

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.05.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.05.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/562400**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/14011**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/083031**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3854

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/7008

A 61 K 35/04

A 61 K 35/78

A 61 K 38/20

A 61 K 38/22

A 61 P 17/06

(71) Přihlašovatel:

BIODERM, INC., Madison, WI, US;

(72) Původce:

Meisner Lorraine F., Madison, WI, US;

(74) Zástupce:

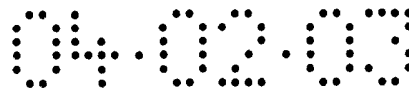
**Matušková Martina Mgr., Mendlovo nám. 1a, Brno,
60300;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Topická kompozice pro léčbu psoriázy a
příbuzných kožních onemocnění**

(57) Anotace:

Kompozice a způsoby jejich použití pro léčbu psoriázy a příbuzných kožních onemocnění a poruch. Kompozice zahrnují topickou kožní formulaci glukosaminu ve zvláčňující bázi jako je zvlhčující krém. Navíc ke glukosaminu formulace mohou obsahovat keratolytické substance, jako je extrakt salicylové kyseliny v kamenouhelném dehtu. Formulace mohou také obsahovat glukosamin a antioxidační protizánětlivé bylinné extrakty jako je oleuropin a berberin ve zvláčňující bázi.



Topická kompozice pro léčbu psoriázy a příbuzných kožních onemocnění

Oblast techniky

Vynález se týká oblasti léčby psoriázy a příbuzných kožních poruch a zvláště netoxických topických formulací, které obsahují antioxidanty a farmaceuticky účinná množství bylinných extraktů pro léčbu psoriázy a příbuzných kožních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Bez omezení rozsahu vynálezu je dosavadní stav techniky popsán jako příklad ve spojení s poruchami kůže a zvláště s onemocněními, která způsobují psoriázu.

Psoriáza je běžné kožní onemocnění charakteristické hyperplazií keratinocytů, jejímž důsledkem je ztenčování epidermis a výskyt červených šupinatých plaků. Léze u tohoto chronického onemocnění podléhají remisím a exacerbacím. Existuje několik typů, u kterých jsou psoriatické plaky nejběžnější. Kapkovitá psoriáza s lézemi ve tvaru dešťových kapek rozptýlených na trupu a ramenech je nejběžnější forma psoriázy u dětí, zatímco puchýřkovitá psoriáza je obvykle lokalizována na dlaních a chodidlech. Klasické zánětlivé léze se liší od diskretních erythematózních pupínků a plaků pokrytých stříbrnými šupinami až k strupovitým svědivým flíčkům, které krvácejí, pokud je stroupek odstraněn. Navzdory objemné vědecké literatuře a přítomnosti mnoha léčebných strategií, dosud neexistuje účinná léčba psoriázy, která je úplně bez vedlejších účinků.

Množství různých a někdy toxických léků, které se používají pro zlepšení psoriázy dokládá odolnost tohoto onemocnění. Systematická terapie nebo ozařování je často nezbytné nejen z důvodu malého účinku topické léčby, ale také díky chronickému a rekurentnímu průběhu onemocnění. Devastující průběh onemocnění je ovlivňován šíří vedlejších účinků, které jsou postižení psoriázou ochotni snášet pro dosažení remise onemocnění, o kterém vědí, že dříve či později přijde.

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje zvláčňující báze jako jsou hydratační látky, které urychlují re-epitelizaci, proto aby se dosáhlo zmenšení hyzdících lézí. Zvláčňující báze může obsahovat velké spektrum vhodných substancí, které mohou být, ale ne pouze, krémy, hydratační krémy, masti, oleje, vosky, gely, mléka, tekuté suspenze nebo disperze, emulze, emulze obsahující olej ve vodě a podobně, a které zajišťují, že zvláčňující báze je vhodná pro topickou aplikaci na kůži, je prokazatelně netoxická, a je použitelná jako vhodný nosič pro nezvláčňující medicínské látky



vynálezu. Vhodný výběr zvláčňující báze může zajistit sám o sobě určitou úlevu při mírných nástupech psoriázy nebo dermatitid.

Vynález se také týká obsažených T-buněčným poruch, které ústí do vzniku zánětlivých stavů. Bylo zjištěno, že většina, ne-li všechny současné terapie psoriázy nebo podobných zánětlivých stavů zprostředkovaných T-buňkami, jsou založeny na usmrcení T-buněk a tak zlepšení zánětu. Je možné, že hlavní problém současných terapií je v tom, že terapie sama je tak toxická, že může urychlit návrat během léčby. Toxicita současných terapií nezamezuje produkci některých nebo všech cytokinů, které jsou spojeny s promulgací těchto chronických a často se vracejících onemocnění.

Bylo zjištěno, že chronické záněty vedou k hyperproliferaci a angiogenesi, a že látky, které ovlivňují zánět, ovlivňují také angiogenezi a hyperproliferaci. Nejlepším příkladem jsou kortikosteroidy, které jsou obecně účinné při léčbě psoriáz stejně jako topických dermatitid. Nicméně vedlejší účinky kortikosteroidů zahrnují sníženou syntézu pojivové tkáně, slábnutí cév díky zmenšující se podpoře pojivové tkáně, řidnutí kostí, zvýšení infekcí atd. Ve vynálezu je vybrána látka vhodná pro topické podávání tak, aby došlo k lokalizovanému účinku, látka kompletně netoxická pro normální kůži a látka s protizánětlivým účinkem. Vzhledem k podavatelově předchozí zkušenosti s hojením ran (Meisner, U.S. PN 4 772 591), jako jedna z látek v topické formulaci pro léčbu zánětlivých kožních onemocnění byl vybrán D-glukosamin HCl, kde tato topická formulace musí působit proti aktivitě T-buněk na rozdíl od případů hojení ran. Ačkoliv byl glukosamin ukázán jako účinný u artritid (Meisner, U.S. PN 4 647 453), zánětlivé T-buňky v kůži se liší od těch, které nalezneme v artritických kloubech. T-buňky kůže exprimují kutánní lymfocytární antigen (cutaneous lymphocyte antigen, CLA), zatímco T-lymfocyty v kloubech jsou CLA negativní.

Topický kožní přípravek, který obsahuje glukosamin ve zvláčňující bázi, je zde tudíž ukázán jako účinný při terapii psoriáz a příbuzných kožních poruch. Zde použitý výraz „kůže“ zahrnuje i kůži na hlavě. Formulace glukosaminu ve zvláčňující bázi by měla být vhodná pro topickou aplikaci na lidskou kůži a může minimálně částečně inhibovat, lokálně v oblasti topické aplikace, produkci alespoň jednoho cytokinu, který stimuluje proliferaci vůči apoptóze rezistentních keratinocytů.

Taková formulace vhodná pro topickou aplikaci na savčí kůži může zahrnovat glukosamin a extrakt z alespoň jedné byliny, která vykazuje alespoň jeden z následujících biologických účinků: protizánětlivost, antioxidační vlastnosti, antibakteriální vlastnosti, protisvědivé účinky, působí proti adhezi krevních destiček, vykazuje vazodilatační nebo keratolytické účinky. Například u formulace obsahující přibližně 5 až 25 hmotn.% glukosaminu, 1 až 10 hmotn.%



berberinu, 0,5 až 7,5 hmotn.% oleuropeinu a 47,5 až 93,5 hmotn.% zvláčňující báze je ukázáno, že mírní kožní onemocnění lokálně v oblasti aplikace. Vynález také zahrnuje způsoby ošetření kožních onemocnění. Způsoby zahrnují přípravu formulace obsahující přibližně 5 až 25 hmotn.% glukosaminu, 1 až 10 hmotn.% berberinu, 0,5 až 7,5 hmotn.% oleuropeinu a 47,5 až 93,5 hmotn.% zvláčňující báze a topickou aplikaci formulace na postiženou kůži. Další způsoby zahrnují přípravu formulace obsahující glukosamin a extrakt z alespoň jedné byliny, která vykazuje alespoň jeden z následujících biologických účinků: protizánětlivost, antioxidační vlastnosti, antibakteriální účinky, protisvědivé účinky, působí proti adhezi krevních destiček, vykazuje vazodilatační nebo keratolytické účinky a topickou aplikaci formulace na poškozenou kůži.

