

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

27 946

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2014-29830**
(22) Přihlášeno: **30.07.2014**
(47) Zapsáno: **17.03.2015**

A61K 33/18 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 31/7028 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(73) Majitel:
Albert SARKESSYAN, Almaty, KZ
Sergey SARKISYAN, New York 11204, NY, US

(72) Původce:
Albert SARKESSYAN, Almaty, KZ
Sergey SARKISYAN, New York 11204, NY, US

(74) Zástupce:
KOREJZOVÁ & SPOL., v.o.s., JUDr. Petra
KOREJZOVÁ, Korunní 810/104E, 101 00 Praha
10- Vinohrady

(54) Název užitého vzoru:
**Farmaceutický prostředek s virucidním a
antibakteriálním účinkem**

CZ 27946 U1

Farmaceutický prostředek s virucidním a antibakteriálním účinkem

Oblast techniky

Technické řešení se týká farmaceutického prostředku s virucidním a antibakteriálním účinkem a jeho použití. Prostředek lze použít takových patologických stavů, jako jsou bakteriální a virové
 5 mono nebo smíšené infekce, nádorová onemocnění, systémová onemocnění pojivové tkáně, některá kožní onemocnění, stavy po radiačním poškození, radiační terapie a chemoterapie, po úrazech vzniklých působením vnějších příčin. Prostředek lze použít k léčbě onemocnění, proti mono a smíšených infekcí, včetně infekcí asociovaných s HIV, má zjevný protizánětlivý, antioxidační, antiseptický, regenerační, detoxikační, imunomodulační, cytostatický, protinádorový účinek,
 10 a také projevuje antineoplastické vlastnosti bez toxického účinku na organismus. Tento farmaceutický prostředek může být použit samostatně farmaceutický nebo ve spojení s tradiční kombinací terapií.

Dosavadní stav techniky

Technické řešení se týká farmaceutického přípravku, určeného pro léčení a prevenci infekčních
 15 onemocnění, včetně sociálně nebezpečných: brucelózy, hepatitidy, antraxu a dalších virových a bakteriálních onemocnění.

Tyto choroby vedou ke snížení imunoreaktivních, adaptogenních vlastností organismu lidí a savců, zvyšují stres, komplikují konvenční terapie proti virům a mikrobům, které mohou být transformovány do nových kmenů.

20 V současné době existuje velké množství antibakteriálních prostředků - antibiotik a to jak přírodních, polysyntetických a syntetických.

Antivirová terapie na rozdíl od terapie antibiotiky, má výrazně menší arzenál léků. Účinnost mnoha virucidních chemických látek a antivirotik je stanovena v experimentálních studiích a jako
 25 výsledek četných klinických testů, nicméně jen málo z nich je schváleno k širokému praktickému použití (The International Pharmacopoeia. 4-th ed., Vol.1-2, including First Suppl. WHO, Geneva, 2008).

Výzkum antibakteriálních i virucidních látek ze skupiny sacharidů a bílkovin má dlouhou historii. V této přihlášce jsou uvedeny pouze publikace, které se přímo vztahují k předmětu vynálezu, a též jsou uvedeny odkazy na několik základních publikací (Advances in protein chemistry. V. 1-
 30 39. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1976; Methods in carbohydrate chemistry. V. 1-15. New York: Academic Press, 1980).

Patent US 5846951 popisuje farmaceutickou kompozici obsahující polysacharidy, které mají ve svém složení alespoň pět zbytků sialové kyseliny. Jako polysacharidy, jsou navrhovány bakteriální polysacharidy, např., z E. coli K1, N. meningitidis, Moraxella liquefaciens nebo jiné.

35 Mezinárodní přihláška WO 9722346 popisuje použití alkylovaných a/nebo acylovaných mono a/nebo oligosacharidů, jako antimikrobiální, protiplísňové a/nebo protivirové účinné látky.

Mezinárodní přihláška WO 9700689 popisuje antivirová činidla, která obsahují jako aktivní složku účinné množství polysacharidu z červené mikrořasy nebo směs dvou a více uvedených polysacharidů.

40 Jsou známa antimikrobiální antibiotika - aminoglykosidy (neomycin, monomycin, kanamycin, gentamicin atd.) (The International Pharmacopoeia. 4-th ed., Vol. 1-2, including First Suppl. WHO, Geneva, 2008), které se liší dle aktivity, spektra a trvání účinku, toxicitě.

Nevýhodou všech antibiotik obsahujících aminoglykosidy je nefrotoxicita a ototoxicita. Patent
 45 US 5646119 A popisuje použití peptidů na základě D-aminogistatinu jako protiplísňových a antibakteriálních činidel. Prostředek obsahuje peptid s aminokyselinovou sekvencí alespoň osmi aminokyselin.

Patent US 5869457 popisuje modifikované proteiny a jejich použití v boji proti virové infekci, včetně chřipky a imunodeficienci. Prostředky se používají in vitro pro inhibici sloučení buněk infikovaných a neinfikovaných viry a obsahují modifikované proteiny anebo polypeptidy jako nosiče účinných látek.

- 5 Patent US 5622933 A popisuje známé peptidové konstrukce s rozvětveným řetězcem, které jsou používány k léčbě HIV.

Patent FR 2729858 popisuje sloučeninu na bázi jodovaného polyvinylpyrrolidonu a její použití pro dezinfekci. Sloučenina může být ve formě prášku, granulí nebo tablet.

- 10 Patent US 6045787 pro dezinfekci proteinu obsaženého v roztoku typu plazmy popisuje použití jodované pryskyřice s obsahem 5 až 80 dílů jodu. Tato pryskyřice účinně dezinfikuje roztoky, minimálně poškozuje nestabilní proteiny a šetří červené krvinky a krevní destičky.

- Užitný vzor č. 5435, patent PK 6730 popisuje farmaceutický prostředek Jodomidol, který má baktericidní a virucidní účinek, obsahuje jod, jodid draselný nebo jodid sodný, syntetický polymer rozpustný ve vodě, který plní úlohu základního polymeru a vodu. Tento přípravek se vyznačuje tím, že navíc obsahuje přírodní polymer, například polysacharidy v následujícím poměru, g/l: jod - 6-10; jodid draselný nebo sodný - 9-15; syntetický polymer rozpustný ve vodě - 2; přírodní polymer (polysacharidy - 80-120; zbytek voda). Farmaceutický prostředek může dále obsahovat stopové prvky, jako je například zinek, mangan, železo, měď, kobalt, v množství 0,1 g/litr součtu. Nevýhodou tohoto přípravku je jeho poměrně vysoká toxicita.

- 20 Patent EP č. 0978289 a patent Arménské republiky č. 659 popisuje farmaceutický přípravek s antivirovou aktivitou, obsahující jod, jodid draselný nebo jodid sodný, syntetický ve vodě rozpustný polymer, směs přírodních mono-, oligo- a polysacharidů, a chlorid lithný v poměru složek, g/l: jod - 0,8-25; jodid draselný nebo sodný - 1,2-38; chlorid lithný - 0,1-20; syntetický polymer rozpustný ve vodě - 0,01-6; směs mono-, oligo- a polysacharidy - 8-400; voda - zbytek.
- 25 Tento prostředek může být použit k léčbě lidí, ale stejně tak jako shora uvedené přípravky má vysokou toxicitu.

- Patent Republiky Arménie č. 949, popisuje farmaceutický přípravek „Armenikum“ s virucidním a baktericidním účinkem, který obsahuje jod, jodid draselný nebo sodný, chlorid sodný, chlorid lithný, syntetický vodorozpustný polymer, mono-, oligo- a polysacharidy i vodu, a také další
- 30 halogenované organické sloučeniny v takovém obsahu (g/l): jod - 8-25, jodid draselný nebo sodný - 1,2-38, chlorid sodný - 9, chlorid lithný - 0,1-20, syntetický vodorozpustný polymer - 0,01-6, mono-, oligo- a polysacharidy - 8-400, halogenované organické sloučeniny - 0,001-0,01, voda - zbytek. Nevýhodou tohoto léčiva je jeho nízký virucidní účinek, včetně účinku na HIV infekce.

- 35 Společnou nevýhodou uvedených léčivých přípravků (patent PK № 6730, patent RF č. 2130312, UV České republiky č. 5435, European Patent EP 0978289, patent Republiky Arménie č. 659, Patent Republiky Arménie č. 959) je také nedostatek baktericidního účinku proti mykobakteriím a nízká baktericidní aktivita proti sporům, sporotvorným bakteriím a plísním (Armenicum Experimental Studies. Yerevan; „Gitutyun“ Publishing House NAS RA, 2000, 176 p.).

- 40 Jsou známy i jiné biologicky aktivní přípravky obsahující jod v té či oné formě, (patent RF č. 2160090 C2, patentová přihláška RF 991191 A, patentová přihláška RF č. 93005225 A, patent RF č. 21755 C2), ovšem všechny mají též výše uvedené nevýhody.

Srovnání složení přihlášeného přípravku a nejvíce podobných, zmíněných ve výše uvedených patentových přihláškách, je uvedeno v tabulce č. 1.

