

UŽITNÝ VZOR

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2009 - 21110**
(22) Přihlášeno: **15.04.2009**
(47) Zapsáno: **25.05.2009**

(11) Číslo dokumentu:

19654

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 39/116 (2006.01)
A61K 39/05 (2006.01)
A23L 1/28 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
C12N 1/16 (2006.01)
C12N 1/20 (2006.01)
C12R 1/725 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61K 36/064 (2006.01)
C12R 1/74 (2006.01)
C12R 1/72 (2006.01)

(73) Majitel:

Helvetia Pharma a. s., Praha, CZ

(72) Původce:

Ryšávka Petr RNDr., Nemojany, CZ

(74) Zástupce:

RNDr. Kateřina Hartvichová, Na Bělidle 3, Praha 5, 15000

(54) Název užitého vzoru:

Přípravek pro humánní užití obsahující směs kmenů mikroorganismů

CZ 19654 U1

Přípravek pro humánní užití obsahující směs kmenů mikroorganismů

Oblast techniky

Technické řešení se týká složení přípravku spadajícího do kategorie léčiva, kosmetického přípravku, zdravotního prostředku, potravin pro zvláštní výživu nebo doplňku stravy, určeného zejména ke zvýšení obranyschopnosti, pro prevenci a léčbu gynekologických infekcí kvasinkového a bakteriálního původu, proti akné a pro celkové zvýšení imunity pro aplikaci v různých formách.

Dosavadní stav techniky

Ke zlepšení celkového imunitního systému lidí všech věkových kategorií od dětí po populaci v důchodovém věku se stále častěji používají imunopreparáty ve formě nejen léčiv, ale i různých speciálních doplňků stravy s velmi variabilním složením. Tyto imunopreparáty jsou doporučovány jak pro prevenci, léčbu, tak jako doplněk specifické léčby řady běžných onemocnění. V dnešní době jsou známy preparáty vyráběné z různých částí rostlin, mikroorganismů i živočišných tkání, jejichž složení a uplatnění je různé a je odvozeno od vlastností a složení výchozích produktů.

K léčbě gynekologických infekcí, zejména mykóz vyvolaných patogenními kvasinkami a nižšími houbami, se v posledních letech vyvinula řada antimykotik, jejichž vývoj je velmi komplikovaný, zdoluhavý a vyžaduje značné finanční investice. Důvodem je zejména vysoká různorodost potenciálně patogenních mikroorganismů a jejich schopnost odolávat účinným látkám. Samotné klinické testy představují velmi komplikovanou a komplexní sadu postupů vyžadující vedle vysokých finančních prostředků především také dlouhý časový horizont. V současné době prodělává vaginální mykózu přibližně 75 % žen z celkové populace. Nejčastějším původcem tohoto onemocnění bývá mikroorganismus *Candida albicans* (přibližně 85 % případů). Co do četnosti pak při tomto onemocnění následují kvasinky *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* a *Candida krusei*. Infekce kvasinkovými mikroorganismy jsou nejčastěji léčeny s využitím antimykotik. Druhou velmi častou vaginální infekcí bývá bakteriální vaginóza, jejíž etiologie je podstatně komplikovanější ve srovnání s mykotickými infekcemi. Ve velké části případů je bakteriální vaginóza provázena přemnožením bakteriálního kmene *Gardnerella vaginalis* na úkor laktobacilů. Uvedený typ infekce je obvykle léčen antibiotiky. V případě kombinovaných onemocnění, která bývají poměrně frekventovaná, je nutno užívat širokospektrá chemoterapeutika nebo kombinaci antibiotik a antimykotik.

Dané problematice je věnována poměrně široká publicita v odborné literatuře a do současné doby bylo ověřeno i několik různých typů imunopreparátů určených k imunoterapii urogenitálních infekcí včetně kandidóz, což je patrné zejména ze spisů CS 277 558, US 2002/160009, RU 2 185 842, WO 96/07426, US 6099853, US 4678748, US 4732763, US 5032404, US 5288639, US 5578309, DE 10 2004046 391.3, WO 03/018051, WO 99/38529, DE 38 17 762, CZ 16501 U1. Hlavní nevýhodou přípravků uvedených v citovaných spisech je poměrně úzká specifická použitelnost, týkající se vlivu na imunitu, způsobu podání, spektra účinku, rozsahu cílových skupin apod.