Ačkoliv mechanismus působení glukosaminu není detailně prostudován, bylo už před téměř třiceti lety ukázáno, že *in vitro* glukosamin významně zvyšuje sekreci mukopolysacharidů fibroblasty (N-acetylglukosamin a N-acetylgalaktosamin působí také, ale s menším účinkem) Karzel K. and Domenjoz R., „Effects of hexosamine derivatives and uronic acid derivatives on glycosaminoglycans metabolism of fibroblast cultures“, *Pharmacology* 5: 337 – 345 (1971). To kontrastuje s účinkem steroidů a nesteroidních protizánětlivých léků, které inhibují mukopolysacharidový metabolismus u fibroblastů *in vitro* (a také vykazují úbytek pojivové tkáně *in vivo*). Takže glukosamin, ačkoliv působí protizánětlivě, neohrožuje normální pojivovou tkáň jako ostatní protizánětlivé látky. Glukosamin může působit tak, že inhibuje přístup T-buněk do kůže, jako důsledek zvýšené hustoty pojivové tkáně, která je způsobena glukosaminem. Na rozdíl od něho, další používání jiných látek vede k poškození pojivové tkáně a tak způsobí, že kůže více přístupná a citlivá vůči buněčné infiltraci. Účinek glukosaminu na T-buňkami indukovaný zánět může být vysvětlen následujícím způsobem:

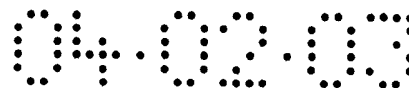
Při stárnutí normální kůže se projevuje ztráta pojivové tkáně tak, že dermis se stane s věkem tenčí. Další efekt stárnutí na kůži je vzrůstající výskyt rakoviny kůže zvláště u kůže poškozené slunečním zářením (photodamaged skin). U kůže poškozené slunečním zářením je obecně pozorováno předčasné stárnutí. Ačkoliv se předpokládá, že největší riziko nemelanomové rakoviny kůže spojené se sluneční expozicí, je před 20. rokem života, většina případů rakoviny kůže se projevuje po 70. roku života. Tato dlouhá latentní perioda (stejně jako u dalších rakovinových onemocnění s dlouhou latentní periodou, které jsou spojeny se vzrůstající atrofií, jako probíhá v prsou po menopauze) může souviset s faktem, že nezbytná mutace pro vznik rakoviny kůže může být přítomna celá léta (při rozsáhlé expozice před 20 rokem života se hlavní znaky rakoviny kůže projevují mnohem později v životě), ale mutovaná buňka nemůže expandovat do oblasti husté pojivové tkáně ani nemůže soutěžit s normálními



zdravými buňkami v nepřítomnosti kumulativních mutací. Navíc vaskularita stárnoucí tkáně je zhoršena, což může částečně vysvětlovat sníženou imunokompetenci stárnoucí kůže. Kůže u starších lidí mnohem pomaleji reaguje na antigeny. Letargická dermální imunitní odpověď u starších lidí navádí k myšlence, že efektorové buňky, které putují krevním oběhem z lymfatických uzlíků a musí být dopraveny do extravazálního prostoru v místě zranění, jsou sníženou vaskularitou zpomaleny.

Na druhou stranu doprava T-buněk u mladých lidí je dostatečná. Přesto, že musí být dopraveny přes hustou pojivovou tkáň do místa zranění, T-buňky u mladých lidí jsou schopné zvládnout tuto překážku rychle, pravděpodobně díky lepšímu zásobování krví. Možná rychlý transport vysvětluje pozorování, že atopické dermatitidy a psoriázy se tak často vyskytují u mladých lidí. Po konvenční terapii, která následuje po prvotním projevu, je pojivová tkáň, díky terapii kortikoidy nebo jiné terapii namířené proti aktivovaným T-buňkám, postižena a to obrazně připravuje půdu pro návrat onemocnění.

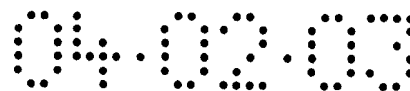
Na rozdíl od situace u mladých lidí, se vzrůstajícím věkem nebo po pěti a více letech imunosupresivní terapie, jako v případě orgánové transplantace (a pravděpodobně také po toxických terapiích použitých v případě psoriáz nebo atopických dermatitid), hustota pojivové tkáně je zmenšena. Kůže je tenčí a spinocelulární karcinom kůže (squamous cell cancer, dále SCC) je pravděpodobnější. Je zajímavé, že jediné působení PUVA jsou asociována se čtyřnásobným zvětšením množství případů u karcinomu kůže bazálních buněk (basal cell cancer), přitom nezáleží na počtu expozičních, zatímco riziko SCC je na dávce závislé. Toto pozorování s PUVA navádí k myšlence, že ztenčování dermis (které je, jak je známo, způsobeno poškozením kolagenu UVA spíše než UVB) nějakým způsobem iniciuje vznik SCC. Tenčí dermis, jak je zmíněno výše, je také asociována se sníženou imunokompetencí stárnoucí kůže, která je zřídka přítomna u kůže mladých lidí s výjimkou případů s dlouhodobou imunosupresí. Takže architektura kůže hraje hlavní roli při imunitní modulaci a glukosamin může hrát hlavní roli při udržování normální architektury. Nicméně, jelikož psoriázy a atopické dermatitidy se mohou vyskytnout v mladém věku, psoriázy jasně nejsou spojeny pouze se ztenčováním kůže narozdíl od rakoviny kůže a snížené imunitní odpovědi kůže. Větší hustota kůže společně s větším množstvím mukopolysacharidů indukovaném glukosaminem tlumí množství cytokinů spolupracujících s aktivovanými T-buňkami. Snížení T-buněčných cytokinů inhibuje zánětlivé účinky cytokinů, pravděpodobně díky naředění. Dokonce u husté mladé kůže může být glukosamin nescificky vázán cytokiny nebo zachycen cytokiny v mukopolysacharidové síti a tak dojde inhibici zánětlivých účinků cytokinů v kůži.



Předpokládá se, že orálně podávaný glukosamin může být účinnější při léčbě psoriázy, ale naše experimenty ukazují, že topická aplikace glukosaminu je výhodnější díky primárnímu účinku na kůži. Účinek glukosaminu u artritid naznačuje, že glukosamin může být systémová protizánětlivá látka, ale taková látka nemusí být vhodná nebo výhodná pro léčbu psoriázy a příbuzných kožních onemocnění.

Společně s dalšími látkami, u kterých je pozorována inhibice T-buněk, nebo mají keratolytický účinek jako extrakt kamenouhelného dehtu nebo salicyláty, jako je salicylová kyselina, nebo, jak je ukázáno zde, s bylinami, které mají protizánětlivý, antibakteriální vasodilatační a/nebo protisvědivý účinek, je dosaženo překvapivé synergické odpovědi vzhledem k glukosaminu samotnému. Množství vhodných bylin, které mohou působit synergicky s glukosaminem v rámci vynálezu, je známo odborníkům v dané oblasti z pohledu vynálezu. Byly vybrány dvě byliny, které vykazují synergistický účinek vůči psoriatickým lézím resistantním k současným léčebným postupům stejně jako resistantním atopickým dermatitidám, které jsou kompletně resistantní vůči množství standardních terapií. Tyto dvě byliny vybrané na ukázkou požadované interakce jsou:

1. Oleuropein: extrakt z olivových listů. Je to glukosid, kterému je literatuře o léčivých bylinách připisováno mnoho vynikajících vlastností. Může působit ve vynálezu tak, že pomáhá obnovit normální zdravou kůži podporováním reparací. Oleuropein je nazýván přírodním antibiotikem, protože je známo, že tiší symptomy všech typů infekcí: fungálních, bakteriálních, virových a parazitických. U jakékoliv látky, u které je prokázáno tolik různých účinků, se to obecně předpokládá, ale u oleuropeinu bylo naznačeno, že obsahuje anti-virovou složku enolát vápenatý, který se získá slabou kyselou hydrolýzou a věří se, že působí inaktivací virů rozpuštěním jejich vnějšího obalu. Bez ohledu na nároky na zdraví v potravinářském průmyslu, je dlouho známo, že v Řecku během sklizně oliv, se kožní problémy těch, kteří slézají stromy významně zlepší. Jako výsledek se po desetiletí v Řecku pro léčbu psoriázy používá přípravek obsahující extrakt z olivového listí. Nicméně jeho účinnost při léčbě psoriázy je obecně založena na ústním podání a není zdokumentována jakoukoliv lékařskou studií. Všechno, co může být s jistotou řečeno je to, že extrakt z olivových listů je bohatý na přírodní antioxidanty, které jsou teoreticky schopny mírnit účinek volných radikálů generovaných jako výsledek $CD8^+$ příbuzných cytokinů. Na základě tradičního využití extraktu z olivového listí a na jeho obsahu antioxidantů, byl tento Přípravek vybrán pro použití ve formulaci pro léčbu psoriázy kůže. Ačkoliv je nepravděpodobné, že Přípravek, ke kterému se váže množství různých léčebných účinků, bude mít jakýkoliv specifický účinek, vzhledem ke svému složení, které by mělo redukovat



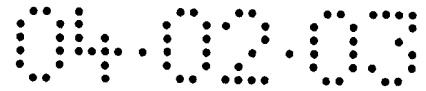
zánět do určitého rozsahu díky antioxidantům, byl jako jedna ze složek formulace vybrán extrakt z olivových listů.

2. Berberin: extrakt ze semen Oregonské vinné révy. O této bylině je také známo, že vykazuje antimikrobiální aktivitu stejně jako antifibrotické účinky, působí proti adhezi krevních destiček a jako přírodní ochranná látka proti onemocnění srdce a oběhových potížích. Je široce používána při léčbě zánětu v čínské herbální medicíně také pro léčbu diarrhea dysenterie stejně jako při léčbě insulin nezávislého diabetes mellitus. Bez toho, aniž bychom kompletně uváděli výčet stavů, ve kterých berberin vykazuje příznivý vliv a který zahrnuje kromě stavů zahrnutých výše také léčbu chloroquin rezistentní malárie a léčbu ventrikulární tachyarytmie zlepšením funkce levé komory a vytvářením systémové vasodilatace. Je zřejmé, že tuto látku doprovází obsáhlý bezpečnostní list, může působit protizánětlivě a může způsobovat mírnou vasodilataci, která může usnadňovat absorpci topických Přípravků a to jsou důvody, proč byl extrakt ze semen Oregonské vinné révy zahrnut ve formulaci podle vynálezu.

Synergické účinky těchto dvou bylin a glukosaminu mají za následek netoxickou vysoce účinnou léčbu psoriáz, která je bez vedlejších účinků pozorovaných při prakticky všech ostatních terapiích pro střední až těžké psoriázy (mírné psoriázy mohou být účinně léčeny vhodným zvlhčováním). Jak je ukázáno následujícími studiemi, nejběžněji prodáváný přípravek proti psoriáze, jmenovitě kamenouhelný dehet, může být mnohem účinnější při použití glukosaminu, dokonce při nízké koncentraci kamenouhelného dehtu. Kombinace bylin s glukosaminem může být využita pro léčbu těžkých případů, kde berberin samotný nemůže být použit.

Psoriatické léze mohou být zohyzďující a často ústí v psychologické problémy. Existuje mnoho skupin podporujících psoriatiku, aby pomohly umět se vypořádat s utrpením spojeným s nemocí. Je to obecně celoživotní onemocnění s exacerbacemi a remisemi s průměrným věkem projevení se onemocnění 27,8 let. Dvě procenta případů se vyskytují u malých dětí. Odhaduje se, že psoriáza postihuje 2 procenta obyvatel USA a její světová prevalence je 0,1 až 3 procenta. Má významnou dědičnou složku, jelikož 35 procent pacientů má alespoň jednoho postiženého příbuzného. Riziko existence bez postižených příbuzných je 4 procenta, ale 28 procent při postižení jednoho rodiče a 65 procent, pokud jsou postiženi oba rodiče.

Genetická etiologie je podpořena asociací psoriázy a specifickým genotypem HLA-Cw6. Další chronická ekzematická kožní onemocnění včetně atopické dermatitidy, která také má dědičnou složku, jsou mnohem méně definovaná než psoriáza. Atopické dermatitidy jsou také charakterizovány zohyzďujícími červenými šupinatými lézemi, zánětem a rezistencí k terapiím, které jsou v podstatě stejné jako terapie používané pro léčbu psoriáz.



Psoriáza je způsobena neznámým faktorem, který stimuluje aktivaci T-lymfocytů, jejich proliferaci a uvolňování cytokinů, což vede k hyperproliferaci keratinocytů, které nadprodukují Bcl-X (místo normálního Bcl-2) a tak jsou rezistentní vůči apoptóze. Asociace s Bcl-2 se nepředpokládá vzhledem k silné asociaci s HLA-Cw6 a vzhledem k faktu, že dominující T-buňky v psoriatických lézích jsou $CD8^+$ lymfocyty.

Buňky, které zprostředkovávají kožní manifestaci psoriázy jsou primárně lokalizovány v epidermis nebo v prostoru mezi dermis a epidermis. Ačkoliv se v kůži léze může vyskytnout malé množství $CD4^+$ T-buněk, většina buněk jsou $CD8^+$ lymfocyty, které produkují interleukin-2 a interferon gama. Tyto cytokiny řídí proliferaci keratinocytů a endoteliálních buněk a mikrocévek v postižené kůži. Keratinocyty v psoriatické lézi nejen že nediferencují normálně v kompaktní a ochrannou stratum corneum, ale také nepodléhají apoptóze jako normální keratinocyty. To je způsobeno tím, že psoriatické keratinocyty díky účinku interferonu gama, obsahují Bcl-X, který je chrání vůči Fas-zprostředkujícím apoptotickým proteinům. Normální buňky, které obsahují Bcl-2 jsou vůči fas-zprostředkované apoptóze citlivé.

Ačkoliv se psoriáza projevuje jako kožní onemocnění, věří se, že je to onemocnění zhoršené nebo deficitní imunitní odpovědi zprostředkované buňkami. Dysregulované lymfocyty produkují cytokiny, které stimulují proliferaci vůči apoptóze rezistentních keratinocytů. Stejná rezistence charakterizuje také atopické dermatitidy, další kožní onemocnění, které je spojeno s aktivací T-buněk s elaborací cytokinů, což vede k epidermální hyperplazii. U atopických dermatitid se předpokládá, že vyplývají z přehnané kutánní imunitní odpovědi vůči antigenům, ale většina aktivovaných T-buněk jsou $CD4^+$ buňky, které sekretují cytokiny typu 2 jako je interleukin-5, který způsobuje expanzi eosinofilů a IL-10, který vede k redukci buňkami zprostředkované imunity, která nakonec způsobuje zvýšení počtu infekcí kůže.

Topická léčba se používá jako doplněk k ostatním terapiím u pacientů se střední až těžkou psoriázou, ačkoliv tato léčba může být v případě středních psoriáz dostatečná. Topické terapie využívají Přípraveky s kamenouhelným dehtem (1 až 5 hmot.%). Ačkoliv je to nejčastěji využívaná topická terapie, kamenouhelný dehet nemá příjemnou vůni a barví oděv. O kamenouhelném dehtu se předpokládá, že je vůči psoriáze účinný, protože je toxický vůči T-buňkám, ale ne vůči buňkám kůže.