(33) Tabulka č. 1 – Porovnání složení přípravků v uvedených dokumentech a složení prostředku dle technického řešení (g/l)

	Patent republiky Arménie č. 949	Užitný vzor České republiky č. 5435	Přípravek Jodinol	Evropský patent č. 0978289	Patent republiky Kazachstán č. 6730	Euroasijský patent č. 004203	Užitný vzor České republiky č. 8277	Patent CZ 295765	složení prostředku dle technického řešení
Jod	0,8-25 1,2-38	6-10 9-15	0,1% 0,3%	0,8-25 1,2-38	6-10 9-15	0,8-25 1,2-38	0,8-25 1,2-38	0,8-25 1,2-38	1-25 1,5-25
Jodid draselný nebo sodný	9	-	-	-	-	9	-	-	-
Chlorid sodný	0,1-20	-	-	0,1-20	-	0,1-20	0,1-20	0,1-20	1-10
Chlorid lithný	0,01-6	2-4	0,9%	0,01-6	2-4	0,01-6	0-6	0-6	(nizkomolekulární polyvinylpyrrolidon medicínský 8000-2000)
Syntetický polymer									
Sacharidy (mono, oligo, poly)	8-400	8-120	-	8-400	80-120	8-400	8-400	8-40	10-200 (přírodního původu)
Halogenované přírodní sacharidy	0,001-0,01	-	-	-	-	0,001-0,01	-	-	0,01-100
Stopové prvky (Zn, Mn, Fe, Cu, Co)	-	-	-	-	0,1	-	-	-	-
Rutin	-	-	-	-	-	-	-	-	1-10
Kyselina askorbová	-	-	-	-	-	-	-	-	1-10
Voda	ad 11	ad 11	ad 11	ad 11	ad 11	ad 11	ad 11	ad 11	-
Fyziologický roztok nebo 5% roztok glukózy	-	-	-	-	-	-	-	-	ad 11

Podstata technického řešení

Uvedené nevýhody známých řešení odstraňuje farmaceutický prostředek s virucidním a antibakteriálním účinkem, který obsahuje jod, jodid draselného nebo sodný, syntetický polymer rozpustný ve vodě, sacharidy a halogenované sacharidy, podle předkládaného technického řešení, jehož podstata spočívá v tom, že přídatně obsahuje rutin a kyselinu askorbovou, při následujícím složení

	g/l
jod	1-25
jodid draselný nebo sodný	1,5-25
10 syntetický polymer rozpustný ve vodě	1-10
sacharidy	10-200
halogenované sacharidy	0,01-100
rutin	1-10
kyselina askorbová	1-10
15 voda	zbytek do 1 litru.

Syntetickým polymerem rozpustným ve vodě je přednostně polyvinylpyrrolidon, sacharidy mohou být monosacharidy, oligosacharidy a/nebo polysacharidy přírodního původu. Přítomná voda je dodána ve formě fyziologického roztoku nebo 5% roztoku glukózy.

Farmaceutický prostředek podle technického řešení má virucidní, antibakteriální antioxidační, antiseptický, regenerační, detoxikační, imunomodulační, cytostatický, protinádorový účinek, a používá se k léčbě popálenin, hnisajících ran, análních a rektálních fisur, akutní infekce horních cest dýchacích, autoimunitních onemocnění, psoriázy, léčbě virových onemocnění způsobených viry: chřipky, lidského papilomaviru poliomyelitidy, herpes simplex, hepatitidy B a C, HIV; léčbě zhoubných nádorových onemocnění, k podpůrné léčbě po ozáření a chemoterapii, léčbě následků radiačního poškození.

Koncentrační rozsahy složek nejsou vybrány náhodně. Všechny vlastnosti zahrnuté v navrhovaném prostředku, jsou nezbytné a dostačující k dosažení požadovaného účinku. Žádnou z nich nelze vyloučit nebo nahradit. V opačném případě, technického výsledku nebude dosaženo. Výběr kvalitativních i kvantitativních složek, obsažených v předkládaném farmaceutickém prostředku byl založen na četných výzkumných datech autorů (tabulky 2-8, obrázky 1-7), potvrzujících vysokou terapeutickou účinnost přihlášeného přípravku, a také absencí toxicity.

Výhodou přihlašovaného prostředku je minimální toxicita, vzhledem k přidavku silného antioxidantu rutinu a vitamínu C- kyseliny askorbové, které na sebe váží volné radikály, vzniklé vlivem vystavení slunečnímu záření. Uvedené látky omezují nadměrnou toxicitu, zpomalují procesy peroxidace lipidů a také oxidační poškození DNA, stejně jako vyloučené nadměrné množství NaCl, LiCl, soli těžkých kovů (Zn, Mn, Fe, Cu, Co), které zvyšují toxicitu porovnávaných přípravků. Pro další snížení toxicity přihlášeného prostředku v porovnání s EP 0978289, a také český UV č. 5435 byl polymetylmetakrylát, který má chronickou toxicitu, v přihlašovaném přípravku nahrazen netoxickým nízkomolekulárním polyvinylpyrrolidonem, který je obsažen v řadě dalších, schválených farmaceutických přípravků (např. Povidon-jod).

Jod je efektivní virucidní, antibakteriální, antiseptický prostředek. Jak vyplývá z experimentálních studií, při koncentracích jodu pod 0,8 g/l dochází k jeho hydrolýze, a snižuje se trvanlivost přípravku. Pokud je koncentrace jodu nad 25 g/l, vznikají rosolovité systémy. Použití přípravků, obsahujících jod, ovlivňuje metabolismus, zvyšuje funkci štítné žlázy. Jód ovlivňuje metabolismus tuků a bílkovin. Použití přípravků, obsahujících jod, snižuje hladinu cholesterolu v krvi a zmenšuje její srážlivost. Prostředky jódu se používají jako dezinfekční prostředky při léčbě zá-
nětlivých a jiných onemocnění. Vysoké dávky jodu se používají k léčení dětské obrny, virových

onemocnění a některých onemocnění centrálního nervového systému. Reflexivním zvýšením vylučování hlenu žlázami dýchacích cest a proteolytickým účinkem se vysvětluje použití jodových přípravků jako expektorancia a mukolytika. Jod je schválen pro lékařské použití v různých léčkových formách (včetně perorální, ve formě injekčních roztoků, atd.) a je složkou mnoha schválených farmaceutických prostředků (například. Iodinol, Joks, Betadine, atd.).

Jodid draselný nebo sodný - poskytuje prostředku ionizované kationty draslíku nebo sodíku, a také anionty jodu. Ve vodném roztoku léčivé interakce mají právě ionizované formy látek vyšší biologickou dostupnost. V přihlašovaném přípravku molekulární jod stabilizuje a zabraňuje (spolu s polymerní matricí - polyvinylpyrrolidonem) nežádoucím procesům jako je peroxidace jodu a tvoření toxických radikálů jodu.

Při vstupu do organismu ve fyziologických množstvích jodidy normalizují poměr T3/T4 hormonů štítné žlázy trijodtyroninu (T3) a tyroxinu (T4), poškozený v důsledku nedostatku jodu. V epiteliálních buňkách folikul štítné žlázy je jodid pod vlivem thyreoperoxidázy oxidován na elementární jod, který poskytuje jodací zbytků tyrozinu na postranních řetězcích molekuly tyreoglobulinu za vzniku prekurzorů hormonů štítné žlázy - monojodtyrozinů (MIT) a dijodtyrozinů (DIT).

Na základě působení oxidačních enzymů MIT a DIT se kondenzují s vytvářením tyroninů, z nichž hlavními jsou trijodtyronin (T3) a tyroxin (T4). Komplex tyreoglobulinu s tyroninem endocytózou přechází z koloidu ve folikulární buňku, kde se ukládá.

Jodidy různých kovů (draslíku, sodíku, vápníku, atd.) jsou součástí mnoha farmaceutických přípravků (např. Jod Vitrum, Jodandin, JodbalansTM, Jodid 100, Jodid 200, Jodomarin 100, Jodomarin 200, Jodostin, Jodid draselný 200 Berlin-Chemie, Jodid draselný tablety, atd.).

Polymer rozpustný ve vodě (nízkomolekulární polyvinylpyrrolidon) slouží jako jodofoor, imobilizační matrice, která poskytuje organismu procesy sorpce/desorpce aktivního jodu, při přidání do krve plní želírovací funkci, funkci náhrady plazmy a funkci látky prodlužující působení aktivního jodu. Stabilizuje molekulární jod a zabraňuje (společně s jodidem draselným a sodným) nežádoucím procesům peroxidaci molekulárního jodu a tvorbě toxických radikálů jodu. Polyvinylpyrrolidon se též podílí na zvýšení rozpustnosti prostředku ve v kapalných a polotuhých dozovacích formách, a též je inhibitorem krystalizace jodu.