Dokumenty WO 2006/032533 a CZ 16501 U1 popisují přípravek na bázi kombinace několika kmenů rodu *Candida* a kmene druhu *Propionibacterium acnes*. Tyto přípravky jsou zacíleny proti vaginálním mykózám způsobeným mikroorganismy rodu *Candida*. Jejich nevýhodou je, že neřeší problém kombinovaných mykotických a bakteriálních onemocnění.

Navrhované řešení si klade za cíl uvést na trh imunomodulační přípravek nového složení, určený zejména proti vaginálním mykózám a bakteriálním vaginózám a pro celkové zvýšení imunity, který by byl aplikovatelný per os nebo topicky zejména pro ženy a jejich partnery a byl by použitelný jednak samostatně pro preventivní aplikaci a jednak jako součást, resp. doplněk specifické konvenční terapie s jiným farmaceutickým přípravkem.

Podstata technického řešení

Předmětem předkládaného technického řešení je přípravek pro humánní užití, který obsahuje jako účinné složky směs kmenů mikroorganismů ve složení:

- 5 až 30 hmotnostních % kmene *Candida albicans*
 5 až 20 hmotnostních % kmene *Candida glabrata*
 do 4 hmotnostních % kmene *Candida krusei*
 do 10 hmotnostních % kmene *Candida tropicalis*
 1 až 10 hmotnostních % kmene *Gardenella vaginalis*
 10 až 50 hmotnostních % kmene *Propionibacterium acnes*.
- 10 S výhodou jsou kmeny *Candida albicans* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0801, CCY 29-3-109, CCM 8186, CCM 8215, CCM 8226, CCM 8261, CCM 8275, CCM 8311, CCM 8315, CCM 8320 nebo jejich směsi, kmeny *Candida glabrata* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0802, CCY 26-20-21, CCM 8270 nebo jejich směsi, kmeny *Candida krusei* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0803, CCY 29-9-15, ATTC 28870™ nebo jejich směsi, kmeny
 15 *Candida tropicalis* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 8223, CCM 8264, CCM 8268 nebo jejich směsi, kmeny *Gardenella vaginalis* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 6221, CCM 6222, CCM 6223 nebo jejich směsi, a kmeny *Propionibacterium acnes* vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 3343, CCM 3437, CCM 3344, CCM 3438, CCM 7417 nebo jejich směsi.

20 Předmětem technického řešení je přípravek pro humánní užití, který obsahuje jako účinné složky směs kmenů mikroorganismů ve složení:

- 5 až 30 hmotnostních % kmene *Candida albicans* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0801, CCY 29-3-109, CCM 8186, CCM 8215, CCM 8226, CCM 8261, CCM 8275, CCM 8311, CCM 8315, CCM 8320;
 25 5 až 20 hmotnostních % kmene *Candida glabrata* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0802, CCY 26-20-21, CCM 8270;
 do 4 hmotnostních % kmene *Candida krusei* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0803, CCY 29-9-15, ATTC 28870™;
 do 10 hmotnostních % kmene *Candida tropicalis* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 8223, CCM 8264, CCM 8268;
 30 1 až 10 hmotnostních % kmene *Gardnerella vaginalis* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 6221, CCM 6222, CCM 6223;
 10 až 50 hmotnostních % kmene *Propionibacterium acnes* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 3343, CCM 3437, CCM 3344, CCM 3438, CCM 7417.

Kmeny mikroorganismů jsou v prostředí ve formě inaktivované, případně i dezintegrované.

- 35 Ve výhodném provedení se celkový obsah sušiny všech výrobních kmenů v jedné aplikační dávce pohybuje v rozmezí 3 až 45 mg.

Přípravek podle předloženého technického řešení může dále obsahovat fyziologicky přijatelné vehikulum.

