

(19)



(10) **LT 3545 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3545**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/725,**
A61K 31/70,
A61K 31/375,
A61K 37/66,
A61K 45/06

(21) Paraiškos numeris: **IP1582**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/CA 90/00306, 1990 09 18 SU 4895848, 1991 05 17**

(31,32,33) Prioritetas: **612307, 1989 09 21, CA**

(72) Išradėjas:
Rudolf Edgar Falk, CA
Samuel Simon Asculai, CA

(73) Patent savininkas:
NORPHARMCO INC., 890 Yonge Street, Second Floor, Toronto, Ontario, CA, M4N 3P4, CA

(74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Vaistinių preparatų ir hialurono rūgšties kompozicijos, skirtos ligų ir būsenų gydymui

(57) Referatas:

Šiame išradime aprašomos kompozicijos, kurių sudėtyje yra terapiškai efektyvus vaistinio ir/arba terapinio preparato kiekis ir tam tikras kiekis hialurono rūgšties ir jos druskų ir/arba jos homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterų, fragmentų ir subvienetų, pakankamas vaistinio preparato prasiskverbimui palengvinti per audinius (įskaitant ir randinius audinius) per ląstelių membranas į atskiras tikslines ląsteles.

Šiame išradime siūlomos kompozicijos, skirtos ligų (pa-
vyzdžiui, vėžio) ir būsenų gydymui, panaudojant hialu-
rono rūgštis bei jos darinių savybę kryptingai tran-
sportuoti vaistines medžiagas į gydomą (tikslinį) au-
5 dinį.

Išradimo prielaidos

Sandros Bleikslis straipsnyje, pavadintame "Solid cores
10 of tumors keepingout best drugs", publikuotame 1989 m.
liepos 8 d., red. Globe ir Mail, Toronto, Ontario, nu-
rodoma, kad vis daugiau tyrinėtojų mano, kad, daugiau-
sia dėl neteisingo kietos struktūros auglių supratimo,
mokslininkai sukuria vaistines medžiagas prieš vėžį,
15 kurios yra neefektyvios daugumai pacientų.

Kaip minima nurodytame straipsnyje, pagal dr. Che-
bermaną, Pitsburgo vėžio centro direktorių, per pasku-
tiniuosius dešimtmečius tyrinėtojai sukuria vaistinius
20 preparatus, paprasčiausiai suleidžia į kraujotakos sis-
temą, dėl to veikiamas auglys, bet tyrinėtojai neiwer-
tina, kokių būdu vaistinė medžiaga pasiskirsto auglyje,
kai pasiekia jį.

Nurodytame straipsnyje taip pat teigiama, kad pagal
25 dr. Judah Folkman, vadovaujančią tyrinėtoją kraujo poeti-
kos srityje iš Harvardo medicinos mokyklos, daugeli
metų gydytojai manė, kad augliai išvysto savo kraujo-
takos sistemą. Pagal šį straipsnį tai - klaidinga. Aug-
liai savo kraujotakos sistemą kompaktizuoja. Ši kompre-
30 sija padaro juos dar labiau kietesniais įvedamų vais-
tinių medžiagų atžvilgiu.

Toliau straipsnyje nurodoma, kad dauguma žmonių mano,
35 kad auglys yra vėžinių ląstelių paprastas rinkinys. Pa-
gal dr. Jain, kitą tyrinėtoją, ištikrųjų auglyje yra
tik 50 % ląstelių. Kita pusė yra sudaryta iš krauja-

gyslių ir iš intersticinės erdvės. Pagal šį mokslininką, intersticinė erdvė auglyje panaši į tarpus tarp sudėto į dėžę marmuro.

5 Be to, šiame straipsnyje teigiama, kad nepriklausomai koku būdu sumaišomi ir įvedami biologiniai preparatai, jie turi difunduoti per kraujagyslių sieneles, o po to difunduoti per intersticijas, tam kad pasiektų tikslą - vėžines ląsteles. Šiame straipsnyje taip pat teigiama, 10 kad visi augliai skiriasi vienas nuo kito, kiekviename auglyje yra įvairios sritys. Be to, augliai keičiasi, nes jie auga ir jų dalys persigrupuoja. Dauguma viduje auglio esančių kraujagyslių išsidėstę labai netvarkingai, jos susuktos, išsiraičiusios, suaugusios su 15 artimomis kraujagyslėmis.