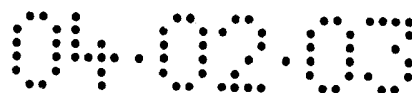
Další hlavní směr topické terapie využívá topicky podávané steroidy, ale dlouhodobé využívání fluorovaných kortikosteroidů (které jsou účinnější než hydrokortison) může vést ke striím, teleangiektáze a ecchymóze. Účinný může být topický anthranilový krém (1%) nebo anthralin v 1% salicylové kyselině v petroleu s vysokou dávkou a krátkou účinností, nebo také topicky podávaný syntetický retinoid tazaroten, může poskytnout krátkodobou úlevu, ačkoliv



jsou tyto přípravky iritující. Další terapie zahrnují retinoidy, jak je popsáno například v patentech U.S. Patenty č. 3934028; 3966967; 4021573 a 4216224. Další topické látky jako kalcipotrien a analoga vitamínu D (vitamín D3 nebo kalcipotrol) také poskytují omezenou úlevu i když keratolytika, jako je kyselina salicylová, mohou pomoci v odstranění tlustých šupin z psoriatických plaků. Viz U.S.patent č. 4483845 „Systemic Treatment of Psoriasis Using Certain Salicylates“. Extrakt z kamenouhelného dehtu, nejčastěji používané topické terapie, je obecně přisuzováno, že mírně dráždí kůži, a je to slabá antiseptická a keratolytická látka. Nicméně extrakt z kamenouhelného dehtu a salicyláty jsou považovány v podstatě za netoxické navzdory jistému stupni podráždění kůže spojeným s jejich používáním. Přes jejich omezenou účinnost a nepohodlí spojené s jejich používáním, jsou tyto topické terapie hlavní používané terapie pro střední psoriázy a jsou používány jako přídavná léčba u pacientů s těžším stupněm onemocnění.

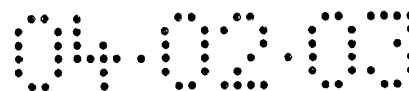
Je běžně pozorováno, že přírodní sluneční záření může být pro léčbu psoriázy prospěšné a to vedlo k užívání UV radiační terapie. Příklady jsou ukázány v patentovém nároku U.S.Patent č. 4153572 „Ultraviolet Emitting CeYMg Aluminate Lamp Phosphor for Psoriasis Treatment“ a U.S.Patent č. 4558700 „UV Radiation Device for Phototherapy of Dermatoses, Especially Psoriasis.“ UVB radiace (280-320 nm) postižených míst je jeden z nejpoužívanějších způsobů léčby pro středně těžká onemocnění, který je účinně násoben pokrytím kůže dehtem obsahujícím zvláčňující látky před radiací. U normální kůže zvyšuje UVB záření produkci faktoru TGF α (transforming growth factor alpha) keratinocyty, který urychluje jejich rychlost proliferace a zvětšuje tloušťku epidermis. UVB také zvyšuje infiltraci leukocytů v normální kůži a aktivuje funkce neutrofilních efektorů, což je důvod, proč přebytek slunečního záření poškozuje normální kůži. Nicméně u psoriatické kůže UVB inhibuje hyperplazii, snižuje proliferaci a odčerpáním lymfocytů z psoriatické epidermis vrací kůži k normálu.

UVB expozice není toxická vůči psoriatickým keratinocytům v dávkách, které zabíjí epidermální T-buňky, ačkoliv vykazuje malý účinek na dermální lymfocyty díky minimální penetraci UVB záření do dermis (Krueger, J.G., et al., „Successful Ultraviolet B Treatment of Psoriasis is Accompanied by a reversal of Keratinocyte Pathology and by Selective Depletion of Intradermal T-cells“ *J. Exp. Med.* 182: 2057 – 2068, 1999). To je důvod, proč nejběžnější terapie zahrnují UVA radiaci s delšími vlnovými délkami (320 – 380 nm), které umožňují radiaci zasáhnout do dermální vrstvy. Jeden běžný způsob léčby vyžaduje orální podávání psoriatik jednu hodinu před UVA ozářením, což je důvod, proč je tato terapie nazvána PUVA. PUVA terapie je účinná u pacientů s těžkým stupněm psoriázy a musí být opakována dva až třikrát týdně po dobu osmi týdnů. (Mayo Clinic: Update on the Treatment of Psoriasis, Mayo Clinic



update 14(3):7-8, 1998) Je známo, že PUVA je imunosupresivní ačkoliv krátkodobé vedlejší účinky jsou vztaženy k těm, které jsou spojeny s orálními psoriatiky a zahrnují nauseu, zvracení a bolesti hlavy. PUVA terapie obecně vede k dočasnému polevení. Z toho důvodu pacienti obvykle za svůj život obdrží mnoho terapií. Pomocí PUVA se záměrně způsobuje genotoxické poškození kůže při zabíjení T-lymfocytů v dermis a epidermálním rozhraní. Není tudíž neočekávané, že pacienti, kteří obdrží více než 250 takových terapií mají 5,5 krát větší riziko maligního melanomu (Peritz, A.E., et al., „Psoriasis, PUVA and Skin Cancer – Molecular Epidemiology: The Curious Question of T → A Transversions“, *J. Invest. Dermatol.*, Symposium Proceedings 4: 11-16, 1999), ti kteří obdrží více než 337 PUVA terapií mají riziko vzniku spinocelulárního karcinomu (SCC) 68 krát větší. Riziko je 26 krát zvýšené pro pacienty se 160 až 336 PUVA terapiemi. Dokonce u pacientů s nízkou expozicí (méně než 100 terapií) je riziko vzniku SCC 5 krát větší než pozadí. Při nadměrných expozicích obdržených psoriatickou kůží by se dalo očekávat větší riziko vzniku SCC u psoriatických plaků. Relativně málo častá maligní transformace psoriatikých lezí v SCC je důkaz, že psoriáza není pouze hyperplastické onemocnění. Protože keratinocyty jsou rezistentní vůči apoptóze, jsou více rezistentní k maligní transformaci, jak bylo pozorováno u senescentních buněk. Rozhodně, Bcl-x exprese u psoriatických keratinocytů nemusí být způsobena kooperací IFN-gama s CD8⁺ buňkami, ale díky faktu, že hyperproliferace a terapií indukované odlučování keratinocytů, ústí v urychlené stárnutí u postižených buněk. Normální kůže přilehlá k psoriatickým plakům je také vystavena působení PUVA terapie a je pravděpodobnější, že tyto buňky způsobují rakovinu kůže, která je často pozorována po 15 letech terapií.

Další systémové terapie zahrnují rentgenové ozařování poškozené oblasti stejně jako orální podávání kortikosteroidů díky jejich imunosupresivnímu účinku na cytotoxické T lymfocyty. Další často používané chemoterapeutické činidlo je metotrexát, který je zvláště výhodný u pacientů s psoriázou ačkoliv mezi nevýhody patří leukopenie a kumulativní jaterní toxicita, což vyžaduje časté monitorování jater biopsiemi tenkou jehlou. Cyklosporin byl nedávno schválen jako lék pro těžké psoriázy, ačkoliv dlouhodobá terapie s tímto lékem může způsobit hypertenzi a potencionálně nefrotoxicitu (viz Mayo Clinic citace, výše). Další chemoterapeutické činidlo proti rakovině, hydroxyurea, je středně účinné při ovlivňování psoriázy, ale jeho použití je také omezené díky hematologickým vedlejším účinkům. Syntetický retinoid, acitretin, může být také výhodný, ačkoliv retinoidy jsou teratogenní a pacienti používající acitretin mohou pociťovat extrémní suchost mukózních membrán a zvýšenou bolestivost kloubů, stejně jako mohou být detekovány zvýšené krevní triglyceridy a vzácněji zvýšená krevní hladina cholesterolu a jaterních enzymů.



