratado e do tipo especial de administração. É preferível, dividir a dose diária a 2 até 5 aplicações, sendo que em cada aplicação, por exemplo, são administrados 1 ou 2 comprimidos com um teor de substância ativa de 0,05 até 500mg/kg de peso corporal. Naturalmente, é possível selecionar o teor de substância ativa também para cima, por exemplo, até uma concentração de 5000mg/kg. Os comprimidos podem ser também de ação lenta, pelo que o número de aplicações por dia é reduzido para 1 até 3. O teor de substância ativa dos comprimidos de ação lenta pode perfazer de 3 até 3000mg. Quando a substância ativa – tal como mostrado – é administrada por meio de uma injeção, é preferível, pôr o hospedeiro em contato com os compostos de acordo com a invenção, 1 até 10 vezes por dia, respectivamente, através de infusão contínua, sendo preferidas quantidades de 1 até 400mg por dia. As quantidades totais preferidas por dia comprovaram-se na medicina humana e na medicina veterinária como vantajosas. Pode ser necessário, divergir das dosagens mencionadas e, sem dúvida, dependendo do tipo e do peso corporal do hospedeiro a ser tratado, do tipo e da gravidade da doença, do tipo de preparação da aplicação do medicamento bem como do espaço de tempo ou intervalo, dentro do qual é efetuada a administração. Dessa maneira, em alguns casos pode ser preferível pôr o organismo em contato com quantidades inferiores às mencionadas, enquanto que em outros casos a quantidade de substância ativa indicada deve ser ultrapassada. O estabelecimento das respectivas ótimas dosagens necessárias e do tipo de aplicação das substâncias ativas pode ser efetuado pelo especialista com base em seu conhecimento científico.

Em uma outra forma de concretização particularmente preferida da invenção, o agente farmacêutico é utilizado em uma dose única de 1 até 100mg/kg de peso corporal, especialmente de 2 até 50mg/kg de peso corporal. Tal como também a quantidade total por dia (vide acima), a quantidade da dose única por aplicação também pode ser variada pelo especialista de acordo com o seu conhecimento científico. Na medicina veterinária, os compostos de acordo com a invenção, podem ser administrados também nas concentrações individuais e preparações mencionadas juntamente com a ração ou preparações de ração ou com a água potável. Uma dose única contém preferivelmente a quantidade de substância ativa,

que é administrada em uma aplicação e que, comumente, corresponde a uma dose inteira, a uma meia-dose diária ou a um terço ou um quarto de uma dose diária. Em consequência disso, as unidades de dosagem podem conter preferencialmente 1, 2, 3 ou 4 ou mais doses individuais ou 0,5, 0,3 ou 0,25 de uma dose única. De preferência, a dose diária dos compostos de acordo com a invenção, é distribuída em 2 a 10 aplicações, preferencialmente em 2 até 7, de modo especialmente preferido em 3 até 5 aplicações. Naturalmente, também é possível uma infusão contínua dos agentes de acordo com a invenção.

Em uma forma de concretização particularmente preferida da invenção, são administrados 1 a 2 comprimidos dos compostos de acordo com a invenção, em cada aplicação oral. Os comprimidos de acordo com a invenção, podem ser providos de revestimentos ou invólucros conhecidos pelo especialista e também ser compostos de modo tal, que eles liberam a ou as substância(s) ativa(s) somente em uma determinada parcela do hospedeiro.

Em outra forma de concretização da invenção, é preferível que os componentes individuais dos compostos sejam eventualmente associados entre si ou incluídos em lipossomas ligados com um carreador, sendo que a inclusão em lipossomas no sentido da invenção, não significa obrigatoriamente, que os compostos estejam presentes no interior dos lipossomas. Uma inclusão no sentido da invenção também pode significar, que os compostos estejam associados com a membrana dos lipossomas, por exemplo, que estes estejam fixados sobre a membrana externa. Uma tal apresentação dos compostos de acordo com a invenção, no interior ou sobre os lipossomas é vantajosa, quando o especialista seleciona os lipossomas de modo tal, que os mesmos tenham um efeito estimulante imunológico. A partir da DE 198 51 2 82 o especialista tem conhecimento de diversas possibilidades para modificar o efeito estimulante imunológico dos lipossomas. No caso dos lipídeos pode-se tratar de lipídeos simples, tais como, por exemplo, éster e amidas ou de lipídeos complexos, tais como, por exemplo, de glicolipídeos, tais como cerebrosídeos ou gangliosídeos, esfingolipídios ou fosfolipídios.

Além disso, no sentido da invenção, as doenças preferidas, que estão ligadas à deficiência do sistema imunológico celular, que podem ser tratadas de acordo com a invenção são: AIDS, acne, albuminúria (proteinúria), sintomas da

abstinência ao álcool, alergias, alopecia (queda de cabelos), ALS (esclerose lateral amiotrófica), doença de Alzheimer, AMD (degeneração da mácula causada pela idade avançada), anemia, distúrbios da ansiedade, carbúnculo (esplenite), esclerose da aorta, doença de oclusão arterial, calcificação arterial, oclusão arterial, 5 Arteriitis temporalis, arteriosclerose, fístulas arteriovenosas, artrite, artrose, asma, insuficiência respiratória, doença auto-imune, bloqueio-AV, acidose, protusão discal, peritonite, câncer de pâncreas, distrofia muscular de Becker, hiperplasia benigna da próstata (BPH), carcinoma da bexiga, hemofilia, carcinoma bronquial, câncer de mama, BSE, síndrome de Budd-Chiari, bulimia nervosa, bursite, 10 síndrome de Byler, by-pass, infecção por clamídias, dores crônicas, cirrose, comoção cerebral, doença de Creutzfeld-Jakob, carcinoma do intestino, câncer de intestino, tuberculose cancerosa, depressão, diabetes insípido, diabetes mellitus, diabetes mellitus juvenil, retinopatia diabética, distrofia muscular de Duchene, carcinoma do duodeno, distrofia muscular progressiva distrofia, ebola, eczema, 15 disfunção erétil, obesidade, fibrose, câncer de colo de útero, câncer de útero, hemorragia cerebral, encefalite, queda de cabelo, hemiplegia, anemia hemolítica, hemofilia, alergia de animal doméstico (alergia a pelos de animais), câncer da pele, herpes zoster, infarto cardíaco, insuficiência cardíaca, inflamação das válvulas cardíacas, metástase cerebral, derrame cerebral, tumor cerebral, câncer dos 20 testículos, isquemia, doença de Kahler (plasmocitoma), paralisia infantil, (poliomielite), perda óssea, eczema de contato, paralisia, cirrose hepática, leucemia, fibrose pulmonar, câncer pulmonar, edema pulmonar, câncer de glândula linfática (Morbus Hodgkin), linfogranulomatose, linfoma, hidrofobia, carcinoma do estômago, carcinoma de mama, meningite, esplenite, mucoviscidose (fibrose 25 cística), esclerose múltipla (MS), infarto do miocárdio, neurodermite, neurofibromatose, tumores neuronais, câncer dos rins (carcinoma dos rins), osteoporose, carcinoma do pâncreas, pneumonia, polineuropatias, distúrbios eréteis, esclerose sistêmica progressiva (PSS), câncer da próstata, urticária, síndrome de secção transversa, carcinoma do reto, pleurite, trauma crânio-cerebral, 30 câncer de vagina (carcinoma de vagina), sinusite, câncer do tubo digestivo, tremor, tuberculose, dores de tumores, carcinoma vaginal, queimaduras, escaldadura, envenenamento, meningite viral, menopausa, sarcoma do tecido conectivo, tumor do tecido conectivo, distúrbios de irrigação sanguínea cerebral e/ou tumores do

sistema nervoso central, e, especialmente, a doença preferencial uma infecção por vírus e/ou uma doença associada com uma infecção por vírus.

Na forma de concretização preferencial, a doença por vírus é selecionada a partir do grupo que abrange a Influenza, resfriado, tosse, sarampo, caxumba, rubéola, eritema infeccioso, febre dos três dias, varicela, febre glandular de Pfeiffer, SARS, citomegalia, diarreia, hepatite, paralisia infantil, herpes labial, verrugas, raiva, febre de Lassa, ebola, febre de Marburg, febre de antavírus FSME, RSSE, encefalite louping ill, encefalite Powassan, febre da floresta de Kyasanur, febre hemorrágica Omsk, febre por carrapatos do Colorado, febre amarela, febre de O'nyong-nyong, febre do vale de Rift, febre de dengue, encefalite japonesa, febre do Nilo ocidental, febre de Chikungunya, febre de mosquitos da areia, febre do rio Ross, febre de vírus Sindbis, febre de Mayaro, encefalite do vale de Murray, encefalite por St. Louis, encefalite por Rocio, encefalite da Califórnia, febre de Bunyamwera, febre de Oropouche, AIDS, herpes genital e/ou herpes simples.

Em uma forma de concretização especialmente preferida a doença é uma doença de hepatite selecionada a partir do grupo que compreende a hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite E, hepatite F, hepatite G e/ou hepatite auto-imune.

Uma doença preferida de modo muito especial é a doença por vírus AIDS selecionada a partir do grupo que abrange

- (a) infecções por HIV assintomáticas ou sintomáticas.
- (b) angiomatoses bacilares, inflamações da pelve menor, especialmente em complicações de um abscesso tubário ou dos ovários, herpes zoster de recidiva ou expandida, púrpura trombocitopênica, febre ou diarreia de longa duração que se prolonga por mais de um mês, listeriose, leucopatia oral de Harr, candidíase orofaríngea, candidíase vaginal crônica ou difícil de tratar, displasias cervicais, carcinomas locais, neuropatia periférica e/ou
- (c) Candidíase das vias respiratórias ou tubos digestivos, infecções por citomegalovírus, retinite-CMV, encefalopatia envolvida com HIV, herpes simples com úlcera crônica (> 1 mês) ou por meio de bronquite envolvida com herpes simples, pneumonia ou esofagite, histoplasmose crônica, isosporíase intestinal, sarcoma de Kaposi, coccidiomicose disseminada ou extra-pulmonar, criptococose extra-pulmonar, criptosporidiose intestinal

crônica, imunoblástica, linfoma cerebral primário ou de Burkitt, micobactérias extra-pulmonares, pneumonia causada por pneumocistes, pneumonia bacteriana de recidiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, recidiva de septicemia por salmonelas, tuberculose, toxoplasmose cerebral, síndrome de Wasting e/ou carcinoma invasivo do colo.

Geralmente as doenças-HIV são distribuídas de acordo com uma classificação-CDC que se baseiam na distribuição em três diferentes categorias que resultam a partir do quadro clínico [(a) até (c)] mediante distribuição do estado das células auxiliares CD4-T-T (JAMA, 269, nº 6, 1993, p. 729 – 730).

O quadro clínico de acordo com (a) designa especialmente uma infecção por HIV assintomática.

Em termos da invenção, sob a categoria (b) estão concentradas as doenças por AIDS que estão em conexão com o estado das células auxiliares CD4-T; nestas podem ser compreendidas as angiomatoses bacilares, inflamações da pelve menor, especialmente em complicações de um abscesso tubário ou ovariano, herpes zoster de recidiva ou expandida, púrpura trombocitopênica, febre ou diarreia de longa duração que se prolonga por mais de um mês, listeriose, leucopatia oral de Harr, candidíase orofaríngea, candidíase vaginal crônica ou difícil de tratar, displasias cervicais, carcinomas locais, neuropatia periférica.

(d) Em termos da invenção, sob a categoria (c) estão concentradas as doenças que definem o quadro clínico de aspectos desta doença; nestas podem ser compreendidas a candidíase das vias respiratórias ou tubos digestivos, infecções por citomegalovírus, retinite-CMV, encefalopatia envolvida com HIV, herpes simples com úlcera crônica (> 1 mês) ou por meio de bronquite envolvida com herpes simples, pneumonia ou esofagite, histoplasmose crônica, isosporíase intestinal, sarcoma de Kaposi, coccidiomicose disseminada ou extra-pulmonar, criptococose extrapulmonar, criptosporidiose intestinal crônica, imunoblástica, linfoma cerebral primário ou de Burkitt, micobactérias extra-pulmonares, pneumonia causada por pneumocistes, pneumonia bacteriana de recidiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, recidiva de septicemia por salmonelas, tuberculose, toxoplasmose cerebral, síndrome de Wasting e/ou carcinoma invasivo do colo.

A classificação DCD das categorias laboratoriais descreve o número ainda disponível de células CD4. A categoria 1 corresponde, nos termos da invenção, a

mais de 500/ μ l de células CD4, categoria 2 de 200/ μ l até 400/ μ l de células CD4 e categoria 3 abaixo de 200/ μ l de células CD4.

O agente de acordo com a invenção pode ser utilizado especialmente contra vírus encapsulados, porém também contra vírus não encapsulados. No caso dos vírus encapsulados trata-se, de preferência, de

Vírus-DNA de filamento duplo = dsDNA

. Família Poxviridae

. Sub-família Chordopoxvirinae

. Gênero Orthopoxvírus

10 . Vírus da varíola Orthopox = poxvírus - varíola

. Vírus Alastrim Orthopox = varíola branda

. Gênero Parapoxvírus

. Vírus – Ovis – Parapox = vírus-orf – Orf = Pox de carneiros, em animais pode ser transmitida ao ser humano

15 . Gênero Molluscipoxvírus

. Molluscum-Contagiosum-Vírus – Dellwarze (Molluscum contagiosum)

. Família Herpesviridae

. Sub-família Alphaherpesvirinae

20 . Gênero Simplexvírus

. Vírus da herpes simplex 1 (HSV 1) = Vírus da herpes humano 1

(HHV 1) – Herpes simplex, Herpes labial, estomatite aftosa

. Vírus da herpes simplex 2 = Vírus da herpes humana 2

(HHV) – Herpes simplex, herpes genital

25 . Vírus da herpes B – (Herpesvírus simiae)

. Gênero Varicellovírus

. Vírus da varicela zoster (VZV) Vírus da herpes humana 3

(HHV 3) – Varicela = Varicela (Herpes zoster)

30 - Vírus da pseudo hidrofobia – prurido contagioso = arranhões de hidrofobia, em animais pode ser transmitido ao ser humano.