Pagal dr. Jain, todėl, kad auglys auga, tai jo išorinės dalys apauga naujomis kraujagyslėmis iš aplinkinio normalaus audinio. Be to, taip pat susidaro nedaug anormalių kraujagyslių, kurios yra kilusios iš paties auglio. Kadangi auglys auga ribotoje erdvėje, dauguma susuktų kraujagyslių, esančių arti auglio centro, yra suardomos. Taip pat auglių ląstelės, kurios yra arti šių kraujagyslių, aišku, taip pat miršta, nors jos, transplantuotos į kitus gyvūnus, gali aktyviai augti ir sudaryti vėžinį auglį. Šitose nekrozės vietose susidaro aukštas slėgis. Intersticinėje erdvėje kraujagyslės išskysta plazma yra suspaudžiamos. Šis slėgis trukdo 25 kraujotakos medžiagoms, įskaitant ir deguonį, prasiskverbti į centrinės auglio sritis. 30

Slėgis normaliuose audiniuose taip pat nėra vienodas, ir pagal dr. Jain, didelės molekulės, tokios kaip antikūnai, tikslą pasiekia konvekcijos dėka, kuri susidaro dėl slėgio skirtumų. Auglio viduje, kur slėgis yra didesnis, ši konvekcija nevyksta. 35

Be to, pagal dr. Jain, molekulės migruoja difuzijos dėka, šis mechanizmas panašus į rašalo lašo išplitimą vandenyje.

- 5 Dr. Jain atliko antikūno difuzijos tyrimus auglyje, nustatė, kad tam, kad būtų pasiekta vienoda tokių didelių molekulių koncentracija auglyje difuzijos dėka reikia dienų, mėnesių arba metų. Bet toks ilgas laikas netinkamas sėkmingam gydymui.

10

Skystis, kuris susidaro intersticijose, lėtai išteka iš auglio, kartu sumolekulėmis, difunduojančiomis į auglio centrą.

- 15 Savo paraiškoje Kanados patentui Nr. 568512 autoriai aprašo naują kompoziciją, kuri skirta vėžio gydymui, naudojant ją kartu su kitais gydymo būdais, bet tokiomis, kaip termoterapija (hipertermija), ir jei to pageidaujama, su tokiais gydymo būdais, kaip chemoterapija (arba apšvitinimu), jos sudėtyje, pavyzdžiui, yra farmaciškai tinkamas nešiklis ir veikliosios medžiagos:

- 25 (a) gliukozę inhibuojantis veikliosios medžiagos (netoksiškas) kiekis, blokuojantis baltymą, kuris perneša gliukozę (aktyvi molekulė - nešiklis) į membraną ir apsaugo nuo gliukozės pernešimo į ląstelę ir

- 30 (b) efektyvus netoksiškas vaistinės medžiagos kiekis, kuris (i) pagerina prasiskverbimą ir padidina vaistinės medžiagos pernešimą per audinius, kurie yra aplink įvairius ląstelių elementus, daugiausia žinomus, kaip randinis audinys arba fibrininis audinys, kuris yra apie vėžinį auglį, ir (ii) pakeičia audinio, esančio aplink auglį, pralaidumo savybes, o tai palengvina
35 vaistinės medžiagos (a) patekimą į auglio centrą.

Autoriai taip pat aprašo kombinaciją ir kompoziciją, skirtą vėžio gydymui; šią kompoziciją sudaro:

5 (a) gliukozę inhibuojantis veikliosios medžiagos (netoksiškas) kiekis, blokuojantis baltymą, kuris perneša gliukozę (aktyvi molekulė - nešiklis) į membraną ir apsaugo nuo gliukozės pernešimo į ląstelę, ir

10 (b) efektyvus (netoksiškas) vaistinės medžiagos kiekis, kuris (i) pagerina prasiskverbimą ir padidina vaistinės medžiagos pernešimą per audinius, kurie yra aplink įvairius ląstelių elementus, daugiausia žinomus, kaip randinis audinys arba fibrininis audinys, kuris yra apie vėžinį auglį, ir (ii) pakeičia audinio, esančio
15 aplink auglį, pralaidumo savybes, o tai palengvina vaistinės medžiagos (a) patekimą į auglio centrą.

Po kompozicijos arba kombinacijos, kuriose yra vaistinės medžiagos (a) ir (b), įvedimo į placenta su metabolitiškai aktyviomis auglio ląstelėmis, auglys ir
20 vėžinės ląstelės ir jų sudedamosios nuslopinamos ter-
moterapija (hipertermija). Todėl galima teigti, kad jei vaistinė medžiaga (a) patenka į auglio ląsteles ir auglio ląstelės nuslopinamos, tai yra neadekvatus gliu-
25 kozės kiekis, kuris reikalingas metabolizmui vykti vėžinėse ląstelėse. Tokiu būdu auglio ląstelės suyra ir žūsta dėl energijos trūkumo. Šios paraiškos autoriai atskleidžia vėžio gydymo būdą, pagal kurį įvedama (pa-
vyzdžiui, su farmaciškai tinkamu nešikliu):

30

(a) gliukozę inhibuojantis veikliosios medžiagos (netoksiškas) kiekis, blokuojantis baltymą, kuris perneša gliukozę (aktyvi molekulė - nešiklis membranoje) ir apsaugo nuo gliukozės pernešimo į ląstelę, ir