Existují další látky, které jsou používány pro léčbu psoriázy, ale ty mají dokonce víc vedlejších účinků a nižší účinnost než terapie popsané výše. Léčba středních a těžkých psoriáz může být velice devastující, přesto jsou pacienti ochotni tyto terapie podstoupit za účelem zlepšení jejich nemoci. V některých patentech Spojených států jsou navíc k terapiím diskutovaným výše příklady dalších terapií, které jsou vyvíjeny pro psoriázu, jako ukázka extrémních kroků některých lidí pro léčbu onemocnění:

PN 4788057 „Process for the Treatment of Psoriasis using Typhoid Vaccine“

PN 4853388 „Method for Treating Psoriasis with Cytotoxic Agents“

PN 5501705 „Method for the treatment of Psoriasis with Electric Current“

PN 5527350 „Pulsed Infrared Laser Treatment of Psoriasis“

PN 5760006 „Anticonvulsant Derivatives useful in Treating Psoriasis“

PN 5800831 „Psoriasis Treatment with Polymer Film“

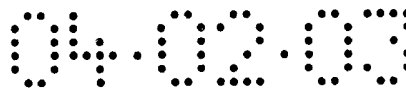
PN 5833996 „Treatment of Psoriasis using Dead Cells of Mycobacterium Vaccae“

PN 5836999 „Method and Apparatus for Treating Psoriasis using Pulsed Electromagnetic Radiation“

PN 5976505 „Method for Cryogenically Treating Psoriasis with Liquid Nitrogen or Liquid Nitrous Oxide“

Díky často tvrdým terapeutickým strategiím, které dominují psoriatickým terapiím, byly navrženy následující formulace, jejichž úkolem je chránit povrch kůže bez navádění buněk k hyperproliferaci, bez potlačování imunitního systému a bez působení změn, které vedou ke zvýšenému riziku rakoviny kůže nebo jiných stavů.

Podobně, účinná terapeutická činidla jsou určena pro léčbu atopických dermatitid a dokonce účinné terapeutické látky často mají velice krátký účinek. Většina terapií je toxická nebo mají dlouhodobé následky jako v případě psoriáz. Steroidy jsou v současnosti nejrozšířenějším topickým terapeutikem, ale jelikož jsou často neúčinné pro ovlivňování zánětu, používá se také UVA a UVB terapie, stejně jako kamenouhelný dehet. Imunosupresivní terapie s využitím cyklosporinu, topicky aplikovaného tacrolimu (používaný při orgánových transplantacích), metotrexátu (i když není tak účinný jako u psoriáz) a dalších podobných chemoterapeutických látek, jsou také používány vzhledem k účinku na imunitní odpověď zprostředkovanou T-buňkami, stejně jako azathiopren a interferon gama. Ačkoliv tyto terapeutické postupy mohou docílit remise, remise mají tendenci být krátké a často brzy vyžadují přídatnou terapii, což nutí pacienty volit mezi toxickou terapií a devastujícím kožním onemocněním.



Stručný popis obrázků

Obr. 1a je tabulka popisující klinickou historii subjektů 1 až 4 jednoho provedení podle vynálezu
 Obr. 1b je tabulka popisující klinickou historii subjektů 5 až 8 jednoho provedení podle vynálezu
 Obr. 2a je fotografie ukazující nohy subjektu 5 jeden den po léčbě jedním provedením podle vynálezu a Obr. 2b je fotografie ukazující nohy z fotografie 2a jeden týden po léčbě jedním provedením podle vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

K otestování různých formulací glukosaminu s vhodnými synergickými komponentami na účinnost pro zlepšení stavu kůže subjektů byly provedeny studie na lidských subjektech trpících různými stupni psoriázy.

Subjekty, které se zúčastnily následujících studií jsou detailněji popsány na Obr. 1a a 1b. V popisu následujících studií jsou reference k Obr. 1a a 1b.

Studie 1:

Tato studie zahrnovala subjekty 1, 2 a 3 (Obr. 1a).

Následující Přípravek byl využíván jednou nebo dvakrát denně.

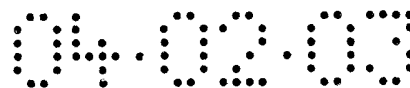
zvlhčující krém:	77,4 hmotn. %
extrakt z kamenouhelného dehtu:	3 hmotn. %
D-glukosamin HCl:	20 hmotn. %

Výsledky:

Subjekt 1 zaznamenal po dvou týdnech zlepšení, ale léze stále přetrvávaly a kůže zůstávala začervenalá. Subjekt 2 shledal, po několika málo dnech přestalo svědění na jeho nohách, ale další účinek nebyl pozorován a svědění se vrátilo. Subjekt 3 byl vyloučen, protože vykazoval citlivost vůči kamenouhelnému dehtu a po dvou aplikacích byla terapie přerušena díky zvětšujícímu se zánětu. Tento subjekt si byl zřejmě vědom této citlivosti, ale souhlasil s testováním formulace bez znalosti jejích složek, které byly popsány jako složky běžně dostupné bez lékařského předpisu v lékárnách nebo obchodech se zdravou výživou.

Závěr:

Žádný ze subjektů neměl v minulosti prospěch z volně prodejných přípravků s obsahem 3 hmotn.% kamenouhelného dehtu, ale subjekty 1 a 2 pociťovaly, poprvé, počáteční úlevu, která mohla být způsobena částečně díky protizánětlivému účinku glukosaminu spojenému se supresivním účinkem kamenouhelného dehtu na aktivované T-lymfocyty. Fakt, že subjekt 3 nebyl schopen používat jakýkoliv přípravek obsahující kamenouhelný dehet zdůraznilo, že



některá individua s psoriázou mohou mít extrémní citlivost k tomuto běžně používanému prostředku. Pro subjekty citlivé na kamenouhelný dehet účinná náhrada může být alternativní keratolytikum, jako je salicylová kyselina v množství přibližně 1 – 5 hmot.% nebo další vhodné salicyláty.

Studie 2:

Tento experiment zahrnul pouze subjekty 1 a 2 plus několik dalších se středním stupněm psoriázy.

Formulace:

zvlhčující krém:	92 hmotn. %
berberin (extrakt z semen Oregonské vinné révy)	5 hmotn. %
oleuronein (extrak z olivového listí)	3 hmotn. %

Výsledky:

Tato formulace neměla na subjekt 1 žádný efekt, zatímco subjekt 2 zaznamenal lehký pokles zánětu, ale psoriatické léze stále přetrvávaly. Tato formulace byla předtím testována na množství subjektů se středním stupněm psoriázy, tyto subjekty ji shledávaly pomáhající. Nicméně, vzhledem k tomuto testu se subjekty se středním až těžkým stupněm psoriázy, měl pouze malý efekt.

Závěr:

Jak bylo předtím řečeno, dobré zvlhčující činidlo může být postačující pro lehké psoriázy. Jelikož tato formulace obsahovala relativně vysokou koncentraci berberinu, je zřejmé, že formulace s berberinem rozšířená o oleuropein není adekvátní pro těžší poškození.

Studie 3:

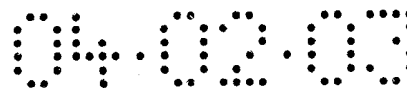
Tato studie zahrnovala subjekty 1, 2 a 3.

Formulace:

zvlhčující krém:	82,5 hmotn. %
berberin (extrakt z semen Oregonské vinné révy)	4,7 hmotn. %
oleuronein (extrak z olivového listí)	2,8 hmotn. %
D-glukosamin HCl:	10 hmotn. %

Výsledky:

Subjekt 1 zaznamenal určité zlepšení, ale po dvou týdnech užívání byla postižená místa stále červená a vykazovala zánět. Subjekt 2 zaznamenal malé zlepšení, ale menší ve srovnání s předchozími dvěma formulacemi. Subjekt 3 zaznamenal zlepšení po 4 aplikacích, ale mělo by



být poznamenáno, že jeho léze byly méně těžké než u ostatních subjektů této studie, navzdory rodinné historii velice těžkých psoriáz (jeho otec a strýc).

Studie 4:

Tato studie zahrnula subjekty 1, 2, 4, 5, 6, 7 a 8. Obr. 1a a 1b.

Formulace

zvlhčující krém:	76,5 hmotn. %
berberin	3,5 hmotn. %
oleuronein	2 hmotn. %
glukosamin	18 hmotn. %

Výsledky:

Subjekt 1 zaznamenal zlepšení ve dvou dnech a léze kompletně vymizely po dvou týdnech.