. Sub-família Betaherpesvirinae

. Gênero Citomegalovírus

. Vírus da citomegalia humana

(HCMV) = Vírus da herpes humana 5 – citomegalia

. Gênero Reseolovírus

. Vírus da herpes humana 6 (HHV 6) – febre dos três dias

. Vírus da herpes humana 7 (HHV 7) – febre dos três dias

5 . Sub-família Gammaherpesvirinae

. Gênero Lincroptovírus

. Vírus Epstein-Barr (EBV) = Vírus da herpes humana 4 (HHV4)

. Febre glandular de Pfeiffer, Linfoma de Burkitt

- Gênero Rhadinovírus

10 . Vírus da herpes humana 8 (HHV 8) – Sarcoma de Kaposi

. Família Hepadnaviridae

. Gênero Orthohepadvírus

. Vírus da hepatite B – Hepatite B

Vírus-RNA de filamento simples (+) = ss (+) RNA

15 . Família Togaviridae

. Gênero Alphavírus – agentes de Arboviroses

. Vírus Chikungunya (CHIK) – febre de Chikungunya

- Vírus O'nyong'nyong (ONNV) – febre de O'nyong'nyong

- Gênero Rubivírus = Vírus da rubéola

20 . Família Flaviviridae

. Gênero Hepacivírus

. Vírus da hepatite C – Hepatite C

. GB-Vírus-C (doença sem significância patológica)

. Gênero Flavivírus

25 . Vírus do Nilo ocidental – febre do Nilo ocidental

. Vírus da dengue – febre da Dengue

. Vírus da febre amarela – febre amarela

. Vírus Louping ill – encefalite Louping ill

. Vírus da encefalite B japonesa – encefalite japonesa

30 . Vírus Powassan – encefalite Powassan

. Vírus RSSE – encefalite do verão-primavera da Rússia

. Vírus FSME – meningoencefalite do início do verão

Família Coronaviridae – inflamações do estômago-intestino

- . Gênero Coronavírus
 - . SARS associada ao vírus corona (SARS-CoV)– pneumonia atípica
 - . Vírus humano Corona 229E (HCoV 229E) – resfriado
 - . Vírus humano Corona OC43 (HCoV OC43) – resfriado
- 5 . Gênero Torovírus – gastroenterite
- Família Retroviridae = Vírus RNA de ramificação única (+) com etapa intermediária dsDNA:
 - . Sub-família Orthoretroviridae
 - . Gênero Deltaretrovírus
 - 10 . Vírus linfotrópicos humanos da célula T tipo I (HTLV-I) – Leucemia
 - . Vírus linfotrópicos humanos da célula T tipo II (HTLV-III) Leucemia
 - . Gênero Lentivírus
 - 15 . Vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) - AIDS
 - . Vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2) - AIDS
- Vírus-RNA de filamento simples (-) = ss (-) RNA**
 - . Família Arenaviridae
 - . Gênero Arenavírus
 - 20 . Vírus Lassa – febre de Lassa
 - . Vírus da coriomeningite linfocitária (LCMV) – coriomeningite
 - . Vírus tacaribe
 - . Vírus Junin – febre de junin (febre hemorrágica argentina)
 - . Vírus Machupo – febre Machupo (febre hemorrágica boliviana)
 - 25 . Família Bornaviridae
 - . Gênero Bornavírus
 - . Vírus da doença de Borna – no cavalo, talvez também transmissível ao ser humano – distúrbios afetivos
 - . Família Bunyaviridae – agentes de arboviroses
 - 30 . Gênero Orthobunyavírus
 - . Vírus bunyamwera (grupo de soro)
 - . Vírus da encefalite da Califórnia (grupo de soro) – encefalite
 - . Gênero Phlebovírus

- . Vírus da febre do vale de Rift – 3 subtipos, febre do vale de Rift
 - . Vírus de mosquitos de areia – febre de mosquitos de areia
 - . Gênero Nairovírus
 - . Vírus da febre de Krim-Kongo (grupo de soro):
 - 5 . Subtipo de vírus da febre maculosa – febre maculosa
 - . Subtipo da vírus Hazara
 - . Subtipo do vírus Khasan
 - . Gênero Hantavírus
 - . Vírus Hantaan (4 subtipos) - febre hemorrágica – nefrite
 - 10 . Vírus Seoul (grupo de soro) - febre hemorrágica
 - . Vírus Prospect Hill (2 subtipos) - febre hemorrágica
 - . Vírus Puumula (grupo de soro) – febre hemorrágica, penumonia, nefrite
 - . Vírus Dobrava-Belgrad – febre hemorrágica
 - . Vírus Tula - febre hemorrágica
 - 15 . Vírus Sin-nombre (grupo de soro) - febre hemorrágica com graves edemas pulmonares
 - . Familia Filoviridae
 - . Gênero de vírus Marburg
 - . Vírus Marburg do Lago Victoria (grupo de soro) – febre de
 20 Marburg (febre hemorrágica)
 - . Gênero vírus Ebola
 - . Vírus Ebola-Zaire (grupo de soro) (febre hemorrágica)
 - . Vírus Ebola-Sudão – Ebola (febre hemorrágica)
 - . Vírus Costa do Marfim – Ebola (febre hemorrágica)
 - 25 . Familia Orthomyxoviridae
 - . Gênero: Influenzavírus A – Influenza (Gripe)
 - . Variante de vírus de influenza A(H1N1) – Influenza (Gripe)
 - . Variante de vírus de influenza A(H3N2) – Influenza (Gripe)
 - . Variante de vírus de influenza A (H5N1), (aviária), vírus de influenza aviária
 30 altamente patogênica (HPAIV) – gripe das aves, em animais, porém também pode ser transmitida par o ser humano, mas não de ser humano para ser humano.
 - . Gênero: vírus d ainfluenza B – Influenza (gripe)
 - . Vírus da influenza B/Linha Victoria – Influenza (Gripe)

- . Vírus da influenza B/Linha Yamagata – Influenza (Gripe)
- . Gênero: Vírus da influenza C – Influenza (Gripe)
- . Família Paramixoviridae
 - . Sub-família: Paramyxoviridae
 - 5 . Gênero: Avulavírus
 - . Vírus da parainfluenza (1, 3) – Parainfluenza
 - . Gênero: Morbilivírus
 - Vírus de sarampo – Sarampo
 - . Gênero: Rubulavírus
 - 10 . Vírus da parainfluenza (2, 4) – Parainfluenza
 - . Vírus da caxumba – Caxumba
 - . Sub-família pneumovirinae
 - . Gênero: Pneumovírus
 - . Vírus respiratórios sinciliais (RSV) – Infecção respiratória
 - 15 . Gênero: Metapneumovírus
 - . Metapneumovírus humano (HMPV) – Infecção respiratória
 - . Família Rhabdoviridae
 - . Gênero: Vesiculovírus
 - . Vírus da estomatite vesicular de Indiana (VSV) – Estomatite vesicular
 - 20 (Inflamação da mucosa bucal com formação de bolhas) em animais, também transmissíveis para o ser humano
 - . Gênero: Lyssavírus
 - . Rabiesvírus (RABV) (antigamente genótipo 1) = vírus da hidrofobia – Hidrofobia, em animais, também transmissíveis ao ser humano
 - 25 . Mokola-Vírus (MOKV) (antigamente genótipo 3) – hidrofobia, em animais, também transmissíveis ao ser humano
 - . Vírus de Duvenhage (DUVV) (antigamente genótipo 4) - hidrofobia, em animais, também transmissíveis ao ser humano
 - . Vírus Lyssa do morcego europeu 1+ 2 (EBLV 1, 2) (antigamente genótipos 5 e 6) -
 - 30 hidrofobia, em animais, também transmissíveis ao ser humano
 - . Vírus Lyssa do morcego australiano (ABLV) (antigamente genótipo 7) - hidrofobia, em animais, também transmissíveis ao ser humano

Nos vírus não encapsulados trata-se principalmente de:

Vírus-DNA de filamento duplo = dsDNA

. Adenoviridae

. Adenovírus humanos A-F (sub-tipos) – coriza, resfriado, diarreia

. Papoviridae

5 . Papovírus

. Vírus de papiloma humano

. diversos vírus de papiloma humano (HPV) – Verrugas

. Vírus de condiloma 6 (HPV 6) – Verrugas acuminadas

. Vírus de condiloma 11 (HPV 11) – Verrugas acuminadas

10 . Vírus de papiloma humanos, tipod e baixo risco (HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP610; tipos de alto risco (HPV 16, 18, 31 e 33, mas também 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 e 82) – carcinoma de colo = tumor / câncer de colo de útero

. Vírus do polioma

15 **Vírus-DNA de filamento simples = ssDNA**

. Parvoviridae

. Parvovirinae

. Dependovírus

. Vírus adenoassociados 2 (AAV 2)

20 . Vírus adenoassociados 3 (AAV 3)

. Vírus adenoassociados 5 (AAV 5)

. Eritrovírus

. Parvovírus B19 – eritema infeccioso (quinta doença)

Vírus-RNA de filamento duplo = dsRNA

25 . Reovírus

. Rotavírus – gastroenterite = diarreia

. Orbivírus

. Vírus do mosquito do Colorado – febre do mosquito do Colorado

. Vírus da doença hemorrágica epizoótica (EHDV) – Hemorragia

30 enzoótica dos veados

. Picornaviridae

. Rinovírus

. Rinovírus humanos (HRV), 1A, 1B-100 – Coriza, resfriados

- . Aftovírus

- . Vírus da febre aftosa – Febre aftosa em animais, também em forma branda transmissível ao ser humano.

- . Enterovírus

5

- . Poliovírus (1-3) – Paralisia infantil
 - . Vírus Coxsackie-A 1-22, 24 (CVA 1-22, 24) - Resfriados, meningite viral, miocardite

- . Vírus Coxsackie-A 1-6 (CVA 1-6) - Resfriados, meningite viral, miocardite

10

- . Vírus Echo - Resfriados, gastroenterite = diarreias, meningoencefalite

- . Enterovírus humanos – Resfriados, gastroenterite = diarreias

- . Vírus-SVD (doença vesicular suína)

- . Cardiovírus

15

- . Vírus da encefalomiocardite (EMCV) – Encefalomiocardite

- . Vírus Mengo – Encefalomiocardite

- . Vírus Theiler da encefalomielite murina (TMEV) – Encefalomielite

- . Vírus Vilyuisk das encefalomielites humanas (VHEV) –

Encefalomielite

20

- . Hepatovírus

- . Vírus da hepatite A (HAV)– Hepatite A

- . Hepeviridae

- . Hepevírus

- . Vírus da hepatite E (HEV) – Hepatite E

25

- . Calliciviridae

- . Calicivírus

- . SRSV = viroses pequenas de estrutura arredondada

- . Vírus Norwalk – Gastroenterite = diarreia

- . Norovírus – Gastroenterite = diarreia

30

- . Sapovírus – Gastroenterite = diarreia

- . Vesivírus

- . Labovírus

- . Astroviridae

. Astrovírus

. Vírus astro humano – gastroenterite = diarreia

Em uma forma de concretização preferida, o agente de acordo com a invenção, pode compreender um agente adicional selecionado a partir do grupo que abrange abacavir, aciclovir, adefnafir, amantadina, amprenavir, atazanir, 5 codofovir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, emtricitabina, efavirenz, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, foscarnet, fomivirsen, fosamprenavir, ganciclovir, gardasil, idoxuridina, imiquimod, indinavir, interferon, lamivudina, lopinavir, nevirapina, nelfinavir, oseltamivir, penciclovir, peramivir, ribavirin, rimatadina, 10 ritonavir, saquinavir, stavudina, tenofovir, tipranavir, trifuridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir e/ou zidovudina.

A invenção se refere também a um kit que consiste de embalagens separadas

- 15 a) Uma quantidade ativa do composto de acordo com a invenção e/ou seus derivados, solvatos e/ou estereoisômeros que podem ser farmacologicamente utilizados, bem como suas misturas com outros agentes ou agentes adicionais em todas as proporções e
- b) uma quantidade eficaz de um medicamento adicional. O conjunto abrange 20 recipientes apropriados como caixas, frascos individuais, bolsas ou ampolas. O conjunto pode, por exemplo, compreender ampolas individuais que contêm uma respectiva quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção e/ou seus derivados, solvatos e/ou estereoisômeros farmacologicamente utilizáveis, inclusive suas misturas em todas as proporções, bem como uma quantidade eficaz de uma 25 substância ativa de um medicamento adicional em forma solúvel ou liofilizada. Além disso, o conjunto pode conter uma informação, por exemplo, em forma de bula para combinar o conteúdo do Kit. No entanto, estas informações também podem compreender uma apresentação de um esquema de terapia ou similar.

Na descrição acima das composições farmacêuticas, que contém um composto 30 preferencial, foram usadas as expressões equivalentes à “administração”, “administração de” e “uma administração” com referência a estas composições farmacêuticas. Neste contexto estas expressões significam que são colocados à disposição quaisquer meios de administração dos aqui descritos a um paciente que

necessita de tratamento com uma composição farmacêutica de acordo com a invenção, em que a substância ativa refere-se a uma composição preferencial ou uma pró-droga, um derivado ou um metabólico da mesma, que a respectiva é adequada nestes pacientes para o tratamento de uma doença transmitida por infecção de vírus ou associada à mesma, um distúrbio doentio ou uma doença deste tipo. Portanto, a presente invenção estende-se até outra composição qualquer que, ao administrar a um paciente seja adequada para colocar direta ou indiretamente à disposição um composto preferencial. Tais compostos são conhecidos como pró-drogas e existem muitos métodos de procedimento estabelecidos para a fabricação de tais formas de prodrogas dos compostos preferidos.

As propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas no agente de combinação, que podem ser favoravelmente influenciadas são, por exemplo, o modo pelo qual estas substâncias ativas podem ser transportadas através das membranas das células, o que, por sua vez, pode influenciar direta e positivamente a absorção, a distribuição, a transformação biológica e a excreção das substâncias ativas. Apesar do meio de administração da composição farmacêutica ser importante e poder influenciar decisivamente diversos aspectos anatômicos, fisiológicos e patológicos da disponibilidade biológica, a solubilidade das substâncias ativa, usualmente, depende do tipo de sua respectiva forma que for utilizada. A partir do nível da ciência, o especialista conhece possibilidades para preparar formas de própolis, colostro ou TMAZ que possibilitem uma boa disponibilidade. Além disso, o especialista reconhece que, por exemplo, uma solução aquosa ou uma suspensão aquosa ou emulsão da substância ativa providencia uma absorção mais rápida da substância ativa no corpo de um paciente tratado, enquanto que as soluções e suspensões lipídicas bem como as formas de dosagem sólidas levam a uma absorção menos rápida da substância ativa, as quais, mesmo assim, podem também ser preferidas. A assimilação do agente de combinação apresenta, por razões de segurança, comodidade e economia, o meio de administração de maior preferência, a absorção de uma forma de dosagem oral deste tipo pode, no entanto, ser perturbada por propriedades físicas, como a polaridade, através de vômito provocado por irritação da mucosa do estômago e intestino, por decomposição de enzimas digestivas e baixo pH, absorção não

uniforme ou propulsão na presença de alimentos ou outros medicamentos bem como metabolismo por enzimas da mucosa, da flora intestinal ou do fígado. A formulação das substâncias ativas como formas farmacêuticas inócuas diferenciadas (misturas de substâncias ativas em cápsulas) podem ser eficazes para superar ou reduzir um ou mais dos problemas acima mencionados em conexão com a absorção das formas de administração oral.

O termo “carreador” abrange, no presente contexto, diluentes, excipientes, coadjuvantes, constituintes, promotores de dissolução, agentes de modificação de viscosidade, conservantes e outros agentes que são bem conhecidos ao especialista para conferir propriedades favoráveis da composição farmacêutica conclusiva. Assim, para ilustrar estes carreadores segue-se uma breve visão geral dos carreadores farmacêuticamente inócuos que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção e a seguir, uma descrição precisa dos diferentes tipos de componentes. Os carreadores típicos compreendem os seguintes, o que, no entanto, não deve representar qualquer limitação: composições de troca iônica, óxido de alumínio, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, por exemplo: albumina do soro humano, fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos saturados de plantas, óleos de palma hidrogenados, água, sais ou eletrólitos, por exemplo: sulfato de prolamina, hidrogeno fosfato de sódio, hidrogeno fosfato de potássio, cloreto de sódio e sais de zinco, sílica coloidal, trisilicato de magnésio, polivinilpirrolidona, substâncias a base de celulose, por exemplo: carboximetilcelulose de sódio, polietilenoglicol, poliácrlato, ceras, polímeros por bloco de polietileno-polioxipropileno bem como lanolina.

O suporte utilizado nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreende especialmente classes diferenciadas de aditivos que são selecionados essencialmente a partir dos grupos mencionados nos parágrafos a seguir.

São adicionados agentes acidificantes e alcalinizantes para obter um pH desejado ou pré-determinado; estes compreendem agentes acidificantes, por exemplo: ácido acético, ácido acético glacial, ácido málico e ácido propiônico. Podem ser utilizados ácidos mais fortes como ácido clorídrico, ácido nítrico e ácido sulfúrico, no entanto, são menos preferidos. Entre os agentes alcalinizantes estão,

por exemplo, o edetol, carbonato de cálcio, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio. Os agentes alcalinizantes que contêm grupos amino, como dietanolamina e trolamina, também podem ser utilizados. Os agentes antimicrobianos, entre estes, agentes contra bactérias, fungos e protozoários, são adicionados quando a composição farmacêutica é aplicada topicamente em superfícies da pele, que provavelmente estavam expostas a um ambiente danoso, ou sofreram escoriações ou cortes que torna a pele vulnerável para uma infecção por bactérias, fungos ou protozoários. Entre os agentes antimicrobianos estão os compostos como álcool benzílico, clorobutanol, álcool feniletílico, sorbato de potássio e ácido sórbico. Entre os agentes antifúngicos estão os compostos como o ácido benzóico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno e benzoato de sódio.

Caso a composição farmacêutica seja apresentada em forma de spray sob significativa pressão, são necessários agentes propulsores de spray. Entre estes agentes propulsores estão, por exemplo, clorofluorocarbonatos, tais como diclorodifluormetano, diclorotetrafluoretano e tricloromonofluormetano, nitrogênio, um hidrocarboneto volátil como butano, propano ou isobutano, ou então suas misturas.

Os conservantes antimicrobianos são adicionados às composições farmacêuticas de acordo com a invenção, para proteger as mesmas contra o desenvolvimento de microorganismos possivelmente danosos que geralmente migram na fase aquosa, no entanto, em alguns casos também podem se desenvolver na fase oleosa de uma composição. Por isso, são desejáveis conservantes que sejam solúveis, tanto nos meios aquosos bem como nos lipídeos. Entre os conservantes antimicrobianos estão, por exemplo, éster alquílico de ácido p-hidroxibenzóico, sais de propionato, fenoxietanol, metilparabeno de sódio, propilparabeno de sódio, dehidroacetato de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, derivados de hidantoína, compostos de amônio quaternário e polímeros catiônicos, imidazolidiniluréia, diazolidiniluréia e metilenediamina-tetracetato trisódico (EDTA).

As substâncias conservantes são utilizadas, de preferência, em quantidades de aproximadamente 0,01%, em peso, até aproximadamente 2,0% em peso, da composição total.

Os antioxidantes são adicionados para proteger todos os componentes da composição farmacêutica contra danos ou decomposição por meio de agentes de oxidação que estão presentes no ambiente no qual os mesmos são utilizados, por exemplo, anoxomero, ascorbil palmitado, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitoluol, ácido hipofosforoso, metabissulfito de potássio, éster propílico de ácido biliar, éster octílico de ácido biliar, éster dodecílico de ácido biliar, metabissulfito de sódio, dióxido de enxofre e tocoferóis.

As substâncias tampão são utilizadas para manter um valor de pH desejado de uma composição após o ajuste em relação aos efeitos de influências externas e oscilações de equilíbrio dos componentes das composições. A substância tampão pode ser selecionada entre as conhecidas pelo especialista na área da galênica, por exemplo, acetato de cálcio, metafosfato de potássio, dihidrogeno de fosfato de potássio e ácido tartárico.

Os agentes de gelificação servem para manter a concentração iônica da composição farmacêutica; os mesmos se ligam aos compostos e metais danosos e com isso os removem de modo eficaz. Entre os mesmos estão, por exemplo: edetato potássico, edetato dissódico e EDTA.

Substâncias dermatológicas ativas são acrescentadas às composições farmacêuticas de acordo com a invenção, no caso onde as mesmas são aplicadas topicamente; entre as quais, por exemplo: agentes de cicatrização de ferimentos como derivados de peptídeos, levedura, pantenol, hexilresorcinol, fenol, cloridrato de tetraciclina, Lamm e Kinetin; retinóide para o tratamento de câncer da pele, por exemplo, retinol, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina e arotinóide, agentes antibacterianos suaves para o tratamento de infecções cutâneas, por exemplo: resorcinol, ácido salicílico, peróxido de benzoíla, eritromicina-peróxido de benzopila, eritromicina e clindamicina; agentes antifúngicos para o tratamento da Tinea corporis, Tinea pedis, infecções por cândida e Tinea versicolor, por exemplo: griseofulvina, azóis como miconazol, econazol, itraconazol, fluconazol e cetozonazol, bem como alilamina como naftifina e terfenafina; meios antivirais para o tratamento de herpes simplex da pele, herpes zoster e varicela, por exemplo, aciclovir, famciclovir e valaciclovir, anti-histaminas para o tratamento de prurido, dermatite atópica e dermatite de contato, por exemplo: difenidramina, terfenadina, astemizol, loratadina, cetirizina, acrivastina e temelastina, anestésicos locais para

amenizar as dores, irritação e coceira, por exemplo: benzocaína, lidocaína, dibucaína e cloridrato de pramoxina, analgésicos locais para amenizar as dores e inflamações, por exemplo: éster metílico de ácido salicílico, cânfora, mentol e resorcinol, antissépticos locais para evitar infecções, por exemplo: cloreto de benzalcônio e iodo de povidona, bem como vitaminas e seus derivados como tocoferol, acetato de tocoferol, ácido retinóico e retinol.

Os agentes de dispersão e suspensão são utilizados como substâncias auxiliares na fabricação de formulações estáveis e entre as mesmas estão, por exemplo: poligeenan, povidona e dióxido de silício.

Os emolientes são, de preferência, substâncias solúveis em água não oleosas que suavizam e acalmam a pele, especialmente a pele que foi ressecada por danos excessivos da água. Tais substâncias são utilizadas nas composições de acordo com a invenção destinadas para uso tópico; entre estas estão, por exemplo, os óleos e ceras de hidrocarbonetos, ésteres de triglicerídeos, monoglicerídeos acetilados, éster metílico e outros ésteres alquílicos de C₁₀-C₂₀-ácidos graxos, C₁₀-C₂₀-ácidos graxos, C₁₀-C₂₀-alcoóis graxos, lanolina e derivados, éster de alcoóis polivalentes, como polietilenoglicol (200-600), éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, ésteres da cera, fosfolipídios e esteróis; emulsificantes para a fabricação de emulsões de óleo em água; excipientes, por ex.: laurocapramo e éter monoetílico de propileno glicol, agentes umectantes, por ex.: sorbitol, glicerina e ácido hialurônico, bases para pomadas, por ex.: vaselina, polietilenoglicol, lanolina e poloxâmero, promotores de penetração, dimetiliso-sórbico, éter monoetílico dietil-glicol, 1-dodecilazacicloheptano-2-ona e sulfóxido de dimetila (DMSO), conservantes, por ex.: cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, éster alquílico de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoína, cloreto de cetilpirídio, propilparabeno, compostos de amônio quaternário, como timerosal, agentes de seqüestro, entre os mesmos, ciclodextrina, solventes, por exemplo, acetona, álcool, hidrato de amileno, álcool butílico com óleo de germe de milho, óleo de semente de algodão, éster acético, glicerina, hexilenoglicol, álcool isopropílico, álcool isoesteárico, álcool metílico, cloreto de metileno, óleo mineral, óleo de amendoim, ácido fosforoso, polietilenoglicol, diacetato de propilenoglicol, óleo de sésamo bem como água purificada, estabilizantes, por exemplo, sacarato de cálcio e timol, agentes tenso-ativos, por exemplo, cloreto de lapírio, Laurteh-4, isto é, éter

α -dodecil- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiila) ou monodecílico de polietilenoglicol.

Os emulsificantes, entre estes os emulsificantes e agentes de espessamento e substâncias auxiliares de emulsão, são utilizadas para a fabricação de emulsões de óleo em água, quando estes formam a base das composições farmacêuticas de acordo com a invenção. Entre os emulsificantes estão, por exemplo, os emulsificantes não ionogênicos, como os C₁₀-C₂₀-álcoois graxos e os produtos de condensação de (C₆-C₁₂) alquilfenóis e etilenoxi de 2 até 20 mol, éster de monoetilenoglicol de ácido graxo e éster de ácido etilenoglicolmono- e di-C₁₀-C₂₀-graxo, monoglicerídio de ácido-C₁₀-C₂₀-graxo, dietilenoglicol, polietilenoglicóis com um peso molecular de 200-6000, polietilenoglicóis com um peso molecular de 200-3000 e especialmente, sorbitol, sorbitano, sorbitol de polietileno, sorbitano de polioxietileno, éster de cera hidrófilo, álcool cetoesterarílico, álcool oleílico, alcoóis lanolínicos, colesterol, mono- e diglicerídios, monoestearato de glicerila, ésteres mistos de ácido etilenoglicol- e polioxietilenoglicol-mono- e di-esteárico, bem como hidroxipropilcelulose. Os emulsificantes com grupos amina ativos também podem ser utilizados; entre estes, normalmente, estão emulsificantes aniônicos ativos como sabões de ácido graxo, por exemplo, sabões de potássio, sabões de sódio e sabões de trietanolamina dos C₁₀-C₂₀-ácidos graxos, sais de metal alcalino, sais de amônio ou de amônio substituídos de (C₁₀-C₃₀) sulfato de alquila, (C₁₀-C₃₀) sulfonato de alquila e (C₁₀-C₅₀) sulfonatos éter de alquiloxi. Entre outros emulsificantes apropriados estão o óleo de rícino e óleo de rícino hidrogenado e lecitina; bem como polímeros de ácido de 2-ácido propeno juntamente com polímeros de ácido acrílico, ambos reticulados com sacarose e/ou éteres pentaeritritol-álílicos e apresentam diferentes viscosidades, sendo estes através da designação de produtos caracterizados como carbômero 910, 934, 934P, 941 e 1342. Os emulsificantes catiônicos ativos com grupos amina ativos também podem ser utilizados, entre os quais os com base em compostos amônio, morfolônio e piridínio. De modo semelhante podem ser utilizados emulsificantes anfóteros com grupos amina ativos como cocobetaínas, óxido de laurildimetilamina e cocoilimidazolina. Entre os emulsificantes e agentes de espessamento que podem ser utilizados também estão o álcool cetílico e o estearato de sódio bem como substâncias auxiliares de emulsão como ácidos oleosos, ácido de estearina e ácido de estearila.

Entre os excipientes está, por exemplo, o laurocopramos e o éter monometílico de polietilenoglicol.

Caso a composição farmacêutica de acordo com a invenção, seja utilizada de maneira tópica, assim podem ser utilizados promotores de penetração, entre os
5 quais, por exemplo, isosorbato de dimetila, éter monoetílico de dietilglicol, 1-dodecilazociclo-heptano-2-ona e sulfóxido de dimetila (DMSO). Estas composições, normalmente, contêm também bases de pomadas, por exemplo, vaselina, polietilenoglicol, lanolina e poloxâmero, nos quais trata-se de polímeros por bloco de polioxietileno-polioxipropileno, que também servir de agente tenso-
10 ativo e emulsificante.

As substâncias conservantes são utilizadas para proteger as composições farmacêuticas de acordo com a invenção de decomposição pro microorganismos do ambiente e entre as quais estão, por exemplo, o cloreto de benzalcônio, o éster alquílico de ácido p-hidroxibenzóico, derivados de hidantoína, cloreto de cetilpirídio,
15 monotioglicerina, fenol, fenoxietanol, metilparabeno, imidadazolidinil uréia, dehidroacetato de sódio, propilparabeno, compostos de amônio quaternário, especialmente polímeros como cloreto de polixetônio, benzoato de potássio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, propionato de sódio bem como timerosal.