35

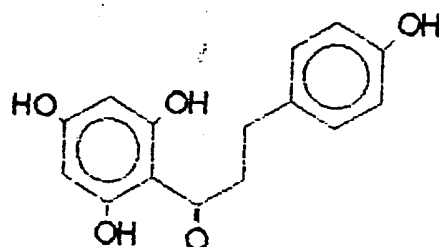
(b) efektyvus (netoksiškas) vaistinės medžiagos kiekis, kuris (i) pagerina prasiskverbimą ir padidina vaistinės

medžiagos pernešimą per audinius, kurie yra aplink
 įvairius ląstelių elementus, daugiausia žinomus, kaip
 randinis audinys arba fibrininė reakcijos terpė, kurie
 yra apie vėžinį audinį, ir (ii) pakeičia audinio, esan-
 5 čio aplink auglį, pralaidumo savybes, o tai palengvina
 vaistinės medžiagos (a) patekimą į auglio centrą,
 paveikiant vėžines ląsteles termoterapija (hiper-
 termija). Kai kuriais atvejais gali būti naudojami kiti
 gydymo būdai (pavyzdžiui, chemoterapija ir/arba apšvi-
 10 tinimas).

Gliukozę inhibuojanti medžiaga, kuri blokuoja baltymą,
 pernešanti gliukozę į ląsteles (vėžinėse ląstelėse yra
 didesnis gliukozės kiekis, nei normaliose ląstelėse),
 15 gali būti naudojama:

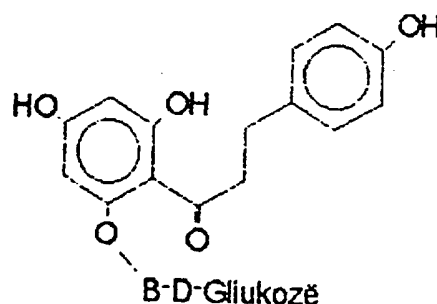
floretinas

20



25 floridizinas

30



arba jų analogai, tame tarpe: floridizino gliuku-
 ronidas, 4-dezoksifloretin-2-D-gliukozidas ir kiti.

35

Nurodytų veikliųjų medžiagų efektyvus kiekis įgalina:

(i) sustiprinti veikliosios medžiagos (a) prasiskverbimą ir pernešimą per audinius, kurie yra aplink įvairius ląstelių elementus, žinomus, kaip randinis audinys arba fibrininė reakcijos terpė aplink vėžinį auglį; ir

5

(ii) pakeisti audinių, kurie yra aplink auglį, pralaidumo savybes, tai palengvina veikliosios medžiagos prasiskverbimą į auglio centrą, veikliosiose medžiagose gali būti dimetilsulfoksidas (DMSO), metilsulfonilmetanas (MSM) (taip pat vadinamas dimetilsulfonmetanu) arba kiti molekulių nešiklių tipo nešikliai, kurie sugeba:

10

(i) sustiprina veikliosios medžiagos (a) prasiskverbimą ir pernešimą per audinius, kurie yra aplink įvairius ląstelių elementus, žinomus, kaip randinis audinys arba fibrininė reakcijos terpė aplink vėžinį audinį; ir

15

(ii) pakeičia audinių, kurie yra aplink auglį, pralaidumo savybes, o tai palengvina veikliosios medžiagos prasiskverbimą į auglio centrą.

20

Straipsnyje "Toxic drug tamed but still potent", publikuotame Ontario Medicine, T. 3, Nr. 16, 1989 m. rugpjūčio 21 d., aprašomas vaistinės medžiagos, esančios liposomose pernešimo sistemos panaudojimas, pernešant kapsulėje, kurioje yra labai toksiškas, bet tuo pačiu labai efektyvus priešgrybelinis agentas, į tikslinę sritį ir tuo pačiu iliustruojama, koku būdu toksiška vaistinė medžiaga gali būti apjungta į netoksiškas vaistines formas, išvengiant pavojaus naudojant.

25

30

Šiame straipsnyje teigiama:

35

"Pradžioje manėme, kad naudojant liposomas galima beveik visas veikliąsias medžiagas transportuoti į tiks-

linę sritį. Bet tyrimai, atlikti šioje srityje per paskutinius du dešimtmečius, parodė, kad šios dirbtinės ląstelės dydžio sferos gali spontaniškai susidaryti tik su nedideliu poklasiu šiuo metu naudojamų vaistinių medžiagų, todėl labai apribojamas jų panaudojimas".