- 40 Fyziologicky přijatelné vehikulum je s výhodou vybráno ze skupiny zahrnující mikrokrystalickou celulózu, beta glukán, laktózu, škrob, oxid křemičitý, stearan hořečnatý, cyklodextrin včetně derivátů, hydroxypropylmethylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, xylitol, manitol, erythritol, HPMC Pharmacoat, sodnou sůl kroskarmelózy, Na CMC Acidisol, petrolatum, lanolin cera, paraffinum liquidum, propylenglykol, stearomakrogol 100, stearomakrogol 1050, cetylalkohol, lehký tekutý parafin, propylparaben, methylparaben, oleum cacao, adeps suilis, glycerogel

želatiny, chlorhexidin-diglukonát, chlorhexidin, hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý, křemičitan hořečnatý, galan propylnatý, vodu, nebo jejich směsi.

Přípravek podle předloženého technického řešení může ve výhodném provedení dále obsahovat doplňkové látky, jako jsou například další imunitu povzbuzující přísady, vitamíny, minerály.

- 5 Přípravek podle předloženého technického řešení má široké spektrum použití, a to zejména při gynekologických infekcích bakteriálního i kvasinkového původu včetně kombinovaných onemocnění. Preparát je také vhodný pro partnery pacientek s vaginálními infekcemi, dále je jeho aplikace vhodná při kvasinkových infekcích obecně, při výskytu akné a pro celkové zvýšení imunity organismu. Přípravek je aplikovatelný v různých pevných, polotuhých i tekutých formách, jako jsou například tobolky, kapsle, tablety, pelety, globule, žvýkácké gumy, sirupy, krémy, 10 masti, ústní voda či orální suspenze.

Příklady provedení technického řešení

Výroba jednotlivých mikrobiálních výrobních kmenů probíhá samostatně. Kmeny se pomnoží na vhodném kultivačním médiu, které může být jak pevné tak tekuté. Kultivace kvasinek probíhá za 15 aerobních podmínek. Kultivace *Propionibacterium acnes* a *Gardenella vaginalis* probíhá za anaerobních nebo mikroaerofilních podmínek. Kultivační teplota se pohybuje v rozmezí 25 až 38 °C. Vlastní velkoobjemová kultivace probíhá po dobu max. 24 hod. u kvasinek a až 72 hod. u kmenů *Propionibacterium acnes* a *Gardenella vaginalis*. Velkoobjemová kultivace může probíhat jak staticky v lahvích, tak na třepačce nebo ve fermentorech. Pomnožená mikrobiální masa je tepelně 20 inaktivována a následně dezintegrována opakovaným zamražením a rozmražením. Po kontrole sterility je veškerá masa lyofilizována nebo šetrně sušena ve fluidní sušárně.

Vysušené nebo lyofilizované mikrobiální kmeny se smíchají s vhodným vehikulem tak, aby zastoupení jednotlivých kmenů v hotovém produktu odpovídalo zvoleným hmotnostním poměrům a celkový obsah ve finální podobě přípravku byl 3 až 45 mg účinných složek v jedné aplikační 25 dávce. V poslední části výroby je produkt zformulován do jedné ze zvolených aplikačních forem, např. tobolky, kapsle, tablety, pelety, globule, žvýkácké gumy, sirupy, krémy, masti, tekuté formy jako jsou ústní voda či orální suspenze atd.

Příklad 1: Složení jedné želatinové nebo celulózové tobolky pro aplikaci per os

| | | |
|----|--|---------|
| | kmen <i>Candida albicans</i> CCY 29-3-109 | 1,5 mg |
| 30 | kmen <i>Candida glabrata</i> CCY 26-20-21 | 0,8 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> CCY 29-9-15 | 0,2 mg |
| | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8268 | 0,2 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6222 | 0,2 mg |
| | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 3437 | 2,1 mg. |
| 35 | Vehikulum ve složení: | |
| | Mikrokryсталická celulóza | 76 mg |
| | Beta glukan | 100 mg. |

Příklad 2: Složení jedné tablety pro aplikaci per os

| | | |
|----|--|--------|
| | kmen <i>Candida albicans</i> CCM 8215 | 2,5 mg |
| 40 | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 1,3 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> ATTC 28870™ | 0,3 mg |
| | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8268 | 0,5 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6222 | 0,2 mg |

kmen *Propionibacterium acnes* CCM 3344 4,2 mg.