Os agentes de seqüestro são utilizados para melhorar a estabilidade da
20 composição farmacêutica; entre estes estão, por exemplo, a ciclodextrina, nas quais se trata de uma família de oligossacarídeos cíclicos naturais que podem formar complexos de inclusão com substâncias diferenciadas e apresentam dimensões aneliformes diferenciadas, no qual se designa os mesmos com 6, 7 e 8 glicoésteres por anel, normalmente como α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas, ou γ -
25 ciclodextrinas. Entre as ciclodextrinas apropriadas estão, por ex.: α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas, γ -ciclodextrinas, δ -ciclodextrinas bem como ciclodextreinas cationizadas.

Entre os solventes que podem ser utilizados na fabricação das composições de acordo com a invenção estão, por exemplo, acetona, álcool, hidrato de amileno,
30 álcool butílico, óleo de germe de milho, óleo de semente de algodão, acetato de etila, glicerina, hexileno-glicol, álcool isopropílico, álcool isoesteárico, álcool metílico, cloreto de metileno, óleo mineral, óleo de amendoim, ácido fosforoso, polietilenoglicol, éter polioxipropileno-15-estearílico, polipropilenoglicol, diacetato de

propilenoglicol, óleo de sésamo e água purificada.

Entre os estabilizantes que podem ser utilizados de modo apropriado estão, por exemplo, sacarato de cálcio e timol.

Os agentes espessantes são normalmente utilizados em formulações para aplicação tópica para conferir às mesmas a viscosidade desejada ou as propriedades desejadas de manuseio; entre estes estão, por exemplo, cera de éster de cetila, álcool miristílico, parafinas, parafina sintética, cera emulsificante, cera microcristalina, cera branqueada e cera amarela.

Freqüentemente são utilizados açúcares para conferir, às composições farmacêuticas de acordo com a invenção, diversas propriedades desejadas e para melhorar os resultados previstos; entre estes estão, por exemplo, os monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos como glicose, frutose, xilose, reose, ribose, pentose, arabinose, alose, talose, altrose, manose, galactose, lactose, sacarose, eritrose, gliceraldeído e suas combinações.

Os agentes tenso-ativos são utilizados para conferir estabilidade às composições farmacêuticas com múltiplos componentes de acordo com a invenção, para fortalecer as propriedades já existentes das composições e para conferir novas propriedades desejadas às composições. Os agentes tenso-ativos são utilizados como umectantes, agentes anti-espumantes, para reduzir a tensão superficial da água bem como emulsificantes, agentes de dispersão e promotores de penetração; entre estes estão, por exemplo, o cloreto de lapiríio, Laureth 4, isto é, α -dodecil ω -hidroxi-poli(oxi-1,2etandiila) ou éter monododecílico de polietilenoglicol. Laureth-9, isto é, uma mistura de éteres monododecílicos de polietilenoglicol com uma média de 9 grupos de óxido de etileno por molécula, monoetanolamina; nonoxinol-4,9 e 10, isto é, polietilenoglicolmono(p-nonilfenil)éter; nonoxinol-15, isto é, α -(p-nonilfenil)- ω -hidroxitriaconta(oxietileno), poloxaleno, isto é, polímero não iônico do tipo de polietilenopolipropilenoglicol, peso molecular = aproximadamente 3000 poloxâmeros que foram acima discutidos como bases de pomadas, polioxil(8)-, -(40)- e -(50)-estearato, isto é, poli(oxi-1,2-etandiila)-, α [(Z)-9-octadecenil- ω -hidroxi-[lacuna], polisorbato 20, isto é, poli(oxi)-1,2-etandiila)sorbitanmonodidecanoato, polisorbato 40, isto é, poli(oxi)1,2-etandiila)sorbitanmoinohexadecanoato, polisorbato 65, isto é, poli(oxi)-1,2-etandiila)sorbitanmonoheptadecanoato, polisorbato 80, isto é, poli(oxi)1,2-

etandiila)sorbitanmono-9-octadecenoato, polisorbato 85, isto é, poli(oxi)-1,2-etandiila)sorbitantri-9-octadecenoato, laurilsulfato de sódio; sorbitanmonolauril, sorbitanmonoleato, sorbitanmonopalmitato, sorbitanmonoestearato, sorbitanesquiolato, sorbitantrioleato e sorbitantriestearato.

5 A fabricação das composições farmacêuticas de acordo com a invenção é efetuada de uma maneira extremamente simples, conforme é de conhecimento de um especialista de nível médio. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são soluções aquosas simples ou soluções em outros solventes, assim os diversos componentes da composição total são misturados em uma seqüência
10 prática qualquer que é, principalmente, determinada por razões de comodidade. Os respectivos componentes, que apresentam uma baixa solubilidade em água, no entanto uma solubilidade suficiente no mesmo agente auxiliar de dissolução em água, todos se dissolvem com água neste agente auxiliar de dissolução, por meio do qual a proporção de água do suporte é misturada com a solução auxiliar. Para
15 auxiliar neste processo de dispersão ou processo de solução pode ser utilizado um agente tenso-ativo.

Caso as composições farmacêuticas de acordo com a invenção estejam presentes em forma de emulsões, neste caso os componentes da composição farmacêutica são misturados de acordo com aos seguintes procedimentos gerais.

20 A fase fechada de água é primeiramente é aquecida a uma temperatura na faixa de aproximadamente 60°C até aproximadamente 95°C, de preferência, aproximadamente 70°C até aproximadamente 90°C, no qual a seleção da temperatura utilizada depende das propriedades físicas e químicas dos componentes que formam a emulsão de óleo em água. Logo que a fase fechada da
25 água atinge a temperatura selecionada, os componentes da composição final que são adicionados neste estágio, sob intensa agitação são misturados com a água e ali dispersos. Como etapa seguinte a temperatura da água é levada aproximadamente ao nível inicial, por meio do qual os componentes da composição que formam a próxima etapa são adicionados à mistura da composição sob
30 agitação apropriada e a mistura prossegue por aproximadamente por 5 até 60 minutos, de preferência por aproximadamente 10 até aproximadamente 30 minutos, dependendo dos componentes das primeiras duas etapas. Depois disso a mistura da composição é resfriada, passiva ou ativamente, a aproximadamente 20°C até

aproximadamente 55°C, de modo que nas etapas subseqüentes podem ser adicionados outros componentes, por meio do qual é acrescentada uma quantidade de água de modo que a concentração originalmente determinada seja alcançada na composição total.

5 De acordo com a invenção, as composições farmacêuticas podem ser apresentadas na forma de um preparado injetável estéril, por exemplo, uma suspensão aquosa ou oleosa para injeção. É possível formular esta suspensão com técnicas especializadas conhecidas com agentes de dispersão apropriados, umectantes e de suspensão. No preparado injetável estéril pode tratar-se de uma
10 solução ou suspensão estéril para injeção em um diluente ou solvente parenteral inócuo não tóxico, por exemplo, na forma de uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os constituintes e diluentes inócuos que podem ser utilizados, estão água, solução de Ringer, bem como solução salina isotônica. Além disso, normalmente são utilizados óleos estéreis estabilizados como agentes de solução ou suspensão.
15 Todo óleo brando estabilizado, entre estes, mono- ou diglicerídeos sintéticos, também podem ser utilizado para esta finalidade. Os ácidos graxos bem como os ácidos oleosos e seus derivados de glicerídeos são apropriados para a fabricação de injetáveis, bem como óleos farmacêuticos naturais inócuos, como o óleo de oliva ou óleo de rícino, especialmente na forma de seus polietoxilados. Estas soluções
20 ou suspensões oleosas também podem conter, como agentes de diluição ou de dispersão, um álcool de cadeia longa como RH, HCIX ou um álcool similar.

Os compostos farmacêuticos de acordo com a invenção, podem ser administrados por via oral em qualquer forma de dosagem oral inócua, entre as
25 quais cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas, o que, no entanto, não deve representar uma limitação. No caso dos comprimidos orais utilizam-se freqüentemente como suporte a lactose e o amido de milho. Normalmente, também são adicionados agentes deslizantes como o estearato de magnésio. Na administração oral em forma de cápsulas, a lactose e o amido de milho seco são vantajosos agentes de expansão. Caso sejam utilizadas soluções aquosas orais, a
30 substância ativa é agregada com emulsificantes e agentes de suspensão. Caso seja desejado, podem ser adicionados também determinados adoçantes, aromatizantes ou corantes. Os compostos farmacêuticos de acordo com a invenção, no entanto, podem ser administrados também em forma de supositórios.

Assim, tais supositórios podem ser fabricados de modo que o agente seja misturado com um excipiente apropriado não irritante que à temperatura ambiente seja sólido macio e na temperatura retal, no entanto, seja líquido e, conseqüentemente, dissolve-se no reto e com isso libera o medicamento. Entre estas substâncias estão manteiga de cacau, cera de abelha bem como polietilenoglicóis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser administradas também de modo tópico, especialmente, quando superfícies ou órgãos estão facilmente acessíveis para uma aplicação tópica e representam a meta do tratamento, entre estes as doenças oftálmicas, as doenças dermatológicas ou doenças do baixo trato intestinal. Para estas superfícies e órgãos podem ser facilmente fabricadas formulações tópicas apropriadas.

A utilização tópica para o baixo trato intestinal pode ser efetuada em formulação de supositórios conforme descrito acima ou em forma de formulações apropriadas de lavagens de intestino. Além disso, também podem ser utilizados emplastos tópicos eficazes.

Para a utilização tópica, composições farmacêuticas podem ser formuladas como pomada adequada, que contém o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais carreadores. Nos carreadores para a administração tópica dos compostos de acordo com a invenção, incluem-se, por exemplo, óleo mineral, óleo de parafina, vaselina branca, propilenoglicol, composto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsificada e água o que, no entanto, não deve representar uma limitação. No entanto, as composições farmacêuticas podem ser formuladas também como loção ou creme adequado que contém os componentes eficazes suspensos ou dissolvidos em um ou mais carreadores farmacêuticamente inócuos. Entre os carreadores apropriados estão o óleo mineral, monoestearato de sorbitol, polissorbato, cera de éster de etila, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água, o que, no entanto, não deve representar uma limitação.

Entre as composições farmacêuticas, nas quais está englobada a presente composição, incluem-se também aquelas, nas quais a quantidade terapêuticamente eficaz de uma substância ativa (TMAZ, própolis, colostro), que é necessária para o tratamento ou prevenção de uma infecção por vírus intermediada ou associada com as doenças, distúrbios patológicos ou problemas aqui descritos são disponibilizadas

em uma forma de dosagem apropriada para a administração sistêmica. Uma composição farmacêutica desta natureza contém a substância ativa em uma forma líquida adequada para absorção por : (1) injeção ou infusão, seja intra-arterial, intra ou transdérmica, subcutânea, intramuscular, intra-espinhal, intratecal ou intravenosa, na qual a substância ativa (a) está presente como substância em solução, (b) na fase aberta de uma emulsão ou na fase aberta de uma emulsão com fase reversa, na qual a fase reverte na injeção ou infusão, na qual tais emulsões contêm emulsificantes apropriados, ou (c) está presente em uma suspensão como material sólido em forma coloidal suspensa ou em forma de partículas muito finas, na qual esta suspensão contém agentes de suspensão adequados, (2) injeção ou infusão em tecidos ou cavidades corporais como depósito, em que a composição armazena a substância ativa e a seguir, para a distribuição sistêmica, libera na forma de uma liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada, (3) instilação, inalação ou insuflação da composição farmacêutica em uma forma sólida apropriada em tecidos ou cavidades corporais, sendo que pelo menos uma das substâncias ativas do agente de combinação (a) está presente em um implante fixo da composição, que determina a liberação da substância ativa em forma de liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada, (b) presente em uma composição em forma de partículas que é inalada para o interior do pulmão ou (c) está presente em uma composição em forma de partículas que é insuflada em tecidos ou cavidades corporais apropriadas, onde a composição eventualmente está disponível para a liberação da substância ativa em forma de uma liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada ou (4) ingestão da composição farmacêutica em uma forma sólida ou líquida apropriada para distribuição peroral da substância ativa, sendo que a substância ativa está contida em uma forma de dosagem sólida ou (b) está contida em uma forma de dosagem líquida.

Entre as formas de dosagem individuais das composições farmacêuticas acima descritas incluem-se (1) supositórios como um tipo especial de um implante, que abrangem bases, que são sólidas à temperatura ambiente, porém fundem à temperatura do corpo e dessa maneira, liberam lentamente a substância ativa que elas abrangem, para o tecido corporal circundante onde a substância ativa é absorvida e ocorre um transporte, de modo que ela é administrada sistemicamente,

(2) formas de dosagem perorais sólidas do grupo (a) de comprimidos orais, cápsulas, drágeas gelatinosas, pastilhas, e formas com várias partes com liberação retardada, (b) comprimidos e cápsulas resistentes ao suco gástrico que impedem a liberação e absorção no estômago e dessa maneira possibilitam a liberação além do estômago do paciente tratado, (c) comprimidos orais, cápsulas e formas finamente divididas para uma liberação prolongada controlada sistêmica da substância ativa durante um período de tempo de até 24 horas, (d) comprimidos de desintegração rápida, (e) soluções encapsuladas, (f) pastas orais, (g) um granulado que pode ser introduzido na alimentação do paciente tratado, bem como (h) formas de dosagem perorais líquidas do grupo das soluções, emulsões, emulsões com fase reversa, elixires, extratos, tinturas e concentrados.