Přírodní sacharidy působí jako imunoregulatory určující energetický potenciál organismu. Sacharidy mohou být přítomny ve formě mono-, oligo- a/nebo polysacharidů. Je známo, že sacharidy jsou spolu s proteiny a lipidy součástí biologických membrán, které rozdělují prostor mezi obsahem buňky a vnějším prostředím. Mono-, oligo- a polysacharidy, obsažené v přípravku, hrají důležitou roli v intracelulárním poznávání. Polysacharidy, obsažené v prostředku mají pozitivní účinek na zánět, na vystavení ionizujícímu záření, posilují regeneraci nervových a svalových tkání, potlačují růst pojivové tkáně, mají určitou protinádorovou účinnost. Specifické protinádorové účinky polysacharidů jsou spojené s aktivací makrofágů a T-lymfocytů, stimulací interferonu a imunomodulačním účinkem na buněčné úrovni.

Tím, že byly použity přírodní sacharidy s nízkou toxicitou (neobsahující žádné toxické syntetické nečistoty), bylo možno odstranit přebytečné množství (vyšší než maximální přípustné koncentrace) chloridu sodného a chloridu lithia, a též soli těžkých kovů bez ztráty kvalitativních vlastností prostředku. Přírodní sacharidy patří mezi povolené pomocné složky léčiv.

Halogenované sacharidy - zvyšují rozpustnost jodu, zásobují jodidovými ionty, upravují pH, a též mají vliv na prodloužení účinnosti prostředku během skladování. Rutin je antioxidant, adaptogen, látka chránící cévy, která zvyšuje rozpustnost a biologickou dostupnost složek prostředku; posiluje stěny cév (vitamin P). Posiluje kapilární stěny, upravuje jejich propustnost, zvyšuje účinky kyseliny askorbové. Doporučuje se v případech doprovázených zvýšením propustnosti kapilár, kapilárních toxikózách, nemoci z ozáření, virové bakteriální endokarditidy, revmatismu, glomerulonefrosy, hypertenze, alergických onemocnění, pro normalizaci krevní funkce, jako protizánětlivý prostředek.

Kyselina askorbová - vitamin C je regulátor pH. Kyselina askorbová je zapojena do přeměny cholesterolu na žlučové kyseliny. Vitamin C je také nezbytný pro detoxikaci v hepatocytech za účasti cytochromu P450. Obnovuje ubichinon a vitamin E. Účastní se imunomodulace tím, že stimuluje syntézu interferonu. Důležitou funkcí kyseliny askorbové v příkládaném přípravku je také skutečnost, že zpomaluje proces glykosylace hemoglobinu, zpomaluje přeměnu glukózy (ze sacharidů, v jejich přírodní formě, po hydrolýze v organismu) na sorbit, a tím umožňuje použití prostředku též k léčbě dětí a diabetiků. Podporuje tvorbu kolagenu, serotoninu z tryptofanu, tvorbu katecholaminů, syntézu kortikosteroidů. Kyselina askorbová je zapojena do přeměny cholesterolu na žlučové kyseliny.

Rutin reaguje s enzymy a proteiny, zvyšuje jejich biologické funkce, a díky této vlastnosti má antimikrobiální, antimutagenní, antineoplastický a antirachitický účinek.

Rutin a kyselina askorbová ve složení navrhovaného léčiva působí jako silné antioxidanty, aby bylo zajištěno zničení toxických volných radikálů, vytvořených při dlouhodobém vystavení přímému slunečnímu záření, zabraňuje procesům peroxidace lipidů, určujícím nadměrnou toxicitu porovnávaných prostředků, a také oxidační poškození DNA. Rutin také reguluje pH prostředí a odstraňuje z organismu odpadní látky v důsledku reakce C=C vazby a alkoholických skupin OH.

Fyziologický roztok nebo 5% roztok glukózy rozpouštějí všechny složky farmaceutického prostředku podle technického řešení, poskytují rozpustnost ve vodě přípravku a měkkost jeho použití. Fyziologický roztok se používá se k čištění krve a organismu obecně, snižuje toxicitu, v medicíně se používá pro rozpouštění a ředění léčivých látek, stejně jako při velké ztrátě nebo nedostatku extracelulární tekutiny, nebo její nedostačujícím přítokem, hyponatrémie a hypochloremie s dehydratací, při intoxikaci atd.

Farmaceutický prostředek podle technického řešení se širokým spektrem účinku je vodný roztok tmavě modré barvy molekulárních a iontových komplexů jodu s asociáty ve vodě rozpustných želírujících syntetických polymerů a přírodních mono-, oligo- a polysacharidů. Farmaceutický prostředek má pH 6-7. Všechny jeho složky jsou rozpuštěny v isotonickém roztoku chloridu sodného nebo v 5% roztoku glukózy.

Farmaceutický prostředek má nízkou toxicitu a slabé kumulativní vlastnosti. Všechny studie byly provedeny třikrát na 10-ti denních kuřecích embryích. Přípravek ve zředění od výchozího až 1:256 vstříkávaly do alantoické dutiny embrya v objemu 0,2 ml. Kontrolní skupině vstříkávaly fosfátový pufr bez přidání prostředku. Embryotoxicita byla vypočítána dle množství mrtvých embryí. Během zkoumání embryotoxicity prostředku bylo zjištěno, že v kontrolní skupině uhynutí embryí bylo 10%. Prokázáno, že hodnota embryotoxicity závisí na ředění prostředku. Bylo zjištěno, že embryotoxicita prostředku je 0 % při ředění 1:4 až 1:256. Při zvýšení koncentrací prostředku do 1:2 toxicita se zvyšuje do 50 %, při použití výchozího roztoku - až 70 %. Takovým způsobem zbylo zjištěno, že přípravek má toxické vlastnosti ve výchozím roztoku a při ředění 1:2, při ředění 1:4 a více nevykazuje toxické účinky na kuřecí embrya, viz tab. 2.

Tabulka č. 2 - Stanovení embryotoxicity prostředku

Ředění prostředku	Výchozí roztok (51,7 mg/kg)	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Podíl uhynutých embryí	70%	50%	0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
				Účinná léčebná koncentrace prostředku (příklad A, B, L R, S, T, U)					

Poznámka:

1. Výchozí roztok byl připraven v souladu se standardními metodami stanovení embryotoxicity.

2. Koncentrace výchozího roztoku byla větší, než minimální koncentrace prostředku (příklad A) - 33,3 krát; v terapeutické dávce 0,2 ml/kg (příklad A, B, L, R, S) - 16,7 krát; v terapeutické dávce 0,3 ml/kg (příklad I, R, S, T, U) - 11,1 krát.

- Jakýchkoliv změn ve stavu zvířat, celkovém vzhledu a chování nebylo zaregistrováno. Dosáhnout horní mez toxicity nebo absolutního letálního účinku podáváním postupně zvyšujících dávek látky (včetně maximální možné dávky) se nezdařilo vzhledem k nízké toxicitě prostředku a jeho hraničním objemem pro podání. To znamená, že zkoumaný prostředek vzhledem k paramet-
rům akutní toxicity ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) je bezpečnou látkou.

- Farmaceutický prostředek má antibakteriální a virucidní účinek proti mono- a smíšených infekcí, včetně infekcí asociovaných s HIV, s výrazným protizánětlivým, antioxidačním, antiseptickým, regeneračním, detoxikačním, imunomodulačním, cytostatickým, protinádorovým účinkem, a prokazuje antineoplastické vlastnosti bez toxického vlivu na organismus.
- 10 Farmaceutický prostředek širokého spektra farmakologického působení se používá u savců, včetně člověka, orálně, lokálně, subkutánně, intramuskulárně, intravenózně a intraperitoneálně.

Přehled obrázků na výkresech

Řešení je blíže objasněno na výkresech, kde:

- Obr. 1 znázorňuje inhibiční aktivitu prostředku proti viru chřipky A/H1N1.
15 Obr. 2 znázorňuje inhibiční aktivitu prostředku proti viru chřipky A/H3N2.
Obr. 3 znázorňuje inhibiční aktivitu prostředku proti viru chřipky, typ B.
Obr. 4 znázorňuje inhibiční aktivitu prostředku proti viru chřipky A/H5N3 a A/H7N1.
Obr. 5 znázorňuje fluoroskopickou studii antivirové účinnosti prostředku proti viru HPV16.
Obr. 6 znázorňuje metodu Western Blot k určení schopnosti prostředku v injekční formě inhibovat virus HPV16 v buňkách.
20 Obr. 7 znázorňuje metodu Western Blot k určení schopnosti přípravku v perorální formě inhibovat virus HPV16 v buňkách.
Obr. 8 ukazuje účinek prostředku dle příkladu 1 na buňky zrnité vrstvy epidermis po narušení procesu keratinizaci buněk.