Hoffer tyrė askorbininės rūgšties (vitamino C) poveikį paciento sveikatai. Savo straipsnyje jis aprašė vitamino C efektą gydant vėžį. Jis taip pat aptaria Kamerono ir Poulingo rekomenduojamą po 10 g askorbininės rūgšties naudojimą, gydant vėžiu sergančius ligonius, kurios naudojimas padidina ligonių, kuriems yra paskutinė vėžio stadija, išgyvenimą. Hofferis taip pat nurodo, kad naudojant net labai didelėmis dozėmis askorbininę rūgštį nėra pavojinga. Jo tyrimų 11 psl. nurodoma, kad askorbininė rūgštis yra vandenyje tirpi, sugebanti hidratuotis, bet nėra jai LD₅₀. Hofferis pažymi, kad:

"Jei vitaminas nėra visiškai adsorbuotas iš virškinimo trakto, tai jį hidratuos žarnose, sukeldamas viduriavimą, kuris bus vandeningas, bet nepavojingas, jeigu, tik neišauks dehidratacijos; o tai pacientus privers greit sumažinti dozę. Tokiomis dozėmis jis buvo naudojamas milijonų. Žinomi pacientai, kurie vartojo po 30 g per dieną 30 metų. Taimažiau pavojinga, nei tokia pat tabletė druskos. Ši priemonė neiššaukia akmenų susidarymo inkstuose, nesukelia piktybinės anemijos, bevaisingumoterims ir vėžio".

Šio išradimo objektas yra kompozicijos, tinkamos susirgimų ir būsenų gydymui.

Kiti išradimo tikslai bus suprantami specialistams iš tolesnio išradimo aprašymo, kuriame pareiškėjai cituoja literatūrą, neatskleidžiančią jų išradimo.

Hialurono rūgštis yra gamtoje sutinkamas gliukozaamino glikanas. Jo molekulinė masė yra iki 50 000 D ir didesnė, jos tirpalai pasižymi dideliu klampumu. Biologiniu požiūriu hialurono rūgšties molekulinė masė turi neapibrėžtumą: nustatant hialurono rūgšties molekulinę masę, gaunamos įvairios jos reikšmės, priklausimai nuo naudojamo metodo, šaltinio, iš kurio ji gauta, nuo išskyrimo būdo ir kt. Nurodyta rūgštis aptinkama gyvūnų audiniuose, pavyzdžiui, cerebrospinaliniame skystyje, sąnariniam tepale, gaidžio skiauterėje, odoje, o taip pat kai kuriuose streptokokuose. Buvo gautos įvairios rūšys hialurono rūgšties. JAV patente 4 141 973 aprašomas, taip pavadintos aukšto išgryninimo, hialurono rūgšties gavimas, kuri nesukelia jokių pašalinių reiškinių, naudojama kaip prieš uždegiminis preparatas; nurodytos hialurono rūgšties molekulinė masė buvo didesnė nei 750 000 D, matomai 1 200 000 D, ir buvo skirta įvairių sąnarių ligų gydymui.

JAV patentas 4 801 619 yra apie hialurono rūgštį, kurios molekulinė masė yra apie 3×10^6 D arba didesnė, ji yra įvedama į sąnario vidų ir taip sumažinamas proteoglikano kiekis sąnariniam tepale iki normalaus.

Pagal šį patentą nurodytas faktas teigiamai veikia proteoglikano metabolizmą sąnaryje. Šiame patente nurodoma, kad hialurono rūgštis gali būti naudojama kaip gydant uždegiminius susirgimus, taip ir degeneracinius pakitimus, kurie kyla, naudojant simptomatinius preparatus, tokius kaip kortikosteroidinius preparatus. Tokiu būdu, aišku, kad pakankamai didelės molekulinės masės hialurono rūgštis lygtai ir neutralizuoja pašalinius poveikius, kurie gali atsirasti naudojant kortikosteroidus arba kitus simptomatinius preparatus, kurie sukelia analogiškus efektus. Naudojant kortikosteroidus, hialuronorūgšties kiekis sąnariniam tepale, pagal šį patentą, padidėja ir todėl, kaip nurodo

patento autoriai, jų hialurono rūgšties preparatai palankiai veikia, esant tokiems klinikiniams simptomams, kaip skausmas sąnariuose, patinimas ir sužalojimas.

5

Patente nurodoma, kad autoriai pasiekia savo tikslą įvedant efektyvų hialurono rūgšties, kurios vidutinė molekulinė masė yra 3×10^6 D, pageidautina, kad molekulinė masė būtų didesnė, nei 4×10^6 D, bet molekulinė masė neturi būti didesnė, nei 7×10^6 D, kiekį į sąnario vidų. Pageidautina suleidžiamos hialurono rūgšties dozė yra nuo 5 mg iki 30mg. Vandeninio rūgšties arba jos druskos tirpalo, naudojamo kiekvienos injekcijos metu, kiekis, paprastai, yra mažesnis, nei 60 ml, pavyzdžiui, mažiau 20 ml. Paprastai injekcijoms naudojamas 2 % (masės) tirpalas, praskiestas buferiniu tirpalu iki fiziologinio pH, pavyzdžiui, kaip vandenyje tirpi natrio druska. Tikslus kiekis priklauso nuo konkretaus gydomo sąnario.