Entre as composições farmacêuticas, que abrangem o presente composto, incluem-se também aquelas, nas quais a quantidade terapeuticamente eficaz de uma substância ativa com um agente de combinação de acordo com a invenção, que é necessária para o tratamento ou prevenção de doenças, distúrbios patológicos ou problemas induzidos por vírus tal como descrito aqui ou associados com os mesmos, estão à disposição em uma forma de dosagem apropriada para a administração local em um paciente tratado, sendo que uma composição farmacêutica desta natureza contém a substância ativa em uma forma líquida adequada, para liberar a substância ativa através de (1) injeção ou infusão local, seja intra-arterial, intra-articular, intracondrial, intracostal, intra-cística, intra- ou transdérmica, intra-fascicular, intra-ligamentosa, intra-medular, intramuscular, intranasal, intraneural, intraocular, isto é, administração oftálmica, intraóssea, intrapélvica, intrapericardial, intra-espinhal, intra-esternal, intrasinovial, intratarsal ou intratecal, entre estas também componentes, que determinam uma liberação retardada, liberação controlada ou prolongada da substância ativa neste local, sendo que a substância ativa (a) está presente como substância dissolvida em solução, (b) está presente na fase aberta de uma emulsão ou na fase aberta de uma emulsão com fase reversa, na qual a fase reverte-se na injeção ou infusão, sendo que tais emulsões contêm emulsificantes apropriados, ou (c) está presente em uma suspensão como material sólido suspenso em forma coloidal ou em forma de partículas muito finas, sendo que esta suspensão contém agentes de suspensão apropriados, (2) estão contidas em uma injeção ou infusão como depósito para a

liberação da substância ativa no local, em que a composição armazena a substância ativa e a seguir libera a substância ativa no local em forma de liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada, onde a composição também contém componentes, que asseguram que a substância ativa atue localmente em primeira linha e que cause contaminação pouco sistêmica ou onde a composição farmacêutica contém a substância ativa em uma forma sólida adequada para a distribuição do inibidor pelo seguinte meio: (3) instilação, inalação ou insuflação neste local, onde a substância ativa está contida em: (a) em um implante sólido da composição que será implantado neste local, onde a composição libera eventualmente a substância ativa em uma forma de liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada no local, (b) em uma composição em forma de partículas que é inalada em um local, entre eles também o pulmão, ou (c) em uma composição em forma de partículas, que é insuflada em um local, onde a composição contém componentes, que asseguram que a substância ativa atue localmente em primeira linha e seja submetida a uma contaminação sistêmica insignificante, bem como eventualmente libera a substância ativa em forma de uma liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada. Para a utilização oftálmica, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensão micronizada em uma solução de cloreto de sódio estéril isotônica com pH ajustado ou, de preferência, como soluções em uma solução de cloreto de sódio estéril isotônica com pH ajustado, com ou sem conservantes, tal como cloreto de benzilalcônio. Para a utilização oftálmica as composições farmacêuticas podem ser formuladas também em uma pomada, tal como vaselina.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção, também podem ser administradas com um spray nasal ou por meio de inalação com utilização de um nebulizador, inalador de pó seco ou inalador dosador. Tais composições são fabricadas de acordo com técnicas bem conhecidas na galênica e podem ser fabricadas em forma de soluções em solução de cloreto de sódio com álcool benzílico ou outros conservantes apropriados, promotores de reabsorção para melhorar a disponibilidade biológica, hidrocarbonetos fluorados e/ou outros solubilizantes ou agentes de dispersão usuais.

Com já mencionado, as combinações de acordo com a invenção, podem ser administradas sistemicamente a um paciente a ser tratado em forma de uma

composição farmacêutica em uma forma líquida adequada por meio de injeção ou infusão. No corpo do paciente encontram-se diversos locais e sistemas de órgãos, que permitem à composição farmacêutica corretamente formulada, tão logo seja injetada ou infundida, penetrar em todo o corpo e todos os sistemas de órgãos do paciente tratado. No caso de uma injeção trata-se de uma dose única da composição farmacêutica, que normalmente é comprimida por meio de uma injeção para dentro do referido tecido. Os tipos mais freqüentes de injeção são intramuscular, intravenosa e subcutânea. Em oposição a isso, no caso da infusão trata-se de uma introdução lenta da composição farmacêutica para dentro do referido tecido. O tipo mais freqüente de infusão é a infusão intravenosa. Entre os demais tipos de injeção ou infusão incluem-se as intra-arteriais, intra- ou transdérmicos (entre estas também a subcutânea) ou intra-espinhal, especialmente a injeção ou infusão intra-tecal. Nestas composições farmacêuticas líquidas a substância ativa pode estar presente como substância dissolvida em solução. Isso representa o tipo mais freqüente e mais intensamente preferido de uma composição dessa natureza, no entanto, é necessária uma substância ativa em uma forma salina, que apresenta uma solubilidade razoavelmente boa em água. Sem termo de comparação, o solvente mais intensamente preferido para tais composições é a água (ou solução de cloreto de sódio). Ocasionalmente podem ser utilizadas soluções supersaturadas que, no entanto, são problemáticas em relação à sua estabilidade e por isso, não são práticas para o uso rotineiro.

Caso não seja possível obter um composto preferido em uma forma, que apresente a solubilidade exigida em água, tal como algumas vezes é o caso, o especialista de nível médio, com sua capacidade, pode preparar uma emulsão, no caso da qual se trata de uma dispersão de pequenas gotas de um líquido, da fase aberta ou interna, em um segundo líquido, da fase fechada ou externa, com a qual esta não é miscível. Os dois líquidos são mantidos em estado emulsificado através de emulsificantes farmacêuticamente inócuos. Caso a substância ativa é um óleo insolúvel em água, ela pode ser administrada, por conseguinte, em uma emulsão, na qual esta forma uma fase aberta. Caso a substância ativa seja insolúvel na água, no entanto, é solúvel em um solvente não miscível com água, pode ser utilizada também uma emulsão. Embora a substância ativa (substância ativa quer dizer no sentido da invenção TMAZ, colostro e própolis ou TMAZ e colostro ou

TMAZ e própolis respectivamente nas mais diferentes proporções de % em peso, que podem variar de 0% em peso, até 100% em peso) seria utilizada mais freqüentemente como fase aberta ou interna de uma assim designada emulsão de óleo em água, também poderia ser utilizada como fase aberta ou interna de uma emulsão com fase reversa que, geralmente é designada como uma emulsão de água em óleo. Neste caso, a substância ativa é hidrossolúvel e poderia ser administrada como solução aquosa simples. Tais emulsões com fase reversa, no entanto, invertem no caso da injeção ou infusão para um meio aquoso, como o sangue e oferecem a vantagem de uma dispersão mais rápida e eficaz da substância ativa neste meio aquoso em comparação à utilização de uma solução aquosa. As emulsões com fase reversa são preparadas com emulsificadores farmacologicamente inócuos apropriados tecnicamente conhecidos.

Se a substância ativa é limitadamente hidrossolúvel, então ela também pode ser administrada como material sólido suspenso em forma coloidal ou finamente dividida em uma suspensão, que é preparada com a utilização de agentes de suspensão farmacologicamente inócuos apropriados. Os materiais sólidos suspensos contendo a substância ativa podem ser formulados também como composições com liberação retardada, liberação prolongada ou liberação controlada.

Embora a administração sistêmica seja efetuada mais freqüentemente por meio de injeção ou infusão de um líquido, existem muitas situações, nas quais é vantajoso ou mesmo necessário liberar a substância ativa como material sólido. A administração sistêmica de materiais sólidos é efetuada por meio de instilação, inalação ou insuflação de uma composição farmacêutica em forma sólida apropriada, que contém a substância ativa. Na instilação da substância ativa pode ser colocado um implante sólido da composição em tecidos ou cavidades corporais apropriados. O implante pode conter uma matriz de substâncias biologicamente compatíveis ou biologicamente degradáveis, na qual estão dispersas partículas de uma substância ativa sólida ou na qual possivelmente, estão incluídas gotículas ou células isoladas de uma substância ativa líquida. A matriz deve ser degradada o mais possível pelo corpo e ser integralmente reabsorvida. A composição da matriz também é preferencialmente selecionada de modo tal, que a substância ativa é liberada durante períodos de tempo mais prolongados, até mesmo durante vários

meses, na forma de uma liberação controlada, liberação prolongada ou liberação retardada.

O termo “implante” refere-se geralmente a uma composição farmacêutica sólida que contém uma substância ativa, enquanto o termo “depósito”, significa
5 usualmente uma composição farmacêutica líquida que contém uma substância ativa, que é depositada em um tecido corporal desejado apropriado ou em uma cavidade corporal desejada apropriada e dessa maneira, forma um reservatório ou um estoque, que migra lentamente para os tecidos e órgãos circundantes e finalmente é sistemicamente distribuído. No entanto, no mundo científico, estas
10 diferenciações não são sempre rigorosamente manejadas e por isso, está previsto que o âmbito da presente invenção se estenda também a implantes líquidos e depósitos sólidos bem como, também, às formas mistas em cada caso sólidas e líquidas. Os supositórios podem ser considerados como um tipo de implante, visto que eles contêm bases, que são sólidas à temperatura ambiente, no entanto,
15 fundem à temperatura do corpo de um paciente e dessa maneira, liberam lentamente a substância ativa, com a qual são dotados, onde a substância ativa é reabsorvida e transportada e dessa maneira, é sistemicamente administrado.

A administração sistêmica também pode ser efetuada por meio de inalação ou insuflação de um pó, isto é, uma composição em forma de partículas contendo
20 substância ativa. Por exemplo, a substância ativa em forma de pó pode ser inalada com equipamentos usuais para formar um spray de formulações em forma de partículas no pulmão. A substância ativa, como formulações em forma de partículas, também pode ser administrada por meio de insuflação, isto é, por meio de pulverização simples ou com equipamentos usuais para formar um spray de
25 formulações em forma de partículas a serem insufladas ou de outro modo dispersas em tecidos ou cavidades corporais. Estas composições em forma de partículas podem ser formuladas também, de acordo com princípios bem conhecidos e com materiais conhecidos de modo tal, que se obtenha uma substância ativa com liberação prolongada, liberação retardada ou liberação controlada.

30 Entre as demais possibilidades de administração sistêmica, nas quais as substâncias ativas de acordo com a invenção, podem ser utilizadas em forma líquida ou sólida, incluem-se o processo de administração transdérmica, intranasal e oftálmico. Especialmente, os emplastos transdérmicos podem ser fabricados de

acordo com técnicas conhecidas de liberação de medicamentos e ser aplicados sobre a pele dos pacientes a ser tratados, depois do que a substância ativa, com base em suas propriedades de solubilidade formuladas, migra através da epiderme e para as camadas da derme da pele do paciente onde é absorvida como parte da
5 circulação geral do paciente e finalmente leva a uma distribuição sistêmica da substância ativa através de um período de tempo prolongado, desejado. Nestes incluem-se também implantes, que são colocados sob a camada da epiderme da pele, isto é, entre a epiderme e a derme da pele do paciente tratado. Um implante desta natureza é formulado de acordo com princípios e materiais bem conhecidos,
10 que são freqüentemente utilizados nesta técnica de liberação e pode ser fabricado de modo e maneira tal, que a substância ativa seja liberada na circulação sistêmica do paciente pelo princípio de liberação controlada, liberação prolongada ou liberação retardada. Este tipo de implantes subepidérmicos (subcuticulares) podem ser utilizados tão facilmente quanto emplastos transdérmicos e oferecem a mesma
15 liberação eficaz, no entanto, sem estar expostos à degradação, dano ou remoção eventual, em decorrência do fato, de que o emplastro está exposto na camada mais externa da pele do paciente.

No presente contexto, as expressões “administração conjunta”, “administrado em conjunto” e “em combinação com”, caso as mesmas façam referência às
20 composições do agente de combinação e a um ou vários outros terapêuticos, significam e referem-se e abrangem o seguinte:

- (a) administração simultânea de uma combinação desta natureza de um ou mais composto(s) e um terapêutico ou vários terapêuticos em um paciente que necessita de tratamento, quando estes componentes estão formulados em
25 conjunto como uma forma de dosagem única, que libera estes componentes, essencialmente, de modo simultâneo a este paciente,
- (b) administração essencialmente simultânea de uma combinação desta natureza de um ou mais composto(s) e um terapêutico ou vários terapêuticos, a um paciente que necessita de tratamento, quando estes componentes são
30 formulados em separado como formas de dosagem separadas, que são ingeridos pelo paciente, essencialmente, de modo simultâneo e os componentes são liberados essencialmente de modo simultâneo a este paciente,

(c) administração de uma combinação desta natureza de um ou mais composto(s) e um terapico ou vários terapicos a um paciente que necessita de tratamento sucessivamente, quando estes componentes são formulados em separado uns dos outros como formas de dosagem separadas, que são ingeridos pelo paciente em momentos subsequentes com um nítido intervalo de tempo entre cada ingestão e os componentes são liberados em momentos essencialmente diferenciados ao paciente, bem como

(d) administração de uma combinação desta natureza de um ou mais composto(s) e um terapico ou vários terapicos a um paciente que necessita de tratamento sucessivamente, quando estes componentes são formulados em conjunto como uma forma de dosagem única, que libera estes componentes de maneira controlada e os componentes são ingeridos, dessa maneira, simultaneamente, sucessivamente ou sobrepostos ao mesmo tempo ou em momentos diferenciados pelo paciente.

A seguir, a invenção deve ser detalhadamente explicada à vista de exemplos, sem que esteja limitada aos exemplos:

Exemplo:

Megamina é um produto mineral constituído da substância básica TMAZ, de zeólitas de minerais de rocha tribomecanicamente ativadas. Especificamente é utilizada uma zeólita denominada clinoptilolita. A designação TMAZ refere-se ao mineral zeólita tribomecanicamente ativada, concretamente clinoptilolita.

O produto natural ativo celular megamina é um novo antioxidante com uma capacidade muito mais elevada do que todos os outros antioxidantes conhecidos até então, isto é, os minerais zeólitas naturais tribomecanicamente ativadas e polarizadas que encontradas na megamina atuam estabilizando as membranas das células e como trocadores de íons com superfície ativada.

Além disso, a pesquisa apresentou ainda muitos outros mecanismos de efeito da substância básica TMAZ.

Zeólitas de minerais naturais são aluminossilicatos com estruturas em forma de tetraedro, contendo AlO_4 e SiO_4 . Já a clinoptilolita não tratada mostrou propriedades valiosas, entre elas, como substância contra diarreia. A clinoptilolita reduziu nitidamente a frequência de mortes e doenças provocadas por doenças intestinais em porcos, ratos e terneiros. Além disso, inúmeras comprovações

demonstraram, que as zeólitas desempenham um importante papel na regulação do sistema imunológico. As zeólitas são minerais de silicato microporosos naturais, que são incolores até brancas ou vermelho claro com possíveis descolorações, as quais decorrem por meio de impurezas e/ou outros minerais adicionais. Na
5 composição química as mesmas são silicatos Al-Na ou Al-Ca, que no aquecimento espumam e aparentemente se decompõem.