Příklady provedení technického řešení

Příklady složení prostředku dle technického řešení (g/l):

Příklad 1 (minimální koncentrace)

- | | |
|--|---------|
| 1. Jod | 1 |
| 2. Jodid draselný nebo sodný | 1,5 |
| 30 3. Syntetický polymer rozpustný ve vodě | 1 |
| 4. Sacharidy | 10 |
| 5. Halogenované sacharidy | 0,01 |
| 6. Rutin | 1 |
| 7. Kyselina askorbová | 1 |
| 35 8. Fyziologický roztok nebo 5% roztok glukózy | ad 1 l. |

Příklad 2 (maximální koncentrace)

- | | |
|---|-----|
| 1. Jod | 25 |
| 2. Jodid draselný nebo sodný | 25 |
| 3. Syntetický polymer rozpustný ve vodě | 10 |
| 40 4. Sacharidy | 200 |
| 5. Halogenované sacharidy | 100 |
| 6. Rutin | 10 |
| 7. Kyselina askorbová | 10 |

8. Fyziologický roztok nebo 5% roztok glukózy ad 1 l.

Poznámka: příklady terapeutického použití přihlášeného prostředku v minimální a maximální koncentraci, a také ve srovnání se známými přípravky jsou uvedeny v tabulkách 4, 5.

5 Použití prostředku ve veterinární medicíně

Příklad A

Prostředek se používal u zvířat (prasat), s Aujeszkyho chorobou v dávce 0,1-0,2 ml prostředku dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti. Po jedné injekci této dávky klinické projevy onemocnění a smrt zvířat se zastavili.

10 Příklad B

Prostředek se používal u zvířat (dobytek a ovce), infikovaných slintavkou a kulhalkou, parentálně dvojitou dávkou 0,1 ml prostředku dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalech 24 hodin. Po ošetření byl pozorován pozitivní klinický účinek ve 100 % případů slintavky a kulhavy zvířat.

15 Studie antibakteriálních vlastností prostředku

Příklad C

Byly provedeny laboratorní testy baktericidní aktivity prostředku ve vztahu ke kmenům mikroorganismů antraxu (*Bacillus anthracis*) u morčat a kmenů mikroorganismů brucelózy (*Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*) u bílých myší. Výzkum baktericidní aktivity přípravku ukázal pozitivní výsledky in vitro v ředění 1:64 patogenu antraxu a 01:16 patogenu brucelózy. Terapeutický účinek prostředku byl pozorován u 60 % zvířat infikovaných brucelózou a u 75 % zvířat infikovaných antraxem.

Příklad D

V laboratorních studiích prováděných in vitro prostředek o složení dle příkladu 1 v ředění 1:10 až 1:100 ukázal výrazný baktericidní účinek proti gram-pozitivním a gram-negativním bakteriím, které zanikaly během 5-10 minut po nástupu účinku přípravku. Baktericidní účinek léku byl srovnatelný se silou působení širokospektrých antibiotik v kontrolním vzorku.

Použití prostředku na popáleniny, hnisající rány, anální a rektální fisury

Farmaceutický prostředek podle technického řešení byl použit na léčení popálenin, ran, bércových vředů, ve formě hydrofilního gelu o složení jako v příkladu 1. Po nanesení na povrch rány vytvořil ochranný film, což zkrátilo dobu léčby vzhledem k rychlejšímu čištění a hojení popáleniny, absencí dráždivých a vedlejších účinků léku. Gel se neroztékal po povrchu, ale přikrýval poranění jako film, který zabránil další infekci rány, a také zároveň nezdržoval regeneraci poškozené tkáně. Použití gelu nevyžadovalo dodatečné naložení aseptického obvazu, tj. léčba se prováděla otevřeným způsobem. Gel byl zvláště účinný na čerstvé rány, které vznikly při léčbě tepelných, chemických a slunečných popálenin.

Farmaceutický prostředek podle technického řešení gelu působí na popáleniny jako silný protizánětlivý, antioxidační, zjevný sorpční a regenerační prostředek. Rovněž gel tvoří povrchový film, který je mechanickou ochranou před infikováním rány zvenčí. Gel zjemňuje strup, což snižuje napětí strupu a nového epitelu. Díky působení prostředku ve formě gelu probíhá hojení popálenin bez komplikací a vytvoření jizev.

Příklad F

Pacient, 37 let, II. stupeň popálenin plamenem rukou, paže 5 % povrchu těla. Léčba byla zahájena v prvních dnech po traumatu. Každý den 3krát denně na postižené plochy kůže byl aplikován hydrofilní gel o složení dle příkladu 1. Průběh procesu hojení ran bez komplikací, na 10. den ode dne úrazu nastala kompletní epitelizace kůže.

Příklad G

Pacientka, 29 let. I-II. stupeň popálenin nohou plamenem 4 %, z nich III. A stupeň 2 % povrchu těla. Léčba gelem o složení dle příkladu 1 se začala od prvního dne po úrazu. Během ošetření bylo provedené mechanické odstranění strupů. Na 11. den povrchní popáleniny byly zcela epitelizované. Zbývající granulační rány pokračovaly léčit gelem. Kompletní uzdravení nastalo na 32. den po úrazu. Bezprostředně po ošetření a za 3 měsíce po zranění hrubé zjizvení není zjištěno.

Příklad H

Pacientka, 25 let, termické popáleniny předloktí I.-II. st. 2 % povrchu těla. Léčba byla zahájena v od prvního dne po traumatu, hydrofilní gel dle příkladu 1 aplikovali 2krát denně. Průběh hojení ran bez komplikací, na 8. den ode dne úrazu nastala kompletní epitelizace kůže.

Během léčby byla stanovena dobrá snášenlivost pacienty, bez alergických reakcí a místního dráždivého účinku.

Prostředek byl použit u pacientů se zánětlivým onemocněním konečníku

Příklad I

Pacientka, 44 roky, anální fisura. Prostředek byl podáván v perorální lékové formě v dávce 0,3 ml prostředku dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti, a ve formě pro externí použití jako aplikace 2krát denně. Po 10 dnech od zahájení léčby nastalo kompletní uzdravení a epitelizace povrchu rány. Recidivy nebyly.

Příklad J

Pacientka, 39 let, hemoroidy. Byla předepsaná léčba, tekutá forma prostředku o složení dle příkladu 1 byla podávána v podobě mikroklysmatu 7 ml prostředku dle příkladu 12krát denně i aplikace hydrofilního gelu na anální oblast 2krát denně. Během léčby o tři dny později se ukázalo zlepšení zdraví pacientky, zcela zmizelá bolest a krvácení při defekaci. Došlo k úplnému uzdravení po 7 dnech od zahájení léčby.

Účinek prostředku na vir chřipky a akutní infekce horních cest dýchacích

Virucidní účinek prostředku dle technického řešení o složení dle příkladu 1 byl studován na kulturech embryích infikovaných těmito viry a virovými antigeny: A/NewJersey/8/76 (H1N1), A/Solomon Islands/03/06 (H1N1), A/Swine/Iowa/15/30 (H_{sw}1N1), A/Wisconsin/67/05 (H3N2), A/Brisbane/10/06 (H3N2), B/Shandong/07/07 (Viktoriánská linie), B/Florida/09/06 (Jamagatská linie), A/tern/Jižní Afrika/1/61 (H5N3) a A/FPV/Rostock/67/05 (H7N1).

Pro studium virucidního účinku prostředku dle technického řešení o složení dle příkladu 1 proti virům chřipky typu A i B byla určena jejich infekční aktivita (tabulka č. 3).

Tabulka č. 3 - Infekční aktivita virů

Č.	Kmen	Antigenní vzorec	Hodnota lgEID ₅₀ /0,2 ml
1	A/New Jersey/8/76	H1N1	6,78
2	A/Solomon Islands/03/06	H1N1	5,63
3	A/Wisconsin/67/05	H3N2	6,75
4	A/Brisbane/10/06	H3N2	5,25
5	B/Shandong/07/07	Viktoriánská linie	7,5
6	B/Florida/09/06	Jamagatská linie	4,33
7	A/Swine/Iowa/15/30	Hsw1N1	8,78
8	A/tern/Jižní Afrika /1/61	H5N3	8,0
9	A/FPV/Rostock/67/05	H7N1	8,75

5 Výsledky studie virucidní účinnosti prostředku dle technického řešení proti chřipce A/New Jersey/8/76 (H1N1), A/Solomon Islands/03/06 (H1N1) i A/Swine/Iowa/15/30 (Hsw1N1) jsou uvedené na obr. 1. Zobrazeno, že prostředek dle technického řešení je schopen zcela inhibovat reprodukci 100 infekčních dávek viru chřipky A/H1 při ředění od počátečního ředění do 1:8, zachovává inhibiční účinek do ředění 1:64.

10 Účinek prostředku na vir chřipky sérotypu H3 (A/Wisconsin/67/05 a A/Brisbane/10/06) je znázorněn na obr. 2. Maximální inhibiční aktivitu (100 %) prostředek dle technického řešení o složení dle příkladu 1 prokazoval z počátečního ředění do 1:4, účinek se snížil na 0 % při ředění 1:64.

15 Potlačení reprodukce viru chřipky typu B (B/ShALSEdong/07/07 a B/Florida/09/06) prostředkem o složení dle příkladu 1 je znázorněno na obr. 3. Prostředek prokazoval inhibiční aktivitu do ředění 1:16, úplně potlačoval virus v ředění od počátečního do ředění 1:4.