Subjekt 2 vykazoval podobnou odpověď, léze vymizely ze všech míst s výjimkou drobných reziduí na jeho kolenech. Ačkoliv všechny jeho léze kompletně zmizely během dvou týdnů s výjimkou jeho kolen a holení, tyto přetrvávající léze kompletně zmizely po následujících dvou týdnech užívání. Bylo poznamenáno jeho ženou, že to bylo poprvé, kdy ho viděla bez psoriatických lézí navzdory mnoha terapiím, které podstoupil v minulosti včetně rentgenového záření, UVA a UVB, orálně a topicky podávaných steroidů a dalších variant. Tyto terapie nejpravděpodobněji ohrožovaly tkáň vyskytující se pod lézemi, což učinilo jeho zlepšení více spektakulární poté, co onemocnění odolávalo všem terapiím po dobu 57 let. Ačkoliv měl v minulosti částečné remise s výše uvedenými terapiemi, jeho léze nikdy kompletně nezmizely, dokud nepoužil formuli podle vynálezu.

Subjekt 4, který je čínského původu, postižený psoriázou dva roky, a který byl léčen různými krémy předepsanými dermatology pro léze na jeho rukou, loktech a rukou. Ačkoliv předchozí terapie byly účinné, psoriatické léze se vracely po dvou týdnech nebo i dříve, ale takto uplynuly dva měsíce bez návratu při používání formulace ve studii 4, která nejen že prodlužuje remisi, ale vykazuje účinnost, která je velice dobře zaznamenatelná už v jednom týdnu, s kompletním vymizením lézí během dvou nebo tří týdnů.

Subjekt 5 je 19 měsíční batole s kavkazským původem, které mělo červené šupinaté a svědicí léze na svých chodidlech a spodních částech nohou od počátku. Bylo zjištěno, že jeho onemocnění souvisí s alergií, jak je časté v případě ekzématozních lézí přítomných u dětí. Když byla experimentální terapie poprvé aplikována, díky přítomnosti otevřených lézí, subjekt shledával tuto terapii velice dráždivou a snažil se ji setřít a odstranit ponožky, které mu byly dány na nohy, aby se zabránilo odstranění Přípravku. Ráno po první aplikaci byly léze zatažené,



jak je ukázáno na obr. 2a. Ačkoliv byl velice nedůvěřivý, subjekt dovolil, aby byla terapie aplikována další večer. Během týdne léze kompletně zmizely, jak je ukázáno na obr. 2b. Když se následně setkal s pšenicí, léze se vrátily, nicméně zmizely během dvou dnů po použití formulace. Navzdory použití mnoha terapií, včetně topicky podávaných hydrokortisonů, subjekt předtím nezažil kompletní úlevu a teď, pokud byl vystaven alergenů (vykazoval mnoho alergických reakcí, navíc ke glutenu) a cítil, že ho začínají svědit nohy, subjekt běžel k lednici a ukazoval na krém a nyní je velice nedočkavý aplikace, která mu přináší okamžitou úlevu. Tak, ačkoliv formulace studie 4 nepůsobí na příčinu kožních vyrážek subjektu, které mají alergickou etiologii, velice rychle eliminuje vzniklé léze.

Subjekt 6 je žena ve věku 81 let italského původu. Po postižení psoriázou, která vykazovala posledních deset let vzrůstající stupeň závažnosti, bylo pro ni nezbytné absolvovat spoustu návštěv u dermatologů, žádná z nich pro ni neznamenal trvalou úlevu, dokud nepoužila formulaci 4, popsanou výše.

Subjekt 7 je žena ve věku 29 let s psoriázou na loktech, tváři, kolenech a malé skvrny na jejích nohou. V minulosti subjekt obecně pociťoval časově omezenou úlevu díky kortisonovým krémům po několikátýdenním používání, ale při užívání této formulace, její léze kompletně vymizely během 3 dnů, ačkoliv začervenání přetrvávalo po několik málo dalších dnů.

Subjekt 8 je chlapec černošského původu ve věku čtyři a půl roku s lézemi na jeho loktech a kolenech. Léze byly spojeny se svěděním a dráždivostí. Po použití formulace studie 4 po dobu dvou dní, svědění přestalo. Po jednom týdnu používání formulace studie 4 nemohly být léze vizuálně pozorovány.

Celkové shrnutí

Studie 1 ukazuje, že přidavek glukosaminu ke krému s velkým obsahem kamenouhelného dehtu, který není k dostání na lékařský předpis, způsobuje, že krém je účinnější u osob, u kterých předtím neměl žádný účinek.

Studie 2 a 3 ukazují, že zvláčňující krém s protizánětlivými antioxidanty může prospívat lehkým psoriázám, ale bez přídavku glukosaminu nebo s nízkou dávkou glukosaminu, účinek se omezil pouze vynikající zvlhčující přípravek s antioxidanty.

Jak je ukázáno ve studii 4, synergická interakce dvou bylinných extraktů a účinného množství glukosaminu způsobuje nad očekávání prospěšný účinek, který nemohl být předpovězen na základě účinku těchto dvou bylin samostatně nebo nízké koncentrace glukosaminu s oběma bylinami nebo s nízkou koncentrací kamenouhelného dehtu. Z těchto studií je zřejmé, že účinné množství glukosaminu zvyšuje terapeutický účinek známých



terapeutik jako je kamenouhělý dehet. Dále, glukosamin se zdá, že má synergický účinek s látkami, které samotné mohou mít prospěšný účinek u lehkých onemocnění, ale mají malý účinek na střední a těžká onemocnění.

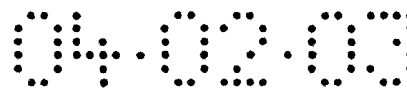
Ačkoliv přídavek 10% glukosaminu k formulaci s bylinami působí reálné zlepšení u rezistentních psoriáz, trvá dlouhou dobu, aby bylo vidět zlepšení. Nicméně s 18% glukosaminem (dokonce i s nižší koncentrací bylinných extraktů) bylo vylepšení markantní a kompletní během dvou až třech týdnů, dokonce pro ty nejrezistentnější léze. Tak použití relativně vysoké koncentrace glukosaminu (větší než 10%) bylo schopné zvýšit protizánětlivý účinek berberinu a oleuropeinu stejně jako jakékoliv další zdravotní účinky, takže tyto byliny mohou být použity k účinné a netoxické léčbě ekzematózních lézí, lézí které neodpovídají na UVA, UVB, rentgenové záření, systémové steroidy, metotrexát a mnoho dalších vysoce toxických terapií, které vyžadují podrobné vyšetření pacienta pro sledování počtu krevních buněk pacienta, jaterní toxicity, ledvinové toxicity a dalších vážných vedlejších účinků.

I když byl vynález popsán v odkazech k ilustrativním provedením, tento popis není zamýšlen, aby byl vytvořen v omezeném významu. Různé modifikace a kombinace ilustrativních provedení, stejně jako dalších provedení podle vynálezu, budou odborníkovi po seznámení se s popisem zřejmé. Je tedy zamýšleno, že přiložené nároky zahrnují všechny takové modifikace nebo provedení.

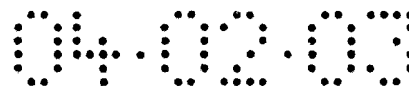
(upravené patentové nároky určené pro průzkum)

PATENTOVÉ NÁROKY

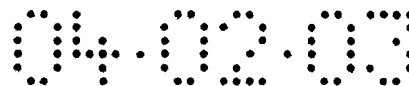
1. Formulace, vyznačující se tím, že obsahuje glukosamin ve zvláčňující bázi, přičemž může být vhodná pro topickou aplikaci na lidskou kůži a dále minimálně částečně potlačuje lokálně v oblasti topické aplikace produkci alespoň jednoho cytokinu, který stimuluje proliferaci keratinocytů rezistentních vůči apoptóze.
2. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že alespoň jeden cytokin zahrnuje interleukin-2.
3. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že alespoň jeden cytokin zahrnuje interferon gama.
4. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že alespoň jeden cytokin zahrnuje interleukin-2 a interferon gama.
5. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že alespoň jeden cytokin je potlačen díky alespoň supresi T-buněčné populace, která sekretuje tento alespoň jeden cytokin.
6. Formulace podle nároku 5, vyznačující se tím, že T-buněčná populace zahrnuje CD8⁺ T-buňky.
7. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že formulace potlačuje CD8⁺ T-buňky.
8. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že dále obsahuje alespoň jeden protizánětlivý antioxidant.
9. Formulace podle nároku 8, vyznačující se tím, že alespoň jeden protizánětlivý antioxidant pochází z bylinného zdroje.
10. Formulace podle nároku 9, vyznačující se tím, že alespoň jeden protizánětlivý antioxidant zahrnuje berberin.
11. Formulace podle nároku 9, vyznačující se tím, že alespoň jeden protizánětlivý antioxidant zahrnuje oleuropein.
12. Formulace podle nároku 8, vyznačující se tím, že dále obsahuje kamenouhelný dehet.
13. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že zvláčňující báze zahrnuje zvlhčující krém.
14. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že formulace poskytuje symptomatickou úlevu u psoriázy.
15. Formulace podle nároku 2, vyznačující se tím, že alespoň jeden protizánětlivý antioxidant zahrnuje berberin a oleuropein.