10

15

20

Merck index Specifies nurodoma, kad hialurono rūgšties molekulinė masė yra nuo 50 000 iki 8×10^6 D, priklausomai nuo šaltinio, iš kurio ji išskirta, nuo gavimo būdų ir molekulinės masės nustatymo būdo. Merck publikacijoje taip pat nurodoma, kad hialurono rūgštis yra naudojama akių chirurgijoje.

25

30

35

JAV patente 4 808 576 teigiama, kad hialurono rūgštis yra gerai žinoma priemonė, naudojama, norint išvengti komplikacijų po sąnarių traumų, jeigu ji tiesiai užnešama ant pažeisto audinio, jei ji įvedama į tą vietą, kur buvo pašalintas pakenktas audinys arba ji patenka į šią pažeistą vietą natūraliai gyvūno organizme vykstančių procesų dėka. Tokiu būdu, nurodyta hialurono rūgštis, pagal nurodytą patentą, gali būti įvesta bet kokia terapiškai priimtina forma ir bet koku stan-

dartiniu įvedimo būdu, pavyzdžiui, į veną, į raumenis, po oda ir išoriškai.

5 Todėl, kaip nurodoma patente, hialurono rūgšties naudojimas tampa labiau patogi ir patraukliu. Pavyzdžiui, pagal patentą, gydant arkliams arba žmonėms artritus, nereikia sudėtingų injekcijų į sąnarius.

10 JAV patente 4 725 585 aprašomas organizmo imuninės sistemos sustiprinimo arba reguliavimo būdas, kuris paremtas terapiškai efektyvaus hialurono rūgšties kiekio įvedimu į žinduolio organizmą.

15 Pirmame stulpelyje 43-46 eilutėse teigiama, kad išradimas remiasi netikėtu atradimu, kad įvedus žinduoliams hialurono rūgštį, žymiai padidėja imunitetas.

Nagrinėjamame patente naudojama Hilon T. M. pateikta (Pharmacia AB, Uppsala, Švedija) hialurono rūgštis. 20 Pharmacia AB taip pat turi teisę į pelną, gautą naudojant JAV patentą 4 141 373. Pirmame stulpelyje (19 eilutė) nurodoma, kad jeigu infekcinė paciento liga blogai gyja, tai vietoj hialurono rūgšties, naudojamos paciento imunitetui sustiprinti, buvo įvedama hialurono 25 rūgštis ir antibiotikas. Nors patente nurodoma, kad antibiotikas buvo įvedamas kartu su hialurono rūgštimi, bet, faktiškai, dėl to, kad hialurono rūgštis buvo įvedama po oda ir dėl to, kad pacientas turėjo širdies ligą, tai specialistams aišku, kad bet koks anti- 30 biotikas yra įvedamas atskirai, nors jis gali būti įvestas ir kartu į veną (matyt) arba į raumenis (mažiau tikėtina). Tokiu būdu, (labiau tikėtina) hialurono rūgštis buvo įvedama, pagal patento nurodymus, tam, kad išvengti kitų infekcijų ir imuniteto padidinimui, bet 35 ne kitiems tikslams.

- JAV patente 4 636 524 atskleidžiami struktūrizuoti hialurono rūgštis, paimtos švarios arba su kitais hidrofilišiais polimerais, geliai, kuriuose yra įvairios medžiagos arba kovalentiškai surišti mažos molekulinės masės junginiai ir šių gelių gavimo būdai. Šie produktai, kaip nurodoma patente, gali būti panaudoti įvairiose srityse, įskaitant kosmetinius preparatus ir vaistinių medžiagų transportui į tikslines sritis.
- 10 Be to, patente nurodoma, kad hialurono rūgštis yra žinoma, kaip biologiškai tolerantiškas polimeras, t.y., įvedus ją žmogui, nesukelia imuninio atsako, todėl struktūrizuoti hialurono rūgštis geliai gali būti panaudoti įvairiems medicininiams tikslams. Struktūrizuoti geliai, modifikuoti kitais polimerais arba žemos molekulinės masės junginiais, pagal patentą, gali būti panaudoti kaip vaistinių medžiagų transporto agentai. Pavyzdžiui, patento autoriai nustatė, kad įterpus hepariną į struktūrizuotą hialurono rūgštis gelį,
- 20 išlaiko jo antitrombolitinį aktyvumą.
- Patento autoriai taip pat teigia, kad jie taip pat nustatė, kad struktūrizuoti hialurono rūgštis geliai gali susilpninti mažos molekulinės masės junginių, disperguotų geliuose, kovalentiškai surišų su makromolekuline gelio matrica, išsiskyrimą.
- 25 JAV patente 4 736 024 aprašomi nauji vaistiniai preparatai, naudojami išviršiniu būdu, kurių sudėtyje yra:
- 30 (i) išviršinio naudojimo farmakologiškai veikli medžiaga arba farmakologiškai veiklių medžiagų mišinys, ir
- 35 (ii) išoriškai tinkamas naudoti užpildas, kurio sudėtyje yra hialurono rūgštis arba hialurono rūgštis frakcija arba jos šarminio metalo, žemės šarminio me-