Na obrázku 4 je ukázán účinek prostředku dle technického řešení o složení dle příkladu 1 na virus chřipky A/H5N3 a A/H7N1. Bylo zjištěno, že tento prostředek je účinný proti těmto virům do ředění 1:16, a blíží se k 100% inhibici při maximálním ředění 1:2.

20 Studie antivirové aktivity ukázaly, že prostředek dle o složení dle příkladu 1 má výrazné inhibiční vlastnosti vůči chřipkovým virům A i B. Nejlepší výsledky jsou proti virům chřipky A/H1N1 v ředění od počátečního do 1:64. Proti viru chřipky A/H3N2 tato čísla klesla od počátečního do 1:32. Pokud jde o viry chřipky B, A/H5N3 a A/H7N1, účinek prostředku pozorován do ředění 1:16.

Vliv prostředku na vir hepatitidy B

25 Příklad K

Byly provedeny laboratorní testy vzorků krve séru pacientů, které obsahují antigen hepatitidy B (HBsAg). Byl zaznamenán pokles sérologické aktivity krevního séra, a také bylo zjištěno, že přípravek dle technického řešení o složení dle příkladu 1 při zředění 1:20 s inkubační dobou 2 hodiny má inhibiční účinek vůči HBsAg.

Vliv prostředku na vir hepatitidy C

Byly provedeny vylučovací testy antivirové aktivity vůči viru hepatitidy C. V laboratorních podmínkách bylo zjištěno, že prostředek dle technického řešení o složení dle příkladu 1 pro orální a injekční podávání, potlačoval vir hepatitidy C v buňkách. Tento prostředek efektivně chrání buňky in vitro před cytopatogenním účinkem viru hepatitidy C.

Příklad L

Pacientům s chronickou hepatitidou C prostředek dle technického řešení o složení dle příkladu 1 byl podáván takto: jedna léčebná kúra obsahovala denní perorální dávku 0,2 ml prostředku o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti, která byla rozdělena do dvou dávek, ráno a večer, po dobu 45 dní. Přestávka mezi kúrami činila 15 dnů. Lze říci, že celé období léčby bylo tvořeno z 3 až 5 kúr v závislosti na závažnosti onemocnění, základní hladiny transamináz, virové zátěže a množství protilátek. Farmaceutický prostředek zkrátil dobu léčby díky zlepšení efektivity antivirového účinku bez zvýšení toxického účinku na organismus pacienta. Léčba prostředkem redukovala hladinu infekce způsobené virem hepatitidy C. U významného počtu pacientů léčených v rámci kúry, již 4-6 týdnů výrazně se zlepšil zdravotní stav, průčeschnost, zmizel astenický vegetativní syndrom, zmírnila se bolestivost v pravém horním kvadrantu (tabulka č. 4). Způsob léčby prostředkem dle technického řešení zabezpečil klinické a laboratorní remise, jakož i eliminaci viru hepatitidy C a normalizaci biochemických parametrů po ukončení léčby. Dynamika snižování hodnot jaterních testů (transamináz a bilirubinu) u pacientů užívajících tento lék, byla rychlá. SVR byl pozorován u 86 % pacientů (tabulky č. 5, 6). Během antivirové léčby u žádného z pacientů nebyly zaznamenány příznaky, které by mohly být považovány za vedlejší účinek prostředku.

Tabulka č. 4 - Výskyt klinických obtíží před léčbou a po léčbě prostředkem dle technického řešení o složení dle příkladu 1

Index	Studovaná skupina (n=60)				Kontrolní skupina (n=60)			
	Před léčbou		Po léčbě		Před léčbou		Po léčbě	
	Abs.	Rel. (%)	Abs.	Rel. (%)	Abs.	Rel. (%)	Abs.	Rel. (%)
Slabost	30	50	-	5	30	50	12	20
Únava	34	56,7	4**	6,7	36	60	18	30
Zhoršená průčeschnost	20	33,3	4**	6,7	24	40	10	16,7
Snížená chuť k jídlu	27	45	6*	10	32	53,3	19	31,7
Nevlnost	11	18,3		3,3	12	20	7	11,7
Nepříjemné pocity v pravém horním kvadrantu	17	28,3	2**		15	25	10	16,7

Poznámka: rozdíly mezi skupinami * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Tabulka č. 5 - Porovnání účinnosti prostředku dle příkladu 1 a příkladu 2 s prostředkem z řady interferonů při léčbě hepatitidy C

Klinické a laboratorní parametry u pacientů s chronickou hepatitidou C, lehký průběh

	Hb (g/l)	RBC $\times 10^{12}/l$	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bili ($\mu\text{mol/L}$)	HCV RNA (U/mL)
Při léčbě prostředkem dle technického řešení (příklad 1 a 2)						
Před léčbou	118,1 $\pm 7,0$	4,2 $\pm 0,15$	173,0 $\pm 14,1$	172,0 $\pm 0,62$	37,1 $\pm 2,28$	1610000 ± 2700
Příklad 1 (min. konc.) Po 6 měsících léčby	122,9 $\pm 10,0$	4,3 $\pm 0,28$	24,7 $\pm 0,7^{**}$	22,8 $\pm 1,4^{**}$	18,5 $\pm 2,52^*$	0 **
Příklad 2 (max. konc.) Po 6 měsících léčby	125,4 $\pm 11,0$	4,4 $\pm 0,32$	22,3 $\pm 0,7^{**}$	19,2 $\pm 1,6^{**}$	17,6 $\pm 2,65^*$	0 **
Při léčbě prostředky z řady interferonů						
Před léčbou	123,8 $\pm 9,30$	4,6 $\pm 0,42$	195,3 $\pm 6,7$	144,4 $\pm 7,1$	36,3 $\pm 2,31$	164000 ± 2900
Po 6 měsících léčby	117,4 $\pm 11,0$	4,1 $\pm 0,78$	55,3 $\pm 9,2^{**}$	29,2 $\pm 13,5^*$ *	21,5 $\pm 2,84^*$	10 $\pm 0,8^{**}$

- 5 Tabulka č. 6 - Porovnání účinnosti prostředku dle příkladu 1 a příkladu 2 s prostředkem z řady interferonů při léčbě hepatitidy C

Klinické a laboratorní parametry u pacientů s chronickou hepatitidou C, středně těžký průběh

	Hb (g/l)	RBC $\times 10^{12}/l$	ALT (U/L)	AST (U/L)	Bili ($\mu\text{mol/L}$)	HCV RNA (U/mL)
Při léčbě prostředkem dle technického řešení (Příklad 1 a 2)						
Před léčbou	120,1 $\pm 6,3$	3,9 $\pm 0,19$	191,0 $\pm 15,4$	185,2 $\pm 5,1$	42,9 $\pm 2,73$	1835000 ± 2150
Příklad 1 Po 6 měsících léčby	118,9 $\pm 3,1$	4,0 $\pm 0,9$	77,2 $\pm 5,1^{**}$	72,8 $\pm 4,4^{**}$	26,3 $\pm 2,4^*$	2255 $\pm 44,8^{**}$
Příklad 2 Po 6 měsících léčby	121,4 $\pm 3,3$	4,1 $\pm 1,1$	73,5 $\pm 5,4^{**}$	69,3 $\pm 4,8^{**}$	25,8 $\pm 2,6^*$	2150 $\pm 45,6^{**}$
Příklad 1 Po 9 měsících léčby	122,6 $\pm 9,9$	4,2 $\pm 0,65$	26,9 $\pm 1,9^*$	23,2 $\pm 2,1^{**}$	20,1 $\pm 1,79^*$	0 **

Příklad 2 Po 9 měsících léčby	123,2±10 ,8	4,3±0,67	25,6±1,8*	21,4±1,9**	18,7±1,94*	0**
Při léčbě prostředky z řady interferonů						
Před léčbou	122,6±7,4	4,4±1,2	243,6±10,7	165,9±8,6	43,4±4,8	1784000±283 0
Po 6 měsících léčby	120,3±8,9	4,1±1,5	172,7±9,2*	108,6±6,9*	34,2±6,5	95000±1300* *
Po 9 měsících léčby	116,2±9,3	4,0±0,91	57,5±7,4**	32,1±7,1**	21,7±2,54*	100±8,6**

Účinek prostředku na virus poliomyelitidy

Příklad M

- 5 Laboratorní testy antivirové aktivity prostředku dle technického řešení o složení dle příkladu 1 vůči viru dětské obrny byly prováděny in vitro. Studie ukázaly, že prostředek o složení dle příkladu 1 při zředění 1:10 až 1:40, je schopen potlačovat reprodukci viru (10^{-1} až 10^{-5}). Bylo zjištěno, že při zředění 1:10 až 1:40 má výrazné inhibiční vlastnosti proti viru poliomyelitidy.