TMAZ atua como estimulador imunológico não específico similar a um super antígeno. Os super antígenos são um tipo de estimuladores imunológicos e de proteínas causadoras de doenças de origem bacteriana ou viral com a capacidade
10 de ativar relativamente grandes partes (-20%) de população de célula T. A ativação condiciona a interação simultânea de SAG com domínios V β dos receptores da célula T.

A ativação tribomecânica dos materiais sólidos, especialmente de origem mineral, é a denominação do método de processamento que na ativação da
15 superfície dos grânulos e da estrutura em zeólitas é utilizada para a preparação da substância polarizada TMAZ (eventualmente abrangendo colostro e/ou própolis).

Durante o processamento os grânulos da matéria-prima são expostos a uma multiplicidade de choques e atritos entre si em intervalos de tempo muito curtos (0,0001 – 0,001 seg.); com isso, resulta uma modificação significativa de sua
20 geometria ou forma. Por meio do movimento relativo de um grânulo sobre a superfície de um outro grânulo, a estrutura da rede cristalina na superfície é destruída ou eficientemente rompida, isso com o resultado, de que as propriedades físicas, químico-físicas e energéticas do material são modificadas. O potencial energético do material é elevado em alguns 100%.

25 Como uma manifestação concomitante deste modo de processamento, o material também é triturado e micronizado, formam-se muitos grânulos na área sub-micrométrica bem como também nanofases (grânulos com diâmetro abaixo de 400nm, preferencialmente abaixo de 100nm, especialmente 50nm).

30 Com frequência, as pessoas acometidas por HIV estão subnutridas e como tal tanto mais expostas aos riscos de estresse oxidativo. No caso dessas doenças o grau de defesa antioxidativo é reduzido e o nível de hidroperóxidos lipídicos é elevado (J.L. Mc Lembre, 1998). Está comprovado, que ROS leva à ativação de fatores transcriccionais NF-KAPPA, com o qual a replicação do genoma de vírus é

ativada, com o qual também é provocada a apoptose, especialmente em linfócitos T CD 4. Por esta razão, os antioxidantes apresentam um efeito terapêutico favorável na terapia de doenças virais, especialmente de HIV, mononucleose, herpes e doenças virais similares (E. Peter Hans, 1997).

5 A combinação de acordo com a invenção, exhibe uma série de efeitos positivos sobre o sistema de proteção óxido-redutivo. Dessa maneira, como antioxidantes, eles exercem um efeito protetor sobre as células B das ilhotas de Langerhans e mostram uma influência favorável sobre a regulação do nível de açúcar no sangue.

10 Através da ativação tribomecânica da clinoptilolita, suas capacidades são multiplamente elevadas.

O estudo pré-clínico já concluído da substância básica zeólita (clinoptilolita) tribomecamente ativada (TMAZ), aluminossilicatos, inclusive os testes toxicológicos e farmacocinéticos não revelou qualquer efeito tóxico desta substância. Não foram
15 encontradas quaisquer doses letais.

O agente de combinação de acordo com a invenção, comprovou-se como produto excepcionalmente efetivo. Apresenta, entre outras, as seguintes características:

- 1) efeito antioxidante
- 20 2) estimulante imunoestimulante
- 3) efeito antiviral
- 4) efeito antibacteriano
- 5) efeito anti-tumores

Na acepção da invenção, especialmente, a hepatite B, C e HIV são
25 causadas por estresse oxidativo. No caso dessas doenças, o tratamento com o agente de combinação é uma boa terapia ou terapia adicional. O agente de combinação estimula três enzimas. A superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) são duas enzimas responsáveis pela adsorção de radicais livres. A glutathione reductase (GR) pode eliminar muitos danos em nosso SND.

30 O objetivo de um estudo de grupo paralelo, prospectivo, aberto, controlado era o de examinar a influência de um tratamento na forma de uma suplementação com TMAZ abrangendo colostro e própolis sobre o sistema imunológico celular de pacientes com síndrome de imunodeficiência. No total, 61 pacientes obtiveram

diariamente, durante um período de tempo de 6 – 8 semanas, 4 x 4 g de agente de combinação pulverizado tribomecanicamente ativado com a composição de 70% em peso, de TMAZ, 15% em peso, de própolis e 15% em peso, de colostro, enquanto outros tratamentos medicinais prosseguiram sem modificações. No início e no final do estudo foi efetuada, em cada caso uma análise qualitativa de quadro sanguíneo bem como uma diferenciação de linfócitos.

A ingestão da composição de acordo com a invenção, levou a uma elevação significativa dos linfócitos CD4+, CD19+ e HLA-DR+. Não foram observados quaisquer efeitos colaterais. O aumento das moléculas mencionadas apresentou um efeito inibitório sobre vírus, que se propagam em um paciente.

Diversos mecanismos de modulação imunológica através de agentes de combinação administrados por via oral, tais como, por exemplo, efeitos do tipo de super antígenos, também foram obtidos, tais como os efeitos terapêuticos imunológicos derivados do mesmo em caso de doenças de câncer, de infecções e auto-ímmunes.

Pacientes e projetos de estudos

Pacientes adultos, ambulatoriais, acometidos de síndrome de imunodeficiência primária ou secundária, puderam participar deste estudo de observação, prospectivo, aberto e controlado em um projeto de grupos paralelos, para serem tratados por aproximadamente 6 semanas com um suplemento alimentar contendo zeólita abrangendo colostro e própolis. Nove médicos residentes da área metropolitana de Neubrandenburg participaram como médicos investigadores e recrutaram os participantes entre os pacientes tratados pelos mesmos devido à síndrome de imunodeficiência. O diagnóstico foi feito primariamente clinicamente (por exemplo: infecções periódicas, doenças auto-ímmunes) bem como, com base em diagnósticos patológicos da diferenciação de linfócitos. Todos os demais tratamentos medicinais – desde que de acordo com a opinião médica não eram necessários – estavam inalterados durante o prosseguimento de todo o estudo. Exames do quadro sanguíneo, bem como a diferenciação de linfócitos foram realizados no início do estudo, bem como após aproximadamente 6 semanas de tratamento no âmbito de exames laboratoriais de rotina. As consultas médicas ocorriam regularmente, aproximadamente, duas vezes por mês.

Laboratório

Todos os exames foram efetuados em conformidade com as atuais diretrizes da Câmara Médica Federal. As coletas de sangue (EDTA S-Monovette 2,7ml, Sarstedt) eram regularmente efetuadas entre 12 e 13 horas, para minimizar a difusão devido à rítmica circadiana. A avaliação do quadro sanguíneo foi totalmente automatizada com uma máquina automática da Empresa Sysmex Corporation. A diferenciação dos linfócitos foi efetuada em sangue total lisado por eritrócitos por meio de anticorpos monoclonais (reagentes imunofluorescentes multicolor, Beckman-Coulter), a quantificação foi efetuada com o auxílio de citometria de fluxo (FACScanTM, Becton-Dickinson) para: linfócitos-B maduros (CD19+), linfócitos-T maduros (CD3+), células auxiliares-T (CD3+/CD4+), células T supressoras/citotóxicas (CD3+/CD8+), linfócitos-T ativados (CD3+/HLA-DR+) e células exterminadoras naturais (células-NK; CD56+).

Tratamentos

Os agentes farmacêuticos utilizados foram colocados à disposição sem custo e deveriam ser ingeridos em dosagens de 4 x 4 ou 3 x 2 cápsulas diariamente. O processo de fabricação para o pedido de patente de TMAZ (aqui: compreendendo colostro e própolis) contém uma micronização e uma ativação eletrofísica da clinoptilolita por meio de trituração mecânica em um desintegrador por meio de lâminas de rotor de rotação em direções opostas, guarnecidas com cerâmicas e diamantes, com uma frequência de 40.000 U/min. A composição exata, bem como as propriedades físico-químicas de TMAZ, (abrangendo colostro e própolis) são apresentadas na tabela 1. As cápsulas contêm 300 mg de TMAZ e 87 mg de dolomita natural ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$), adicionalmente às proporções de própolis e colostro (TMAZ;própolis:colostro = 4,7:1:1).

Estatística

Devido ao caráter exploratório do estudo e devido aos testes múltiplos sem ajuste da falha 1, foi estabelecido o nível de significância $\alpha \leq 1\%$, todos os resultados devem ser avaliados de modo puramente descritivo. Além dos métodos padrão de estatística descritiva foram utilizados processos não paramétricos como o teste Chi^2 para dados binomiais, bem como teste de Wilcoxon e de Mann-Whitney-U para dados constantes, para examinar os efeitos do tratamento dentro de um grupo ou comparações entre os grupos. No caso de comparações entre

grupos foram examinadas as modificações relativas em relação ao início do estudo, para eliminar a influência de possíveis diferenças de situações de partida, que não foram analisadas adicionalmente.

Resultados

5 No total foram incluídos 65 pacientes com o diagnóstico de síndrome de imunodeficiência. Quatro pacientes afastaram-se prematuramente e não foram considerados na avaliação, em razão de não apresentarem quaisquer valores resultantes. Portanto, 61 pacientes formaram a população de avaliação, dos quais 31 receberam megamina abrangendo colostro e própolis.

10 Após 6 até 8 semanas de tratamento, foram observadas modificações clinicamente relevantes no quadro sanguíneo. Os pacientes tratados exibiram valores significativamente elevados para os linfócitos CD3+, CD4+, CD19+ e HLA-DR+ em relação ao início do estudo.

Não foram relatados quaisquer efeitos indesejados do tratamento.

Discussão

15 Relatamos o nosso conhecimento dos primeiros estudos clínicos prospectivos, que contêm os efeitos de zeólitas naturais clinoptilolita e colostro e própolis, sobre o sistema imunológico. O tratamento de seis a oito semanas de pacientes com a síndrome de imunodeficiência causa uma modificação relevante dos parâmetros do quadro sanguíneo. O tratamento produziu uma elevação significativa e clinicamente relevante dos linfócitos B (CD19+) no início antes mais baixos, células auxiliares-T (CD4+) e linfócitos-T ativados (HLA-DR+), bem como também dos linfócitos totais (CD3+). O fato de que estas modificações da população de linfócitos também são de relevância clínica, é corroborada pela observação, de que muitos pacientes relatavam uma nítida melhora de seu estado geral.

25 A substância ativa TMAZ que abrange o colostro e própolis foi dosada com o tratamento de megamina em doses três vezes tão altas quanto no grupo licopenomina (3,6 versus 1,2 g de dose diária), que foi citada como comparação. 30 Em conseqüência disso, os efeitos mais nítidos no grupo megamina poderiam ser possivelmente atribuídos a uma relação de dose-efeito do TMAZ que abrange colostro e própolis. Esta interpretação, no entanto, requer uma discussão pormenorizada, visto que os resultados não estão ajustados em relação às

diferenças entre os grupos na situação de partida do índice de gravidade da síndrome de imunodeficiência e a contribuição dos antioxidantes adicionais na licopenomina que abrange colostro e própolis quase não pode ser avaliada para o efeito total. Do mesmo modo, não fica claro, se o tratamento de 6-8 semanas é suficiente para atingir um efeito máximo. A partir dos resultados de estudos clínicos com outros moduladores imunológicos pode-se deduzir que, além de qualquer modo os efeitos no segundo mês de tratamento ainda podem aumentar. Para esclarecer este questionamento, os estudos no futuro deveriam examinar um tratamento ampliado para 4-6 meses com múltiplos momentos de medição.

10 O projeto do estudo como estudo de observação, com tratamento médico do paciente ademais, inalterado, mostra que os efeitos observados podem ser atribuídos à ingestão de megamina que abrange colostro e própolis ou licopenomina que abrange colostro e própolis (como controle). O número de resultados estatisticamente relevantes, apesar dos múltiplos testes, não sugere quaisquer efeitos ocasionalmente observados.

15 Sob a hipótese de um efeito imunomodulador clínico comprovado de TMAZ que abrange colostro e própolis coloca-se o questionamento sobre o mecanismo de ação. Após aplicação local oral, pelo menos, a clinoptilolita chega inalterada ao intestino delgado. A estrutura da grade não é modificada pelo ácido gástrico e pelas enzimas digestivas, os principais elementos constituintes não são reabsorvidos. O colostro e/ou própolis, através do tratamento tribomecânico são tão modificados em seu tamanho de partículas, sua superfície, sua carga eletrostática, sua capacidade de troca iônica, isto é, em sua estrutura total, de modo que eles são absorvidos de modo e maneira específico, pelo organismo no intestino delgado. Quando o colostro e/ou o própolis são acrescentados como simples pó micronizado, mas não tribomecanicamente ativado, a absorção no intestino delgado não se diferencia da absorção usual conhecida pela especialista. No soro de ratos Wistar ou camundongos-CBA, que haviam sido alimentados com clinoptilolita, não pode ser comprovado qualquer silício. Todavia, foram encontradas partículas de clinoptilolita nas duas camadas superiores de células da mucosa duodenal. Uma interação das zeólitas oralmente aplicadas com o tecido linfóide da mucosa gastrintestinal (MALT) poderia desencadear uma resposta imunológica semelhante, tal como foi observada após aplicação intraperitoneal de zeólita micronizada no modelo animal:

o número de macrófagos peritoniais bem como a produção de ânions de superóxido (O_2^-) teve um aumento significativo, enquanto a produção de NO diminuía.

Já foi demonstrado, que os macrófagos domiciliados na mucosa das vias respiratórias superiores, bem como na cavidade alveolar, liberam também compostos de oxigênio reativo (ROS) como O_2^- após a fagocitose de partículas de silicato inaladas. ROS foram geralmente identificadas como importantes mensageiras secundárias da transdução do sinal intracelular, e as modificações da hemóstase celular-Redox, possivelmente, desempenham um papel importante na modulação do mecanismo imunológico.