16. Formulace podle nároku 15, vyznačující se tím, že glukosamin, berberin a oleuropein jsou přítomny v relativních množstvích zahrnujících poměr přibližně 9 : 1,75 : 1 glukosaminu, berberinu a oleuropeinu podle uvedeného pořadí.
17. Formulace podle nároku 15, vyznačující se tím, že glukosamin je obsažen v rozmezí přibližně 5 – 25 hmotn.%, berberin je obsažen přibližně v rozmezí 1 – 10 hmotn.% a oleuropein je obsažen v rozmezí přibližně 0,5 – 7,5 hmotn.% formulace.
18. Formulace podle nároku 15, vyznačující se tím, že zvláčňující báze je obsažena pro vybalancování hmotnosti formulace.
19. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že glukosamin je obsažen přibližně v množství 5 – 25 hmotn.% formulace.
20. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že kůže dále obsahuje krevní cévky schopné podstoupit angiogenesi a kůže dále obsahuje také pojivovou tkáň, přičemž formulace inhibuje angiogenezi bez podstatného ohrožení pojivové tkáně v okolí oblasti aplikace.
21. Formulace podle nároku, vyznačující se tím, že kůže dále obsahuje pojivovou tkáň, přičemž formulace kůži poskytuje protizánětlivý účinek v okolí oblasti aplikace bez podstatného ohrožení pojivové tkáně v okolí oblasti aplikace.
22. Formulace podle nároku 1, vyznačující se tím, že formulace stimuluje produkci mukopolysacharidů v kůži okolo oblasti aplikace.
23. Formulace vhodná pro topickou aplikaci na kůži savců, vyznačující se tím, že obsahuje glukosamin a extrakt z alespoň jedné byliny, přičemž extrakt z této alespoň jedné byliny zvyšuje alespoň jeden z následujících biologických účinků: protizánětlivý, antioxidační, antibakteriální, antimikrobiální, protisvědivý účinek, účinek proti adhezi krevních destiček, vasodilataci nebo keratolýzu.
24. Formulace podle nároku 23, vyznačující se tím, že extrakt z alespoň jedné byliny zahrnuje extrakt z olivového listí.
25. Formulace podle nároku 23, vyznačující se tím, že extrakt z alespoň jedné byliny zahrnuje extrakt ze Oregonské vinné révy .
26. Formulace podle nároku 23, vyznačující se tím, že extrakt z alespoň jedné byliny zahrnuje extrakt z olivového listí nebo ze semen Oregonské vinné révy.
27. Formulace podle nároku 23, glukosamin a alespoň jeden extrakt působí synergicky na kůži aby mírnily kožní onemocnění.
28. Formulace podle nároku 24, vyznačující se tím, že extrakt z olivového listí obsahuje oleuropein.



29. Formulace podle nároku 24, vyznačující se tím, že extrakt z Oregonské vinné révy obsahuje berberin.
30. Formulace podle nároku 23, vyznačující se tím, že alespoň jeden extrakt obsahuje berberin a oleuropein.
31. Formulace vhodná pro topickou aplikaci na kůži savců, vyznačující se tím, že obsahuje glukosamin v rozmezí přibližně 5 – 25 hmotn.%,
berberin přibližně v rozmezí 1 – 10 hmotn.%,
oleuropein v rozmezí přibližně 0,5 – 7,5 hmotn.% a
zvláčňující báze v rozmezí přibližně 47,5 – 93,5 hmotn. %,
přičemž mírní kožní onemocnění lokálně v oblasti aplikace.
32. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu.
33. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje dermatitidy.
34. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje hyperproliferaci keratinocytů, které jsou rezistentní vůči apoptóze.
35. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje léze.
36. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje ekzém.
37. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje atopickou dermatitidu.
38. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje hyperplazii keratinocytů.
39. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje šupinaté plaky.
40. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu, která se projevuje tvorbou plaků.
41. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu, která se projevuje tvorbou kapek.
42. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu, která se projevuje tvorbou puchýřků.
43. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje diskrétní erytematózní puchýřky.
44. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje plaky pokryté stříbrnými šupinami.
45. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje šupinaté svědivé skvrny, které krvácejí, pokud je šupina odstraněna.



46. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje epidermální hyperplazii.
47. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje poškození buňkami zprostředkované imunity způsobující zvýšený počet infekcí kůže.
48. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje zapojení zánětlivých T-buněk.
49. Formulace podle nároku 48, vyznačující se tím, že T-buňky exprimují kutánní lymfocytární antigen.
50. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění je chronické.
51. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že kožní onemocnění je rekurentní.
52. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě netoxická.
53. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě nezapáchající.
54. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě nezabarvující.
55. Formulace podle nároku 31, vyznačující se tím, že dále obsahuje účinné množství steroidních sloučenin.
56. Formulace podle nároku 31, kde formulace je v podstatě nedráždivá.
57. Způsob léčby kožního onemocnění, vyznačující se tím, že se připraví formulace obsahující:
glukosamin v rozmezí přibližně 5 – 25 hmotn.%,
berberin přibližně v rozmezí 1 – 10 hmotn.%
oleuropein v rozmezí přibližně 0,5 – 7,5 hmotn.% a
zvláčňující báze v rozmezí přibližně 47,5 – 93,5 hmotn.%; přičemž se formulace topicky aplikuje na postiženou kůži.
58. Způsob léčby kožního onemocnění, vyznačující se tím, že se připraví formulace obsahující glukosamin a extrakt z alespoň jedné byliny, kde alespoň jeden bylinný extrakt zvyšuje alespoň jeden z následujících biologických účinků: protizánětlivý, antioxidační, antimikrobiální a protisvědivý účinek, účinek zamezující adhezi krevních destiček, vasodilatační nebo keratolytický účinek; přičemž se formulace topicky aplikuje na postiženou kůži.
59. Způsob pro léčbu kožního onemocnění, vyznačující se tím, že se připraví formulace obsahující glukosamin a alespoň jeden protizánětlivý antioxidant ve zvláčňující bázi; přičemž se formulace topicky aplikuje na postiženou kůži.
60. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu.
61. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje dermatitidu.



62. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje hyperproliferaci keratinocytů rezistentních vůči apoptóze.
63. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje zánětlivé léze.
64. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje ekzém.
65. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje atopickou dermatitidu.
66. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje hyperplazii keratinocytů.
67. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje šupinaté plaky.
68. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje, která se projevuje tvorbou plaků.
69. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu, která se projevuje tvorbou kapek.
70. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje psoriázu, která se projevuje tvorbou puchýřků.
71. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje diskrétní erytematózní puchýřky.
72. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje plaky pokryté stříbrnými šupinami.
73. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje šupinaté svědivé skvrny, které krvácejí, pokud je šupina odstraněna.
74. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje epidermální hyperplazii.
75. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje poškození buňkami zprostředkované imunity způsobující zvýšený počet infekcí kůže.
76. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění zahrnuje zapojení zánětlivých T-buněk.
77. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že T-buňky exprimují kutánní lymfocytární antigen.
78. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění je chronické.
79. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že kožní onemocnění je rekurentní.
80. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě netoxická.
81. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě nezapáchající.
82. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě nezabarvující.



83. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že formulace dále obsahuje účinné množství steroidních sloučenin.
84. Způsob podle nároku 59, vyznačující se tím, že formulace je v podstatě nedráždivá.
85. Přípravek pro topickou aplikaci na kůži uzpůsobený pro léčbu psoriázy, vyznačující se tím, že obsahuje
farmaceuticky účinné množství glukosaminu nebo jeho soli, vyšší než přibližně 5 hmotn.%,
farmaceuticky účinné množství berberinu nebo jeho soli, vyšší než přibližně 1 hmotn.%
farmaceuticky účinné množství oleuropeinu nebo jeho soli, vyšší než přibližně 0,5 hmotn.% .
86. Přípravek podle nároku 85, vyznačující se tím, že dále obsahuje keratolytické činidlo.
87. Přípravek podle nároku 86, vyznačující se tím, že keratolytické činidlo zahrnuje extrakt z kamenouhelného dehtu.
88. Přípravek podle nároku 86, vyznačující se tím, že keratolytické činidlo zahrnuje salicylát.
89. Přípravek podle nároku 88, vyznačující se tím, že salicylát zahrnuje salicylovou kyselinu.
90. Přípravek podle nároku 85, vyznačující se tím, že berberin je z bylinného zdroje.
91. Přípravek podle nároku 85, vyznačující se tím, že oleuropein je z bylinného zdroje.
92. Přípravek podle nároku 85, vyznačující se tím, že dále obsahuje zvláčňující bázi.
93. Přípravek pro topickou aplikaci na kůži, vyznačující se tím, že obsahuje glukosamin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v množství vyšším než přibližně 5 hmotn.% přípravku, berberin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v množství přibližně alespoň 1 hmotn.% přípravku,
oleuropein nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl v množství přibližně alespoň 0,5 hmotn.% přípravku.
94. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že je uzpůsoben k poskytování symptomatické úlevy od psoriázy.
95. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že je uzpůsoben k poskytování symptomatické úlevy od atopické dermatitidy.
96. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že glukosamin je obsažen přibližně v množství 5 – 25 hmotn. % přípravku.
97. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že dále obsahuje keratolytické činidlo
98. Přípravek podle nároku 97, vyznačující se tím, že keratolytické činidlo zahrnuje salicylovou kyselinu.
99. Přípravek podle nároku 97, vyznačující se tím, že berberin je složka extraktu ze semen vinné révy.

100. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že oleuropein je složka extraktu z olivového listí.
101. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že dále obsahuje zvláčňující bázi.
102. Přípravek podle nároku 101, vyznačující se tím, že zvláčňující báze zahrnuje zvlhčující krém.
103. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že dále obsahuje zahrnuje extrakt z kamenouhelného dehtu.
104. Přípravek podle nároku 93, vyznačující se tím, že glukosamin je obsažen v rozmezí přibližně 5 – 25 hmotn.%, berberin je obsažen přibližně v rozmezí 1 – 10 hmotn.% a oleuropein je obsažen v rozmezí přibližně 0,5 – 7,5 hmotn.% přípravku.
105. Přípravek pro topickou aplikaci na kůži, vyznačující se tím, že relativní množství glukosaminu, berberinu a oleuropeinu je v poměru přibližně 9 : 1,75 : 1 glukosaminu, berberinu a oleuropeinu, v uvedeném pořadí.

Obr. 1a

Klinická historie subjektů 1 - 4

Věk a pohlaví	1. 12-letá dívka	2. 77-letý muž	3. 35-letý muž	4. 49-letý muž
Rasový/etnický původ	britský, bílá	britský, bílý	německý, bílý	čínský
Povolání	student	jednatel s realitami	počítačový technik	inženýr
Postižená místa	loktý, vnitřní paže, kůže na temeni hlavy, levé ucho	loktý, kolena, zápěstí, kůže na temeni hlavy a obličej	kolena a holeně	paže, lokty, dlaně
Doba trvání	6,5 let	57 let	4 – 5 let	2 roky
Závažnost	kolena a paže těžká uši a kůže na temeni hlavy střední	Těžká psoriáza se silnými šupinatými plaky	střední	střední
Předchozí terapie	Beltrivate, kortisonový krém, další topické přípravky	Synalar, Beltrivate, rentgenové záření, UV, orálně podávaný kortison, různé další topické masti	Citlivý vůči kamenouhelnému dehtu, takže používal hydrokortisonové krémy a bylinné masti. Všechny výše uvedené přípravky způsobovaly pomalé zlepšování během užívání s propuknutím po několika týdnech.	předepsané krémy, krémy působily asi po dvou týdnech, ale léze se brzy vracely.
Odpověď vůči formulaci ve Studii 4	Zlepšení zaznamenáno po dvou dnech, léze zmizely po dvou týdnech bez zarudnutí nebo jizev	Léze na loktech, rukou a obličejí zmizely po dvou týdnech, na kolenech za čtyři týdny. (Jeho žena poznamenala, že je to poprvé, co ho zná, kdy nemá kompletně žádné psoriatické léze)	(Pozn. Tento subjekt byk úspěšně léčen formulací ze Studie 3 a neúčastnil se studie 4. Nicméně po léčbě jeho léze zmizely během čtyřech dnů a neobjevily se po dobu více než čtyřech měsíců)	Léze se zlepšily po jednom týdnu, zmizely ve 2 – 3 týdnech.

Pozn. U subjektů 1, 2 a 3 byl zaznamenán rodinný výskyt psoriázy

Obr.1b

Klinická historie subjektů 5 - 8

Věk a pohlaví	5. 19-ti měsíční chlapec	6. 80-letá žena	7. 29-letá žena	8. 4. 5-letý chlapec
Rasový/etnický původ	britský, bílý	italský, bílá	portugalský, bílá	americký, černý
Povolání	N/A	knihovnice v penzi	filmový/TV herec	předškolák
Postižená místa	tvář, nohy, chodidla	předloktí, spodní nohy a holeně, druhá strana dlaní, 2 roky	lokty, tvář, kolena, malé skvrny na nohách, 5 let	lokty, kolena
Doba trvání	18 měsíců	2 roky	5 let	2 roky
Závažnost	těžká, zhoršená alergeney	těžká a velká svědivost	síťední	mírná-síťední
Předchozí terapie	Aveemp, emu olej, hydrokortison	Belamethason, 1% kortison, bylinné krémy	kortisonový krém, emu olej a parní koupele. Kortison nezabíral. Emu olej a parní koupele pomáhaly.	betnovate, různé topické masti. Časová úleva. Nezbytná opakovaná léčba.
Odpověď vůči formulaci ve Studii 4	Vylepšení ve 3 dnech, léze zmizely během týdne. Návrat po styky s pšenicí, ale formulace vedla k násobně zrychlenému uzdravení ve srovnání s předchozími léčbami. (Viz fotografie obr. 2a – jeden den aplikaci 2x denně a obr. 2b - o týden později.)	Zlepšeno během 5 – 7 dnů. Léze kompletně zmizely po 7 – 10 dnech.	Stroupky a loupající se kůže zmizela během 3 dnů. Zacervenání zmizelo několik dní později.	Svědění přestalo po dvou dnech; léze zmizely během týdne. Měl postiženého (Pozn. Měl postiženého rodiče, kterému byl krém také prospěšný)

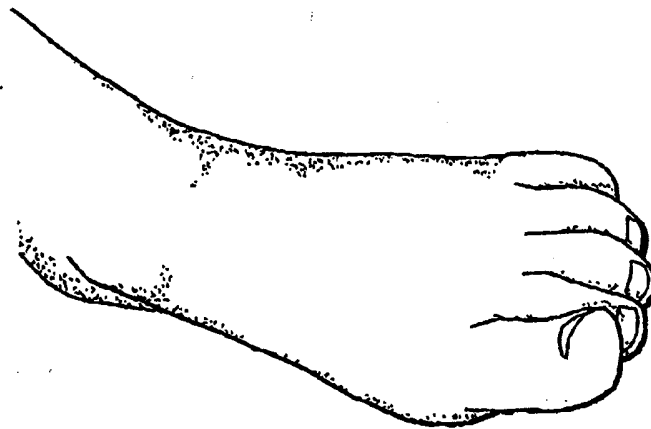
Pozn. U subjektu 8 byl zaznamenán rodinný výskyt ekzematických lézí.

04.02.03

2002-28
354



Obr. 2a



Obr. 2b