Účinek prostředku na lidský papilomavir

Příklad N

- 10 Byly provedeny vylučující testy antivirové aktivity proti lidskému papilomaviru. Buněčná suspenze s virem HPV16 byla zředěna kultivačním médiem na koncentraci 2×10^{-3} . Roztoky prostředku dle příkladu 1 v různých ředěních byly smíchány do se stejným i objemy roztoků kultivačního média s virem HPV16. byly též vytvořeny kontrolní (kultivační média + virová suspenze) a fiktivní (kultivační média + kultivační média) vzorky. Na obrázku č. 5 je znázorněna fluoroskopická studie antivirové účinnosti prostředku dle technického řešení proti viru HPV16 (A - injekční forma přípravku, B - perorální forma prostředku dle technického řešení, C - kontrolní vzorek). Injekční a perorální formy prostředku při nejvyšší netoxické koncentraci (1/24) inhibují schopnost viru HPV pronikat do buněk, zatímco při jiných koncentracích účinek nebyl pozorován.
- 15
- 20 Jak je znázorněno na obr. 6 a 7, při ředění prostředku dle příkladu 1 v poměru 1/24 v injekční formě a perorální formě v buňkách viru HPV16 nebyl detekován strukturální protein L1, tj. při uvedené koncentraci prostředku byla pozorována inhibice schopnosti viru HPV16 pronikat do buněk, zatímco při jiných koncentracích účinek nebyla pozorována. Získané výsledky jsou v souladu s výsledky fluoroskopické studii.
- 25 Výsledky fluoroskopie a studia metodou Western Blot ukázaly, že přípravek v perorální a parenterální formě o složení dle příkladu 1 má dobrý inhibiční účinek na lidský papilomavirus.

Účinek prostředku na herpes simplex virus, typ II

Příklad O

- 30 Virucidní účinek léčiva byl studován při léčbě vaginitidy u myši způsobené herpes simplex virem typu II. Prostředek o složení dle příkladu 1 byl podáván ve formě masti třikrát denně. Ve výsledku bylo prokázáno, že koncentrace prostředku v počáteční koncentraci a při ředění 1:2 a 1:4 má inhibiční účinek na HSV-2.

Virucidní účinek prostředku o složení dle příkladu 1 proti HSV-2 byl zkoumán u zdravých myši zavedením do pochvy směsi testované látky a suspenze viru. Byla stanovena vysoká terapeutická účinnost, která ukazuje na jeho vlastnost zabránit vstupu viru typu herpes simplex typ II do buněk.

5 Účinek prostředku na HIV

Příklad P

Prostředek dle příkladu 1 byl podáván ve formě intravenózních infuzí zdravým dobrovolníkům pacientům infikovaným HIV. Krev z žíly byla odebrána po 6 a 20 hodinách po podání prostředku. Biologická titrace zkušebních vzorků (séra) byly prováděna na prostředku Hep-2 buněk (buněčná linie odvozená od lidského karcinomu hrtanu). Podle výsledků studie, podávání prostředku dobrovolníkům vyvolává slabou indukci sérového interferonu a stimuluje u mononukleárních buněk syntézu interferonu in vitro. Vysoká počáteční hladina interferonu u významného počtu pacientů před podáním prostředku prudce klesla po prvním ošetření, a zůstávala na nízké úrovni až do konce studia.

15 Použití prostředku dle technického řešení u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním, a také u pacientů po ozáření a chemoterapii

Byla provedena experimentální studie prostředku dle technického řešení o složení dle příkladu 1 na různých lidských nádorových buněčných liniích: rakovinné buňky slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva, plic, maligní melanom, kolorektální karcinom nebo zhoubný nádor tlustého střeva a konečníku, zhoubný nádor jater nebo buňky hepatomu, skupina nádorových onemocnění krevních buněk nebo chronické leukémie, zhoubné nádorové onemocnění vaječníků, zhoubný nádor prsu, buněčná linie lidské leukémie, rezistentní kmeny mikroorganismů souvisejících s resistencí plicních nádorových buněk k účinku cisplatiny. Výsledky experimentálních výzkumů ukázaly, že účinnost maximální inhibice IC₅₀ ve čtyřech buněčných liniích (chronické leukémie, leukemických buněk, zhoubného nádorového onemocnění prsu, hepatomu) byla IC₅₀ < 1000 µg/ml. Indikátor účinnosti maximální inhibice IC₅₀ v nádorových buněčných liniích slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva a konečníku, plic, melanomu a zhoubného nádorového onemocnění vaječníků, včetně buněk s lékovou resistencí byla větší než 1000 µg/ml. Pacientům s nádorovým onemocněním podávaná dávka prostředku byla upravená individuálně - 0,2 ml o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti denně při parenterálním podání a 0,3 ml o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti denně při perorálním podání - v závislosti na závažnosti a stádiu rakoviny. Tento režim lze doporučit pacientům po ozáření a chemoterapii jako rehabilitační terapie.

Příklad R

35 Pacientka, 50 let, karcinom děložního hrdla 350 cm³. Používal se prostředek o složení dle příkladu 1 zředěný fyziologickým roztokem intravenózně, v podkožní žilní port, po dobu 6 měsíců. Během tohoto období, nádor se zmenšil do 0,5 cm. Redukce nádoru byla monitorována pomocí ultrazvuku a MRI. Dodatečně se vaginálně zaváděly tampóny nasáklé prostředkem o složení. Výsledkem je, že po 10 dnech u pacientky zcela zmizel hnilobný zápach z pochvy.

40 Příklad S

Pacientka, 49 let, karcinom rekta 3. stupeň, břišní metastázy. Hmotnost před léčbou 47 kg. Po operaci byla provedena kolostomie, pacientka propuštěna domů. Ambulantně pacientka dostávala prostředek intravenózně v dávce 0,2 ml prostředku o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti denně, střídavě s podáváním téhož prostředku v perorální lékové formě v dávce 0,3 ml na 1 kg tělesné hmotnosti denně. Délka léčby byla 3,5 roku. Podrobila se operaci uzavření kolostomie. Současná hmotnost pacientky je 72 kg. Kvalita života se výrazně zlepšila, nejsou žádné stížnosti.

Podle našich pozorování všichni pacienti se zhoubným nádorovým onemocněním, kteří užívali prostředek o složení dle příkladu 1 před chemoterapií, vykazovali dobrou snášenlivost léčby. Dále byl pacientům trpícím zhoubným nádorovým onemocněním a podstupujícím chemoterapii podáván prostředek o složení dle příkladu 1 po dobu 10 dnů a dále třetího dne po chemoterapii ke zmenšení toxicity. Současně byla pozorována vysoká rychlost vylučování toxinů, což se projevilo normalizací hematologických a biochemických parametrů krve, jakož i významným snížením nebo absencí stížností pacientů. Použití prostředku před a po chemoterapii umožnilo provádět tuto terapii u pacientů častěji. Během užívání prostředku se zkrátila doba a četnost nežádoucích účinků jako je zvracení, nevolnost, průjem, závratě, bolesti hlavy, obnovil se spánek a chuť k jídlu a zmizela celková slabost, tj. nežádoucí účinky spojené s chemoterapií byly částečně nebo zcela kompenzovány. Prostředek byl dobře snášen a nezpůsobil vedlejší účinky. Použití prostředku umožnilo snížit toxicitu, lépe snášet radioterapii a chemoterapii, zlepšit kvalitu života pacientů. Prostředek může být úspěšně použit u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním ke zmírnění příznaků intoxikace po ozařování a chemoterapii. U prostředku byly zřetelně pozorovány účinné adsorpční a detoxikační vlastnosti. Vzhledem k adsorpčním vlastnostem, prostředek je účinný proti rozpadovým produktům, které se tvoří v průběhu ozařování a chemoterapie. Detoxikační a adsorpční účinky prostředku jsou prezentovány přímým odstraněním biologicky aktivních látek, xenobiotik, toxinů a dalších patologických látek z oběhu. Neméně důležitou složkou detoxikací je aktivní odvodňující účinek na mezibuněčný prostor. Prostředek dle technického řešení umožňuje minimalizovat vyčerpání antioxidačního systému a napomáhá obnovit schopnost antioxidační ochrany, odstranit oxidační stres, tendence k normalizaci lymfocytární imunity. Polysacharidy, které jsou součástí prostředku, aktivují makrofágy, zlepšují funkci buněčné a humorální imunity, což snižuje imunitní reakce organismu způsobené vlivem cytotoxických léků, ozařování a chemoterapii. Prostředek dle technického řešení tlumí akutní průběh zhoubného nádorového onemocnění, má cytostatický účinek, snižuje počet mitóz v buňkách.

Farmaceutický prostředek dle technického řešení lze tudíž použít ve skupinách osob s onkologickou patologií, u jedinců se zvýšeným rizikem zhoubného nádorového onemocnění a osob vystavených působení karcinogenů radiační a chemické povahy.