talo, magnio, aliuminio, amonio druska arba farmakologinė medžiaga, kuri nebūtinai gali būti naudojama su papildomais užpildais, tinkamais išoriniam panaudojimui.

5

Šios paraiškos autoriai susipažino su neseniai publikuotu Japonijos patentu 61000017, 1986 01 06, kur nurodoma (referate anglų kalba), kad nurodytas patentas apima hialurono rūgšties arba struktūrizuotos hialurono rūgšties arba jos druskos panaudojimą, kaip aktyvų ingradientą karcinomos metastazės inhibavimui.

Pagal minėtą patento referatą, daugiau nei 1,0 % hialurono rūgšties buvo ištirpinta šarminiame vandenyje su tirpikliu, pageidautina, kad būtų daugiau, nei 50 % H₂O ir organinio tirpiklio, pavyzdžiui, spirito, dioksano. Pageidaujamas pH yra 12-14. Po to buvo pridedama daugiafunkcinis epoksi-junginys ir reakcija buvo vykdoma 10° - 60° temperatūroje, pageidautina 20° - 40° temperatūroje, 24 valandas. Skersinių ryšių kiekis struktūrizuotoje hialurono rūgštyje ir jos druskoje buvo reguliuojamas, keičiant molinį hialurono rūgšties arba jos druskos ir daugiafunkcinio epoksi-junginio santykį. Pageidautina, kad hialurono rūgšties klampumas būtų 0,2-30 ir molekulinė masė nuo 4000 iki 2 000 000 D. Pagal patentą, hialurono rūgštis naudojama keliose vaistinėse formose. Klinikinė hialurono rūgšties arba struktūrizuotos hialurono rūgšties dozė paprastai buvo 25 mg - 5 g per dieną (p.o.) ir 10 mg - 2,5 g/l dozės (injekcijoms). Patento referate nurodoma, kad hialurono rūgštis, priešingai nei kiti priešvėžiniai preparatai, neturi pašalinio veikimo ir pasižymi analgizuojančiomis ir audinius atstatančiomis savybėmis.

Europos patente 0295092 aprašomas hialurono rūgšties fragmentų panaudojimas kartu su užpildu, kaip transporto sistemos, kurios pagalba šie fragmentai, užtepti

- ant odos, patenka į odos dermą, kraujagyslių poveikiui ir plaukų augimo stimuliavimui arba augimo atstatymui. Pageidautina, kad hialurono rūgšties fragmentai būtų polisacharidai, kuriuose yra nuo 7 iki 25 monosacharidų molekulų. Pagal patentą, akivaizdu, kad kuo ilgesni hialurono rūgšties fragmentai, tuo labiau pasunkėja šių fragmentų transportas į odos dermą, jei tik šie fragmentai nėra kompozicijos dalis, sudarytos taip, kad padidėtų šių fragmentų aktyvumas.
- 10 Tokiu būdu, gali būti naudojama kombinacija hialurono rūgšties fragmentų aktyvumo padidinimui, o konkrečiai, padidinti jų prasiskverbimą per odą, užtepus ant jos. Kai kuria įtaka aktyvumo padidinimui gali turėti, kaip
- 15 nurodoma patente, užpildai naudojami hialurono rūgšties fragmentams.
- Kai kurie aktyvumo sustiprintojai, pagal patentą, sugeba stimuliuoti arba sustiprinti plaukų augimą. Tarp
- 20 visų kitų stiprintojų, kaip sustiprintojas gali būti naudojamas minoksidilas. Tokiu būdu, hialurono rūgšties fragmentai ir minoksidilas naudojamas plaukų augimostimuliavimui.
- 25 Europos patentui paraiškoje 0179442 nurodoma, kad ten, kur yra žymus laisvųjų radikalų kiekis, hialurono rūgštis suyra arba suskyla anksčiau, nei pasireiškia teigiamas jos efektas.
- 30 Pranešime apie Kanados patentą 1 240 929 aprašomas chondroitino sulfato junginio ir hialuronato derinys, skirtas traumos pakenktiems gyvūnų ir žmogaus ląstelių sluoksniams ir audiniams apsaugojimui.
- 35 Europos patentui paraiškoje 0208623 aprašomas hialurono rūgšties panaudojimas kai kurių proteinazių aktyvumui padidinti. Paraiškoje taip pat aprašomas hialurono

rūgšties panaudojimas gydant jungiamojo audinio ligas, įskaitant piktybinius auglius ir širdies ir kraujagyslių pakenkimus.