Vehikulum ve složení:

| | | |
|---|----------------------|---------|
| | Xylitol | 200 mg |
| | Mannitol Delta Merck | 90 mg |
| 5 | HPMC Pharmacoat | 20 mg |
| | Na CMC Acdisol | 30 mg |
| | Stearan hořečnatý | 3 mg |
| | Beta glukan | 100 mg. |

Příklad 3: Složení jednoho kusu vaginální globule

| | | |
|----|--|---------|
| 10 | kmen <i>Candida albicans</i> MSLB 0801 | 1,8 mg |
| | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 1,2 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> MSLB 0803 | 0,2 mg |
| | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8268 | 0,3 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6223 | 0,3 mg |
| 15 | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 7417 | 3,2 mg. |

Vehikulum ve složení:

| | | |
|--|-------------|---------|
| | Beta glukan | 100 mg |
| | Oleum cacao | ad 3 g. |

Příklad 4: Složení 30 g lokálně aplikovatelné masti

| | | |
|----|--|--------|
| 20 | kmen <i>Candida albicans</i> CCM 8320 | 21 mg |
| | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 14 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> MSLB 0803 | 3 mg |
| | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8264 | 5 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6222 | 4 mg |
| 25 | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 3437 | 40 mg. |

Vehikulum ve složení:

| | | |
|--|---------------------------------|----------|
| | Beta glukan | 700 mg |
| | Cremor leniens (ČL v pl. znění) | ad 30 g. |

Příklad 5: Složení 30 g lokálně aplikovatelného krému

| | | |
|----|--|--------|
| 30 | kmen <i>Candida albicans</i> CCM 8261 | 21 mg |
| | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 14 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> MSLB 0803 | 3 mg |
| | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8264 | 5 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6222 | 4 mg |
| 35 | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 3438 | 40 mg. |

Vehikulum ve složení:

| | | |
|--|--------------------------------------|----------|
| | Beta glukan | 700 mg |
| | Unguentum lanalcoli (ČL v pl. znění) | ad 30 g. |

Příklad 6: Složení 50 ml suspenze pro aplikaci per os

| | | |
|---|--|--------|
| | kmen <i>Candida albicans</i> CCM 8275 | 19 mg |
| | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 10 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> MSLB 0803 | 2 mg |
| 5 | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8268 | 3 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6221 | 4 mg |
| | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 3437 | 37 mg. |

Vehikulum ve složení:

| | | |
|----|---------------------|-----------|
| | Beta glukan | 600 mg |
| 10 | Aqua pro injectione | ad 50 ml. |

Příklad 7: Složení 50 ml ústní vody

| | | |
|----|--|--------|
| | kmen <i>Candida albicans</i> CCM 8275 | 28 mg |
| | kmen <i>Candida glabrata</i> MSLB 0802 | 15 mg |
| | kmen <i>Candida krusei</i> MSLB 0803 | 3 mg |
| 15 | kmen <i>Candida tropicalis</i> CCM 8268 | 4,5 mg |
| | kmen <i>Gardnerella vaginalis</i> CCM 6221 | 6 mg |
| | kmen <i>Propionibacterium acnes</i> CCM 3437 | 56 mg. |

Vehikulum ve složení:

| | | |
|----|-------------------------|-----------|
| | Beta glukan | 800 mg |
| 20 | chlorhexidin-diglukonát | 0,1 g |
| | Aqua pro injectione | ad 50 ml. |

Průmyslová využitelnost

Přípravek podle předloženého technického řešení je určen zejména pro imunopreventivní použití a dále jako doplněk specifické léčby v kombinaci s jinými farmaceutickými přípravky, a to zejména pro řešení problematiky vaginálních mykóz, bakteriálních vaginóz, akné a slizničních a kožních kandidóz i pro celkové zvýšení imunity. Přípravek může spadat do kategorie léčiva, zdravotního prostředku, kosmetického přípravku, potravin pro zvláštní výživu nebo doplňku stravy. Lze jej aplikovat současně s použitím antimykotik, antibiotik či jiných léčiv.