Použití prostředku podle technického řešení po radiačním poškození

Farmaceutický prostředek podle technického řešení řeší problém účinné ochrany lidí a zvířat proti škodlivým účinkům radioaktivních izotopů jodu. Přípravek díky svému složení a biochemickým procesům v rámci působení na buňku formuje biologicky aktivní komplexy v organismu. Prostředek má vliv na indukci humorální imunity, schopnost stimulovat produkci protilátek, zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a neutrofilů. Složky léčiva zlepšují vodivost buněčných membrán a inhibují procesy peroxidaci lipidů. Prostředek umožňuje účinně snížit stupeň endogenní intoxikace při radiačním poškození.

Příklad T

Byla hodnocena účinnost prostředku o složení dle příkladu 1 v perorální formě u jedinců, vystavených záření, s patologickým stavem štítné žlázy spojeným s hypertenzí. Prostředek se používal v dávce 0,3 ml o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti ve třech rozdělených dávkách po dobu 10 dní u pacientů léčených konvenční terapií. Po léčbě prostředkem byla pozorována normalizace funkce štítné žlázy, o čemž svědčí pokles zvýšené hladiny hormonů. Přípravek také ovlivnil pokles původně vysoké hladiny biochemických parametrů krve (cholesterol, glukóza). U pacientů užívajících tento lék došlo ke snížení vysokého krevního tlaku.

Použití prostředku na autoimunitní onemocnění

Použití prostředku na toto onemocnění umožňuje pokles hladiny cirkulujících imunokomplexů, normalizaci hematologických a imunologických parametrů, obnovu poškozeného autoimunitním procesem energetického metabolismu lymfocytů. Při autoimunitním onemocnění prostředek je

antioxidantem, který se podílí na inhibici oxidačního poškození DNA a zlepšení reparační schopnosti DNA.

Příklad U

Pacientka, 30 let. Crohnova choroba trvá 7 let. Dříve podstoupila konvenční léčbu, bez většího efektu. V průběhu posledních 2 let pacientka ztratila chuť k jídlu, došlo k prudkému poklesu tělesné hmotnosti do 42 kg, výška 170 cm. Došlo k částečné obstrukci střev, bolest se objevila v souvislosti s rozvojem fisury konečníku. V průběhu posledních 3 měsíců bylo zaznamenáno každodenní zvýšení teploty do 39 °C. Pak pacientka začala užívat prostředek v perorální lékové formě v dávce 0,3 ml prostředku o složení dle příkladu 1 na 1 kg tělesné hmotnosti denně, a také ve formě rektální aplikace. V průběhu léčby se během 2 měsíců normalizovala teplota, objevila se chuť k jídlu. V současné době pacientka i nadále dostává prostředek.

Používání prostředku při léčení psoriázy

Ve vylučujících testech byl proveden studium účinnosti prostředku o složení dle příkladu 1 na tvorbu zrnité vrstvy epidermis na ocasu myši, a také na mitózu bazálních buněk vaginálního epitelu myši. Během testů se ukázalo, že perorální podávání prostředku po dobu 14 dnů podporuje zvětšení buněk zrnité vrstvy epidermis na ocase myši v porovnání s kontrolní skupinou ($P < 0,01$), které byl podáván krém klobetasol propionát (obr. č. 8).

Také během podávání prostředku příkladu 1 perorálně a vaginálně po dobu osmi dnů došlo k poklesu počtu buněk vaginálního epitelu ve stádiu mitózy, což prokazuje inhibiční účinek na mitózu bazálních buněk vaginálního epitelu myši (tabulka č. 7).

Tabulka č. 7 - Účinek prostředku o složení dle příkladu 1 na mitózu buněk vaginálního epitelu myši ($x \pm SD$)

Skupina	Počet zvířat (kusy)	Mitotický index (%)
Klobetasol propionát	10	15.4±1.8**
Perorální podání prostředku	10	12.6±1.7**

Prostředek dle technického řešení navíc snižuje počet vzniku a trvání svědění (tabulka č. 8).

Tabulka č. 8 - Účinek prostředku dle příkladu 1 na svědění buněk vaginálního epitelu myši ($x \pm SD$)

Skupina	Počet zvířat (kusy)	Svědění (počet opakování)	Celkový čas stability (s)
Klobetasol propionát	10	9.2±1.1**	235.2±47.9**
Perorální podání	10	12.6±3.6**	274.7±76.8**

Prostředek podle technického řešení o složení dle příkladu 1 působí na patologicky zrohovatělé buňky epidermis, imunitní systém, má antineoplastické vlastnosti, působí cytostaticky, což vede ke snížení aktivity glykolytických a oxidačních procesů v epidermálních buňkách. Výsledkem je snížení počtu mitóz v epidermis, a také hyperkeratóza i parakeratóza.

Příklad V

U pacientů s psoriázou prostředek byl podáván v perorální formě o složení dle příkladu 1. Doba léčby závisela na délce trvání onemocnění a stupně závažnosti kožní choroby (skóre PASI). Tak, když kožní léze byly velikosti menší, než 3 % plochy povrchu těla, doba léčby byla 3-4 měsíců,

3-10 % - 6 až 9 měsíců, více než 10 % - 12 - 24 měsíců. Při intravenózním podávání prostředku doba léčby je výrazně snížena. V průběhu léčby v případech svědění a suchosti kůže jako symptomatický prostředek pacienti používaly hydratační krémy a lázně. Použití přípravku ukázalo v léčbě této dermatózy vysokou klinickou účinnost. Bylo dosaženo trvalé klinické remise u 100 % pacientů s mírnou formou psoriázy po 6 měsících léčby, a u 86 % pacientů se střední formou intenzity psoriázy po 12 měsících léčby. Tento prostředek zvyšuje funkční kapacitu a kvalitu života pacienta. Výsledky praktického použití navrhovaného prostředku širokého spektru účinku na výše uvedené choroby prokázaly, že prostředek má silný virucidní, antibakteriální a protizánětlivý účinek, zjevný antioxidační, regenerační, detoxikační účinek, a také imunomodulační, cytostatický, protinádorový a antineoplastický účinek v důsledku komplexní interakce složek farmaceutického přípravku.

Průmyslová využitelnost

Technické řešení je využitelné jako farmaceutický prostředek s virucidním a antibakteriálním účinkem s širokou škálou účinku, včetně nádorových onemocnění, systémových onemocnění pojivové tkáně, kožních onemocnění, stavech po radiačním poškození.

N Á R O K Y N A O C H R A N U

1. Farmaceutický prostředek s virucidním a antibakteriálním účinkem obsahující jod, jodid draselný nebo sodný, syntetický polymer rozpustný ve vodě, kterým je polyvinylpyrrolidon nebo polyvinyl alkohol, sacharidy zvolené ze skupiny přírodních netoxických mono-, oligo- a polysacharidů a halogenované sacharidy a vodu, **vyznačující se tím**, že přidavně obsahuje rutin a kyselinu askorbovou, v následujícím složení

	g/l
jod	1-25
jodid draselný nebo sodný	1,5-25
25 syntetický polymer rozpustný ve vodě, kterým je polyvinylpyrrolidon nebo polyvinyl alkohol	1-10
sacharidy zvolené ze skupiny přírodních netoxických mono-, oligo- a polysacharidů	10-200
30 halogenované mono-, oligo- a polysacharidy	0,01-100
rutin	1-10
kyselina askorbová	1-10
voda	zbytek do 1 litru.

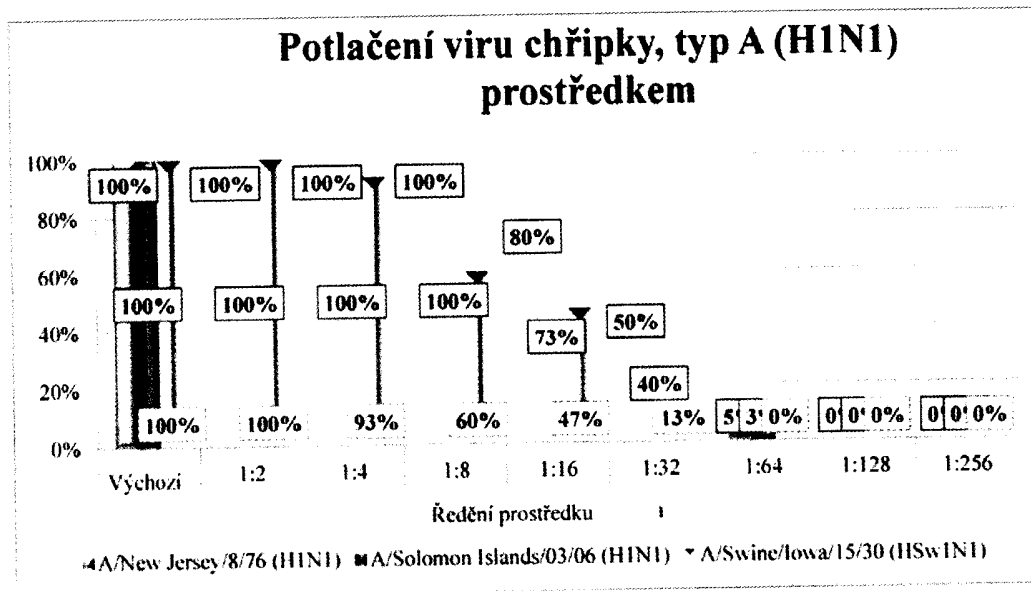
35 2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že syntetický polymer rozpustný ve vodě je polyvinylpyrrolidon s molekulovou hmotností 2000-8000.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že voda je obsažena ve formě fyziologického roztoku.