5 Europos patentui paraiškoje 270317 aprašomas priešvirusinio preparato, nepakankamai inhibuojančiu veikimu ir junginio (pavyzdžiui, hialurono rūgštis), kuris pasižymi priešvirusiniu aktyvumu, inhibuojančio ląstelių susiliejimą ir/arba aktyvumu, inhibuojančiu virusų
10 adsorbciją, derinys, naudojamas virusinių susirgimų gydymui.

JAV patente 4 840 341 aprašomas efektyvus hialurono rūgšties kiekio, kaip veikliosios medžiagos, su farmaciškai tinkamais nešikliais, skiedikliais arba užpildais, panaudojimas retrovirusų sukeltų ligų gydymui.
15

JAV patente 4 851 521 ir paraiškoje Europos patentui 0265116 aprašoma hialurono rūgšties frakcijos, struktūrizuoti hialurono rūgšties esteriai ir jų gavimas.
20 JAV patente 4 851 521 aprašomas hialurono rūgšties esterių, kaip veikliosios medžiagos ir kaip nešiklio, įvedimas į farmacinių oftalmologinių vaistinių preparatų, skirtų išoriniam naudojimui, sudėti (žiūr. stulpelis 11 eilutės 35-42 ir stulpelis 12 eilutė 62; stulpelis 13 eilutė 3) ir kaip žvakutės sisteminiam
25 veikimui rezorbuojantis per odą.

Nurodyto patento 13 stulpelyje (eilutės 5-31) teigiama:
30 "Hialurono rūgšties esterių, naudojamų nešikliais, poveikis įgalina juos naudoti kaip papildomas vaistines medžiagas minėto aukščiau tipo preparatuose, kur veiklioji medžiaga veikia ne tik naudojant vietiniam veikimui arba nosinės arba rektalinės absorbcijos metu,
35 pavyzdžiui, išpurškiant arba inhaliuojant, bet ir naudojant peroraliniu būdu arba įvedant apeinant virškinimo trakta, pavyzdžiui, suleidžiant į raumenis, po oda arba

į veną, nes toks įvedimas palankus vaistinės medžiagos absorbcijai įvedimo vietoje. Todėl, naujas vaistinis preparatas gali būti naudojamas įvairiose medicinos srityse, tokiose, kaip vidaus ligų terapijoje, pavyzdžiui, gydant širdies ir kraujagyslių susirgimus, infekcinius kvėpavimo takų susirgimus, virškinimo sistemos, inkstų, endokrininės sistemos susirgimus, onkologijoje, psichiatrijoje ir kt.; ir todėl šie vaistiniai preparatai gali būti klasifikuojami, pagal jų specifinį veikimą, į anestetikus, analgetikus, priešuždegiminius preparatus, preparatus žaizdų gydymui, antimikrobinus preparatus, adrenerginius antagonistus, citostatikus, priešriaumatinus preparatus, hipotenzinius preparatus, šlapimą varančius preparatus, lytinius hormonus, imunostimuliatorius ir imunodepresantus; pavyzdžiui, vienas iš vaistinių preparatų, pasižymintis aprašytu aktyvumu, terapiškai aktyviems sirupams, naudojamiems kaip esterifikacijos komponentas, pagal šią išradimą, arba terapiškai aktyvioms bazėms, naudojamoms laisvų hidroksilinių grupių salifikacijai..."

Furosemidas inhibuoja natrio resorbciją kylančioje nefrono kilpoje jos proksimaliniame ir distaliniame skyriuose. Vaistinio preparato veikimas nepriklauso nuo inhibuojančio karboanhidrazės arba aldosterono poveikio. Furosemidas yra žinomas vaistinis preparatas, stimuliuojantis diurezę, kuris naudojamas tais atvejais, kai stebima rezistencija kitiems diuretikams. Šis preparatas veikia tik inkstų funkciją ir nepasižymi kitu farmakologiniu poveikiu. Žmogaus organizme jis yra absorbuojamas per virškinimo traktą. Paprastai, diurezė stebima įvedus į veną po 30 minučių ir jo poveikis tęsiasi apie 2 valandas.