Assim, por exemplo, a transdução de sinal Redox transmembranoso ativa o fator nuclear Kappa B ($NF\kappa B$) nos macrófagos e linfócitos-T. O $NF\kappa B$, por sua vez, participa na ativação de inúmeros genes que na resposta ao processo de inflamação, infecções virais e bacterianas e outras reações de stress corporal que requerem uma rápida reprogramação da expressão do gene.

Além disso, foram observadas interações diretas de partículas de silicato inaladas com as células alveolares que, de outro modo, podem contribuir para o entendimento dos efeitos moduladores imunológicos das zeólitas oralmente aplicadas: parece que as partículas minerais podem desencadear modificações da expressão do gene, pelo fato de que desencadeiam sinais de ocorrências “upstream” do local da trans-ativação do gene. Além disso, foi demonstrado que em macrófagos alveolares, na exposição com partículas de silicato, são ativadas cinases das proteínas ativadas por mitógenos (MAPK), cinases das proteínas ativadas por stress (SAPK) bem como cinases das proteínas C (PKC). Os fatores de transcriptase significativos como, por exemplo, proteína ativadora 1 e $NF\kappa B$ também são ativados e as citocinas de expressão pró-inflamatória como a interleucina 1α , interleucina 6, e $TNF-\alpha$ é elevada. 29

A observação de uma ativação de macrófagos ativada com a transdução do sinal intracelular juntamente com a ativação dos linfócitos-T humanos policlonais in vitro resultou na hipótese do efeito semelhante de super antígeno de partículas de silicato. Caso esta hipótese seja comprovada, abrem-se novas perspectivas para o tratamento com zeólitas de doenças auto-imunes e de câncer bem como doenças infecciosas cuja patogênese está em conexão com o efeito do super

antígeno. Os demais efeitos anti-tumorais das zeólitas que já foram comprovados in vitro e em experimentos com animais, contribuem à suposição de que a suplementação de zeólitas poderia ter efeitos positivos na terapia adjuvante de câncer. Foi surpreendente que este efeito pode ser melhorado de modo significativo por meio da combinação de colostro e própolis. Por meio da utilização da combinação foram previstos efeitos que se diferenciam destes de modo qualitativo e quantitativo dos que estão previstos quando TMAZ, colostro ou própolis são utilizados separadamente. O resultado total obtido da utilização da combinação foi inesperado, especialmente porque neste caso ocorre um efeito sinérgico. Os elementos reunidos no agente de combinação preferido TMAZ, colostro e própolis, atuam em conjunto visando uma meta unificada, os mesmos cooperam no tratamento de doenças por vírus, especialmente a hepatite e HIV. Os elementos individuais influenciam-se mutuamente, desenvolvem-se e se complementam, através do qual levam a um êxito em conjunto.

Conclusão

O material dos achados científicos a partir dos estudos pré-clínicos e humanos apresenta efeitos da modulação imunológica do agente de combinação administrado oralmente. Isso pode prestar uma contribuição positiva na suplementação de uma série de doenças que são caracterizadas pelas modificações imunológicas. São necessários esforços adicionais na pesquisa básica para esclarecer os supostos mecanismos de atuação. Deveriam ser efetuados estudos clínicos controlados aleatórios para a comprovação dos resultados dos estudos piloto conforme os efetuados para o estudo aqui apresentado.

Antes de iniciar a ingestão e após 14 dias de tratamento foram testados os seguintes valores:

1. Vírus-título no sangue
2. T CD4 no sangue
3. T CD8 no sangue
4. Anticorpos específicos para neutralização-HIV
5. Th 1 e Th 2
6. TAS (Condição antioxidante total – nem sempre obrigatória)

Um exame posterior destes valores foi efetuado após um mês de terapia. Neste

caso demonstrou-se que com Megamin e colostro e própolis foram formados consideravelmente mais anticorpos específicos para a neutralização-HIV e o título do vírus no sangue regrediu em uma medida mais alta do que nos testes de comparação, nos quais o agente não foi utilizado em combinação.

- 5 O efeito antiviral do agente de combinação foi observado também em testes laboratoriais em herpes, papiloma e outros vírus, os mecanismos não puderam ser claramente verificados. Foi observada a adsorção de vírus por meio do agente de combinação.

Além disso, foi observado o efeito antiviral nos pacientes. Os pacientes
10 apresentavam uma rápida liberação dos sintomas da doença, uma redução de carga virótica foi observada em todos os pacientes de hepatite, em doentes por HPV31 e em doentes por HIV.

Os silicatos em combinação com colostro e própolis induzem, como uma super antígeno in vitro, a ativação das células-T humanas policlonais. Em razão
15 disso, possuem efeitos adjuvantes, por meio do qual estes surpreendentemente vão além destes, conforme os mesmos apresentam isoladamente em TMAZ, colostro e própolis.

Diversos exames com pequenos grupos de pacientes voluntários na área da hepatite C e HIV apresentaram bons resultados.

20 O achado em uma paciente selecionada com infecção por HIV (seis anos após uma infecção aguda), após ingestão de duas semanas de 32 cápsulas diárias ou 12,8 gramas de TMAZ mais colostro e própolis (5,5g cada) diariamente, apresentava uma carga virótica no sangue abaixo do limite de detecção (antes de quatro milhões) e o valor T CD 4 estava em mais de 600/mm³. Um controle após
25 quatro semanas apresentava resultados estáveis.

O achado de um paciente com infecção por HIV (genotipificação de vírus tipo 1b) apresentava a seguinte evolução: antes da ingestão : VNQ vírus da hepatite C quant. U/ml 5,2E+05. Três dias depois este valor encontrava-se em 2,2E+05.

30 O achado de outro paciente (genotipificação de vírus tipo 4c / 4d) apresentava antes da ingestão HCV-RNA quant. 44,0 meq / ml. Uma verificação após duas semanas a partir da ingestão resultou em um valor de 109.000. Após um total de 4 semanas da ingestão este valor estava em 8.000.

Tabela 1: Composição e propriedades físico-químicas de clinoptilolita zeólita ativada de modo tribomecânico (TMAZ®)¹

Composição química:	SiO ₂ , 65,0-71,3%; Al ₂ O ₃ , 11,5-13,1%; CaO, 2,7-5,2%; K ₂ O, 2,2-3,4%; Fe ₂ O ₃ , 0,7-1,9%; MgO, 0,6-1,2%; Na ₂ O, 0,2-1,3%; TiO ₂ , 0,1-0,3%; quociente Si/Al, 4,8-5,4
Fórmula empírica:	(Ca,K ₂ ,Na ₂ ,Mg) ₄ Al ₈ Si ₄₀ O ₉₆ x 24H ₂ O
Propriedades físico-mecânicas:	massa específica, 2,2-2,5 g/cm ³ ; porosidade, 32-40%; diâmetro efetivo dos poros, 0,4 nm
Capacidade de troca iônica:	capacidade de troca total, 1,2-1,5 mol/kg; Ca ²⁺ 0,64-0,98 mol/kg; Mg ²⁺ 0,06-0,19 mol/kg; K ⁺ 0,22-0,45 mol/kg; Na ⁺ 0,01-0,19 mol/kg
Seletividade de troca iônica:	Cs > NH ₄ ⁺ > Pb ²⁺ > K ⁺ > Na ⁺ > Mg ²⁺ > Ba ²⁺ > Cu ²⁺ > Zn ²⁺
Absorventes para:	NH ₃ , hidrocarbonetos C ₁ -C ₄ , CO ₂ , H ₂ S, SO ₂ , NO _x , aldeídos
Toxicidade:	não tóxico; “geralmente reconhecido como seguro” (GRAS) de acordo com o Código de Regulamentos Federais dos Estados Unidos (21 CFR 182, sub-parte C)

¹ Análise por ISEGA – Sociedade de Pesquisa e Desenvolvimento mbH, Aschaffenburg

Estudo clínico

O estudo foi efetuado com 46 participantes. 3 pessoas faleceram após 3 dias. 9 pessoas não compareceram para coleta de sangue após 45 dias, neste caso, portanto, a avaliação foi efetuada de 34 pessoas após 45 dias de terapia com a combinação de acordo com a invenção (4 x 4 diariamente com a composição de 70%, em peso de TMAZ, 15% em peso, de colostro e 15% em peso, de própolis). Os participantes do estudo somente foram tratados com a combinação de acordo com a invenção, sem quaisquer outras terapias.

Após três semanas de tratamento, para 80% dos pacientes houve uma melhora considerável no estado geral e na qualidade de vida. Além disso, em 50% dos pacientes melhorou a capacidade de trabalho.

Resultado:

Em 27 pacientes (79,5%) (fig. 1) a carga virótica PCR diminuiu em 90% no

valor médio. Destes, 27 pacientes, 22 apresentavam carga virótica PCR abaixo do limite de detecção. Isso significa 65% dos 34 pacientes.

Os valores CD4 nos 27 pacientes aumentaram em 11% (fig. 5). Em 16 pacientes os valores CD4 aumentaram em 42% (fig. 6). Em 11 pacientes os valores CD4 diminuíram em 18% (fig. 7).

Em 7 dos 34 pacientes (20,5%) a carga virótica PCR aumentou em 890%.

Veja figuras 1 até 7.

Conclusão:

1. A combinação de acordo com a invenção (composição preferida de acordo com a invenção: 70%, por peso TMAZ, 15% em peso, colostro e 15% em peso, própolis) é um produto natural antiviral e resultou da utilização da Tecnologia TMA e foi testada por meio de uma monoterapia (sem outras terapias convencionais).

A mesma apresentou os seguintes efeitos:

- antiviral
 - antioxidante
 - efeito modulador imunológico em linfócitos-T CD4 e CD8
 - influência sobre a qualidade de vida
2. É um produto natural sem efeitos colaterais e indicações de efeito tóxico.
 3. É favorável para um período de tempo de utilização prolongado.
 4. Foi testado na fase terminal da doença AIDS.
 5. A utilização na primeira fase da doença pode mostrar um efeito melhor.
 6. TMAZ é um super antígeno, o que significa que atua como uma vacina.
 7. Estas características serão importantes na utilização em crianças, porque a terapia antiviral convencional é tóxica e as crianças a toleram com dificuldades.

REIVINDICAÇÕES

1. Agente farmacêutico, **caracterizado pelo** fato de compreender material micronizado natural, de preferência clinoptilolita com um tamanho de grânulos, preferencialmente inferior a 100 nm, de modo especialmente preferido inferior a 50
5 nm e própolis e/ou colostro e eventualmente, um veículo e/ou veículo farmacêuticamente compatível.
2. Agente farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o material mineral são zeólitas ativadas de modo tribomecânico.
3. Agente de acordo com uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizado pelo**
10 fato de que o veículo é selecionado a partir do grupo que abrange agentes de enchimento, diluentes, aglutinantes, agentes de manutenção de umidade, agentes de desintegração, retardadores de dissolução, aceleradores de reabsorção, agentes de adsorção e/ou deslizantes.
4. Agente de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo**
15 fato de que os carreadores são lipossomas.
5. Agente de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que é um gel, pó, talco, comprimido, comprimidos de retardo, pré-mistura, emulsão, formulação de infusão, gotas, concentrado, granulado, xarope, glóbulos, bolus, cápsula, spray, vaporização e/ou inalante.
- 20 6. Agente de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que abrange outro agente, selecionado a partir do grupo que compreende abacavir, aciclovir, adefnafir, amantadina, amprenavir, atazanir, codofovir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, emtricitabina, efavirenz, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, foscarnet, fomivirsen, fosamprenavir, ganciclovir, gardasil,
25 idoxuridina, imiquimod, indinavir, interferon, lamivudina, lopinavir, nevirapina, nelfinavir, oseltamivir, penciclovir, peramivir, ribavirin, rimatadina, ritonavir, saquinavir, stavudina, tenofovir, tipranavir, trifuridina, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir e/ou zidovudina.
7. Utilização de um agente de acordo com uma das reivindicações 1 a 6 para a
30 profilaxia, terapia, controle de decurso e/ou pós-tratamento de doenças, especialmente infecções virais.
8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada pelo** fato de que as doenças são selecionadas a partir do grupo que abrange a influenza, resfriado,

tosse, sarampo, caxumba, rubéola, eritema infeccioso, febre dos três dias, varicela, febre glandular de Pfeiffer, SARS, citomegalia, diarreia, hepatite, paralisia infantil, herpes labial, verrugas, raiva, febre de Lassa, ebola, febre de Marburg, febre de antavírus FSME, RSSE, encefalite louping ill, encefalite Powassan, febre da floresta
 5 de Kyasanur, febre hemorrágica Omsk, febre por carrapatos do Colorado, febre amarela, febre de O'nyong-nyong, febre do vale de Rift, febre de dengue, encefalite japonesa, febre do Nilo ocidental, febre de Chikungunya, febre de mosquitos da areia, febre do rio Ross, febre de vírus Sindbis, febre de Mayaro, encefalite do vale de Murray, encefalite por St. Louis, encefalite por Rocio, encefalite da Califórnia,
 10 febre de Bunyamwera, febre de Oropouche, AIDS, herpes genital e / ou herpes simples.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo** fato de que a doença de hepatite é selecionada a partir do grupo que abrange hepatite A, hepatite B, hepatite C, hepatite D, hepatite E, hepatite F, hepatite F e/ou hepatite
 15 auto-imune.

10. Utilização de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada pelo** fato de que a AIDS é caracterizada ou classificada por um quadro clínico, selecionado a partir do grupo que abrange

- (a) infecções por HIV assintomáticas ou sintomáticas,
- 20 (b) angiomatoses bacilares, inflamações da pelve menor, especialmente em complicações de um abscesso tubário ou dos ovários, herpes zoster de recidiva ou expandida, púrpura trombocitopênica, febre ou diarreia de longa duração que se prolonga por mais de um mês, listeriose, leucopatia oral de Harr, candidíase orofaríngea, candidíase vaginal crônica ou difícil de tratar, displasias cervicais,
 25 carcinomas locais, neuropatia periférica e/ou
- (c) candidíase das vias respiratórias ou tubos digestivos, infecções por citomegalovírus, retinite-CMV, encefalopatia envolvida com HIV, herpes simples com úlcera crônica (> 1 mês) ou por meio de bronquite envolvida com herpes simples, pneumonia ou esofagite, histoplasmose crônica, isosporíase intestinal,
 30 sarcoma de Kaposi, coccidiomicose disseminada ou extra-pulmonar, criptococose extra-pulmonar, criptosporidiose intestinal crônica, imunoblástica, linfoma cerebral primário ou de Burkitt, micobactérias extra-pulmonares, pneumonia causada por pneumocistes, pneumonia bacteriana de recidiva, leucoencefalopatia multifocal

progressiva, recidiva de septicemia por salmonelas, tuberculose, toxoplasmose cerebral, síndrome de Wasting e/ou carcinoma invasivo do colo.