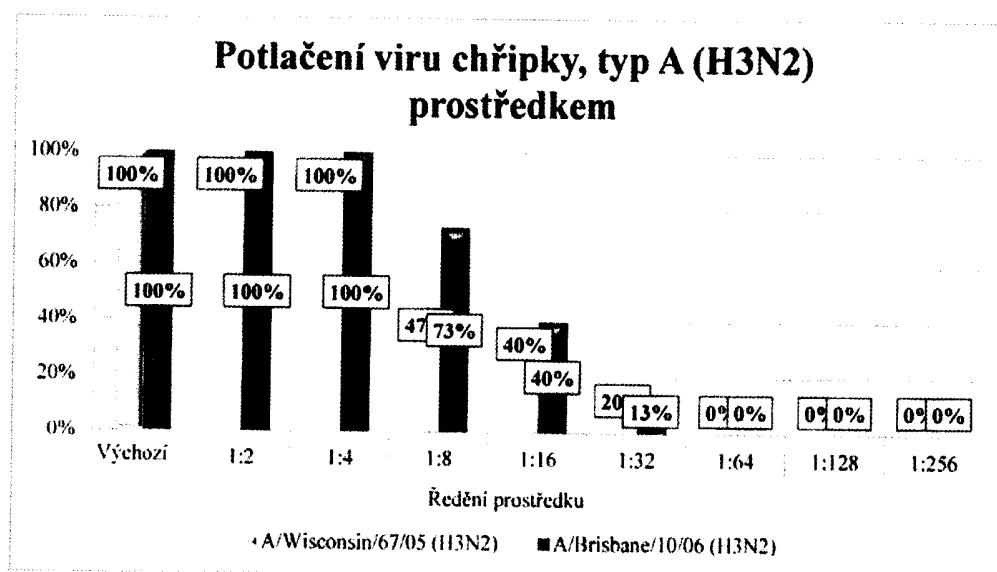
40 4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že voda je obsažena ve formě 5% roztoku glukózy.

5. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků pro použití pro výrobu léčiva s virucidními a antibakteriálními účinky.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že léčivo má navíc antioxidační, antiseptický, regenerační, detoxikační, imunomodulační, cytostatický, protinádorový účinek.
7. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 pro použití k léčbě popálenin, hnisajících ran, análních a rektálních fisur, akutní infekce horních cest dýchacích, autoimunitních onemocnění, psoriázy, léčbě virových onemocnění způsobených viry: chřipky, lidského papilomaviru, poliomyelitidy, herpes simplex, hepatitidy B a C, HIV, léčbě zhoubných nádorových onemocnění, k podpůrné léčbě po ozáření a chemoterapii, léčbě následků radiačního poškození.

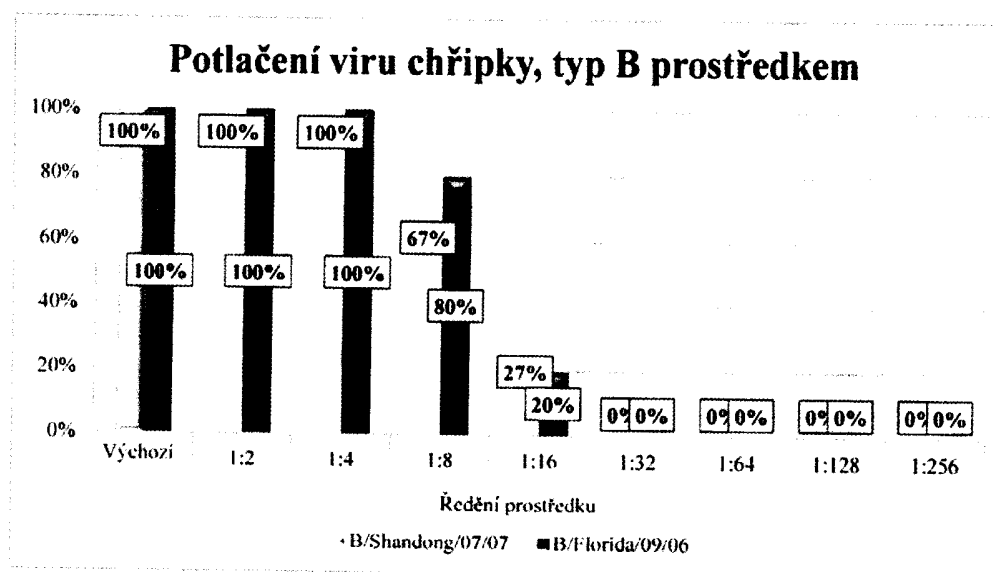
4 výkresy



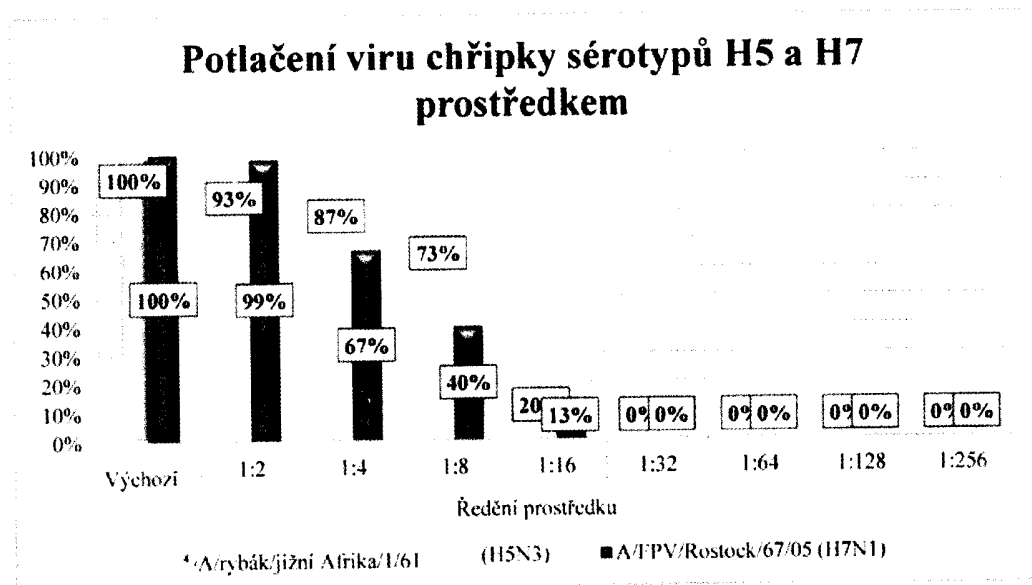
Obr. 1



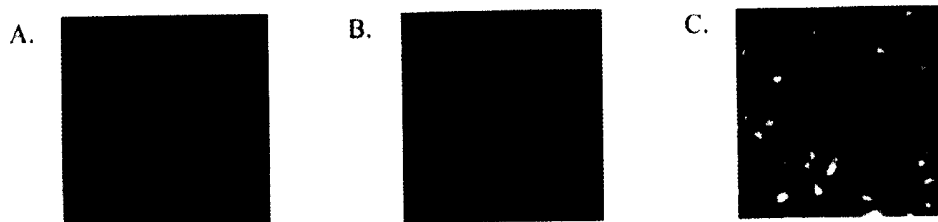
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

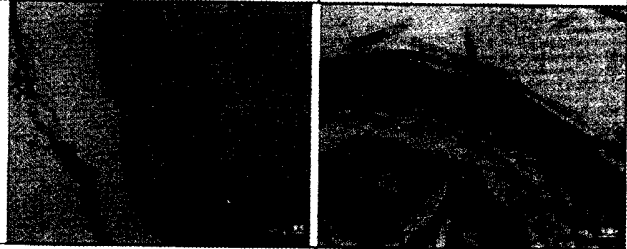
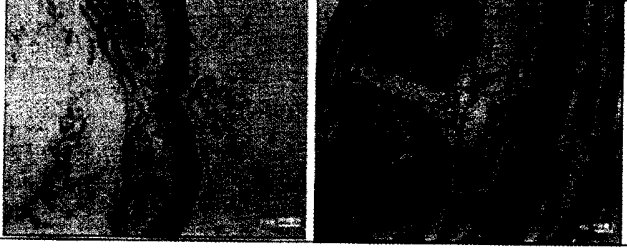


Obr. 6



Obr. 7

Účinek prostředku dle příkladu I na buňky zrnité vrstvy epidermis po narušení procesu keratinizaci buněk ($\bar{x} \pm SD$)

Skupina	Počet zvířat (kusy)	Množství zrnité vrstvy
Klobetasol propionát	10	$9.4 \pm 3.4^*$
		
Perorální podání prostředku	10	$11.1 \pm 2.4^{**}$
		

Obr. 8

Konec dokumentu