N Á R O K Y N A O C H R A N U

- 30 1. Přípravek pro humánní užití, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje jako účinné složky směs kmenů mikroorganismů ve složení:
- 5 až 30 hmotnostních % kmene *Candida albicans*
 5 až 20 hmotnostních % kmene *Candida glabrata*
 do 4 hmotnostních % kmene *Candida krusei*
 35 do 10 hmotnostních % kmene *Candida tropicalis*
 1 až 10 hmotnostních % kmene *Gardenella vaginalis*
 10 až 50 hmotnostních % kmene *Propionibacterium acnes*.

2. Přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že kmeny *Candida albicans* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0801, CCY 29-3-109, CCM 8186, CCM 8215, CCM 8226, CCM 8261, CCM 8275, CCM 8311, CCM 8315, CCM 8320 nebo jejich směsi, kmeny *Candida glabrata* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0802, CCY 26-20-21, CCM 8270 nebo jejich směsi, kmeny *Candida krusei* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0803, CCY 29-9-15, ATTC 28870TM nebo jejich směsi, kmeny *Candida tropicalis* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 8223, CCM 8264, CCM 8268 nebo jejich směsi, kmeny *Gardenella vaginalis* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 6221, CCM 6222, CCM 6223 nebo jejich směsi, a kmeny *Propionibacterium acnes* jsou vybrány ze skupiny zahrnující kmeny CCM 3343, CCM 3437, CCM 3344, CCM 3438, CCM 7417 nebo jejich směsi.

3. Přípravek podle nároku 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje jako účinné složky směs kmenů mikroorganismů ve složení:

5 až 30 hmotnostních % kmene *Candida albicans* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0801, CCY 29-3-109, CCM 8186, CCM 8215, CCM 8226, CCM 8261, CCM 8275, CCM 8311, CCM 8315, CCM 8320;

5 až 20 hmotnostních % kmene *Candida glabrata* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0802, CCY 26-20-21, CCM 8270;

do 4 hmotnostních % kmene *Candida krusei* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny MSLB 0803, CCY 29-9-15, ATTC 28870TM;

do 10 hmotnostních % kmene *Candida tropicalis* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 8223, CCM 8264, CCM 8268;

1 až 10 hmotnostních % kmene *Gardnerella vaginalis* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 6221, CCM 6222, CCM 6223;

10 až 50 hmotnostních % kmene *Propionibacterium acnes* vybraného ze skupiny zahrnující kmeny CCM 3343, CCM 3437, CCM 3344, CCM 3438, CCM 7417.

4. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že kmeny mikroorganismů jsou v prostředí ve formě inaktivované, případně i dezintegrované.

5. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že celkový obsah sušiny všech výrobních kmenů v jedné aplikační dávce je v rozmezí 3 až 45 mg.

6. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že dále obsahuje fyziologicky přijatelné vehikulum.

7. Přípravek podle nároku 6, **v y z n a ě n ý t í m**, že fyziologicky přijatelné vehikulum je vybráno ze skupiny zahrnující mikrokystalickou celulózu, beta glukán, laktózu, škrob, oxid křemičitý, stearan hořečnatý, cyklodextrin včetně derivátů, hydroxypropylmethylcelulózu, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, xylitol, manitol, erythritol, HPMC Pharmacoat, sodnou sůl kroskarmelózy, Na CMC Acdisol, petrolatum, lanolin cera, paraffinum liquidum, propylenglykol, stearomakrogol 100, stearomakrogol 1050, cetylalkohol, lehký tekutý parafin, propylparaben, methylparaben, oleum cacao, adeps suilis, glycerogel želatiny, chlorhexidin-diglukonát, chlorhexidin, hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý, křemičitan hořečnatý, galan propylnatý, vodu, nebo jejich směsi.

8. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že dále obsahuje doplňkové látky, s výhodou vybrané ze skupiny zahrnující další imunitu povzbuzující přísady, vitamíny a minerály.

Konec dokumentu