- 5 11. Utilização de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada pelo** fato de que no agente farmacêutico, de acordo com uma das reivindicações de 1 a 6, o material mineral e/ou os agentes adicionais estão presentes em um preparado em uma concentração de 0,1 – 99,5%, em peso, de preferência 0,5 – 95,0% em peso, de modo especialmente preferido de 20 – 80% em peso.
- 10 12. Utilização de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada pelo** fato de que o preparado é utilizado em forma oral, subcutânea, endovenosa, intramuscular, intraperitoneal e/ou tópica.
13. Utilização de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada pelo** fato de que é utilizado um agente farmacêutico de acordo com uma das reivindicações 1 a 7 em quantidades totais de 0,05 – 500 mg por kg de peso corporal, de preferência, 200 – 300 mg por kg de peso corporal a cada 24 horas.
- 15 14. Kit, que abrange, pelo menos, um agente farmacêutico, de acordo com as reivindicações 1 a 7, eventualmente, pode conter uma informação, por exemplo, em forma de bula para combinar o conteúdo do kit.
- 15 15. Utilização do kit, de acordo com a reivindicação 14, para a profilaxia ou terapia de infecções virais.
- 20 16. Processo para o tratamento de uma infecção viral, **caracterizado pelo** fato de que um agente, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, é administrado ao paciente.
- 25 17. Processo de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado pelo** fato de que os componentes do agente de acordo com a reivindicação 7, são administrados ao paciente de forma simultânea ou seqüencial.
18. Processo de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que a administração é preferivelmente efetuada de forma oral.

Fig. 1

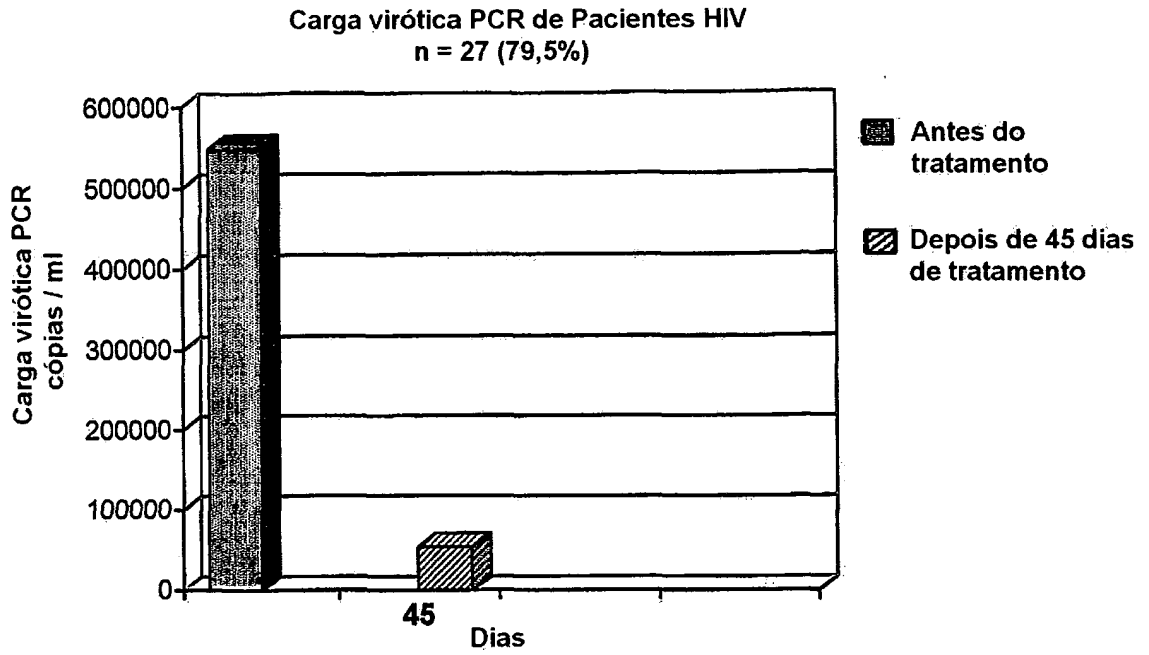


Fig. 2

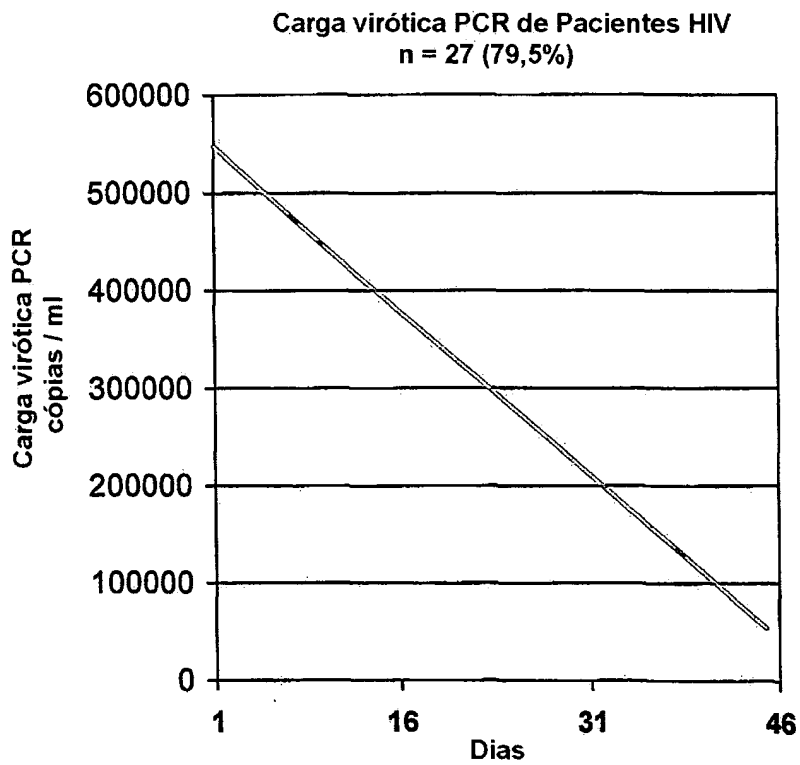


Fig. 3

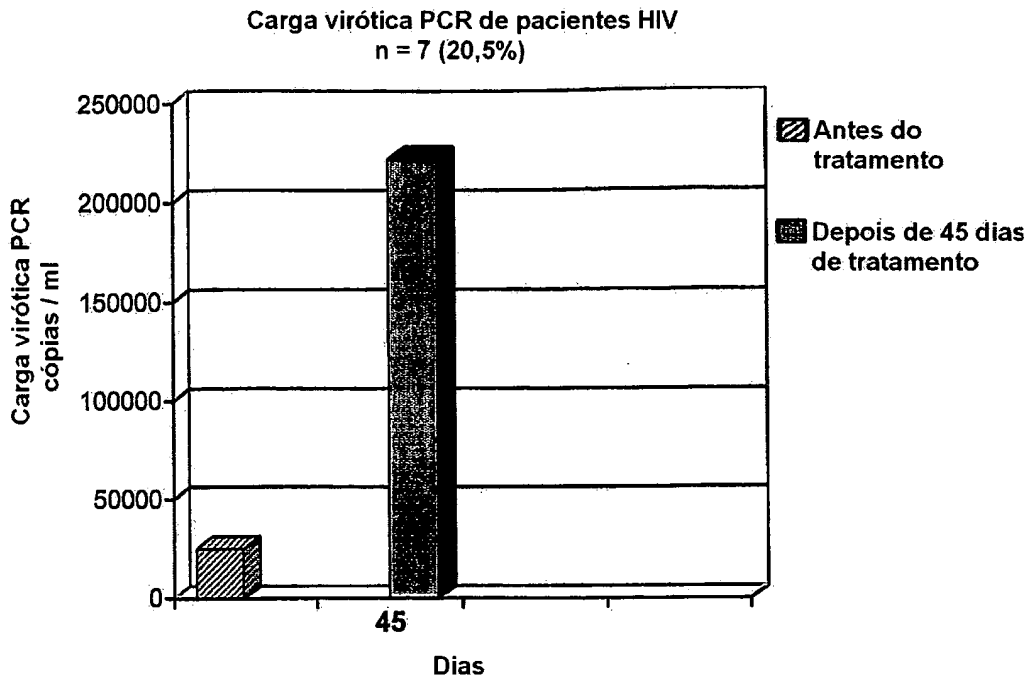


Fig. 4

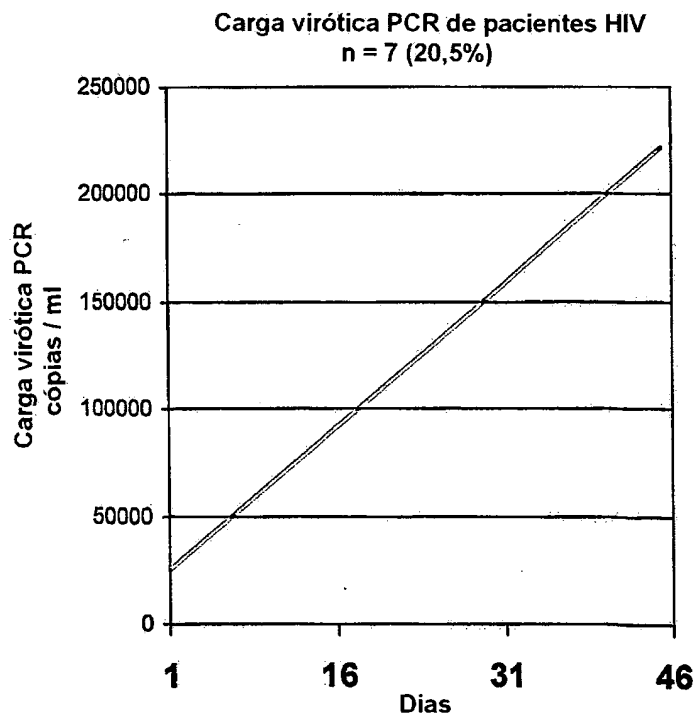


Fig. 5

Resultados de CD4 em pacientes HIV
n = 27 (crescimento de 11%)

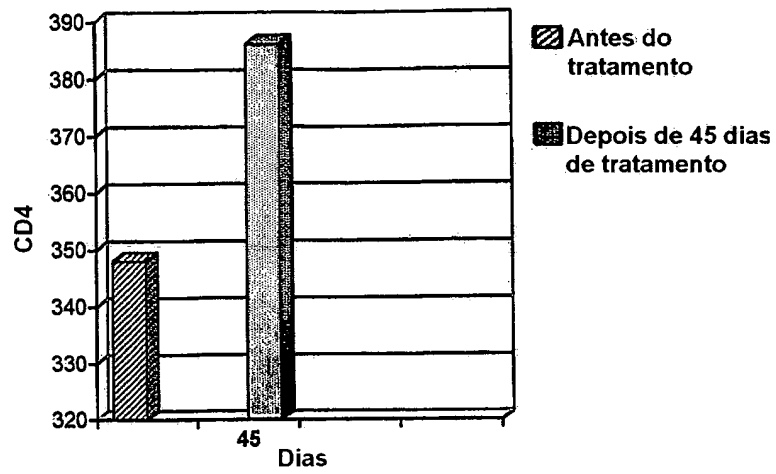


Fig. 6

Resultados de CD4 em pacientes HIV
n = 16 (59%)

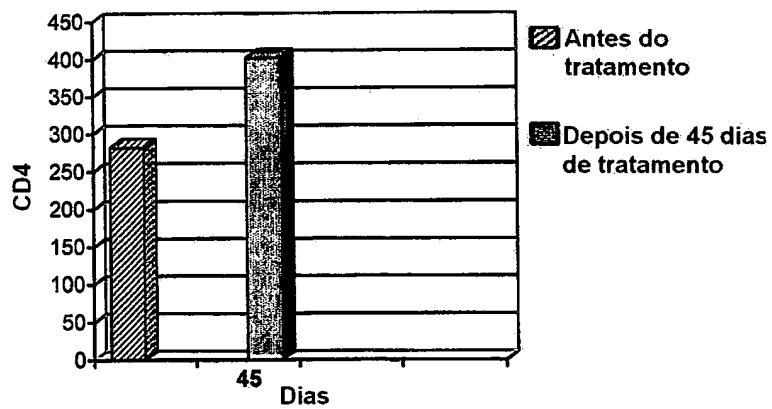
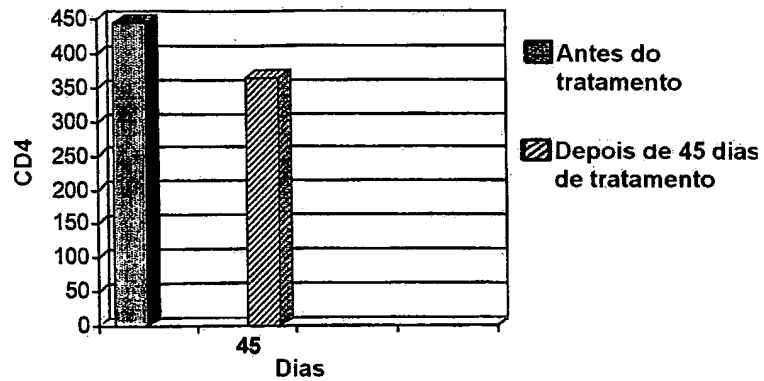


Fig. 7

Resultados de CD4 em pacientes HIV
n = 11 (41%)



RESUMO**MEIO ANTIVIRAL, ABRANGENDO ZEÓLITOS ATIVADOS EM FORMA
TRIBOMECÂNICA, PRÓPOLIS E COLOSTRO**

5 A invenção refere-se a agentes antivirais que compreendem especialmente zeólitas ativadas de modo tribomecânico e própolis e/ou colostro, bem como a utilização destes agentes, preferencialmente para infecções HIV e hepatite.