Esant įvairioms aplinkybėms, pacientas gali įgauti santykinę rezistentiškumą lazikso poveikiui. Tai gali įvykti dėl įvairių priežasčių, bet dažniausiai šis

- reiškinys stebimas, kaip didelio skysčio kiekio susikaupimas periferinės vandenės metu, kuri išsivysto dėl nepakankamo maitinimo arba/ir esant progresuojančiai karcinomai. Paskutiniuoju atveju stebimas žymus albumino kiekio sumažėjimas ir, matyt, padidėja pralaidumas ir skysčių transudacija iš kraujagyslių. Todėl tokie pacientai pasižymi santykinio rezistentiškumu bet kokio tipo diuretikams, įskaitant ir laziksą, net didelėmis dozėmis suleista į veną.
- 10 Buvo atlikti dideli organizmo imuninės funkcijos nepakankamumo, apspręsto auglių ląstelių vystymusi, nustatymo tyrimai. Jerne, o po to Bernett teigė, kad imuninė sistema labai svarbi imunologinei "žvalgybai" naikinant atipines ląsteles. Ši koncepcija, nors ir atrodo supaprastinta, bet išlieka tinkama, norint paaiškinti sudėtingą imuninio atpažinimo mechanizmą ir aukštesniųjų žinduolių imuninę funkciją.
- 20 Be to, spėjama, kad augliai vystosi dėl vietinės arba generalinės imuninės supresijos. Bet, pagal Mollorą, jei pasireiškia bendra imunosupresija, tai įprastai išsivysto tik kai kurie auglių tipai, daugiausia, limfo-retikuliarinės sistemos augliai. Šis pastebėjimas patvirtinamas simptomatikos ir imuninės sistemos tyrimais, nors atskirais atvejais, ir dažnai galima paaiškinti, kodėl vėžinės ląstelės vystosi nepriklausomai nuo imuninės sistemos būsenos.
- 30 1974 metais atlikti eksperimentai parodė, kad esant augliams, pastebimi fagocitarinės funkcijos sutrikimai.
- 35 Pradiniuose eksperimentuose buvo aptiktos supresorinės ląstelės, kurios yra imuninės sistemos dalis; jos yra fagocitų T-ląstelės. Jos stebimos esant neoplazijai, chroninėms bakterinėms infekcijoms, gydant po didelių sužeidimų ir esant chroninėms grybelinėms infekcijoms.

- Eksperimentai, atlikti gyvūnams, patvirtino, kad, esant neoplazijos susirgimams, fagocitų funkcija yra pakitus. Akivaizdu, kad gyvuose organizmuose, esant nurodytiems susirgimams, makrofagų funkcija yra blokuojama. Daugiau-
5 giausia, jei šias ląsteles pašalinti iš in vivo terpės, praplauti fiziologiniu tirpalu ir kultivuoti, tai jų funkcija normalizuojasi. Toks blokavimas, matomai, yra auglio ląstelių perteklinė prostaglandino produkcija arba pačių fagocitų blokavimas.
- 10 Pagrindiniuose tyrimuose, atliktuose per paskutiniuosius 70 ir 80 metų, yra dideli prieštara-
vimai dėl imunoterapijos vaidmens gydant vėžį. Makrofagų aktyvavimas arba "agresija", matomai, taip pat turi reikšmę. Bet,
15 tiriant Romasui ir Fokui peritonealinius makrofagus, gautus iš pacientų, sergančių vėžiniais susirgimais, buvo nustatyta, kad tai makrofagai, kurie jau buvo aktyvuoti, "bendravo" su vėžinėmis ląstelėmis ir sukėlė jų destrukciją.
- 20 Šių metų pradžioje, nepriklausomi tyrinėtojai pademonstravo, kad nepakankama makrofagų funkcija arba spėjamas jų funkcijų blokavimas yra perteklinio prostaglandino produkcijos paseka, ir tai gali būti pašalinta
25 kortikosteroidais, A A, nesteroidiniais priešuždegiminiais preparatais, pavyzdžiui, indometacinu ir naproksenu (prekybinis Naprosyn pavadinimas). Be to, tiriant gyvūnų auglius, vėl buvo parodyta, kad gali pakisti šių medžiagų reakcija auglių ląstelėms, ir kad,
30 naudojant įvairias šių medžiagų kombinacijas kartu su imunostimuliuojančiais agentais, galima pasiekti patikimos sėkmės slopinant eksperimentinius auglius. Pavyzdžiui, Lala ir kolegos, derindami terapiją indometacinu su interleukino-2, parodė, kad galima pasiekti
35 gerų rezultatų gydant eksperimentinius auglius.

Bet kurių iš šių nurodytų preparatų panaudojimas, atliekant eksperimentus žmonėms in vivo, sukelia realų pavojų. Visi nesteroidiniai prieš uždegiminius preparatai (NSPUP) yra labai toksiški, kai jie patenka į virškinimo traktą, į neurologines ir kitas organizmo sritis. Tokiu būdu, egzistuojantis šiuo metu būdas remiasi tuo, kad nurodyti preparatai, patekdami į pakentą ligos žmogaus organizmą, pakankamais kiekiais prasiskverbia į patologinius audinius ir pakeičia lokalinį prostaglandinų produkavimą. Įvedant indometaciną ir kitus vaistinius preparatus į veną, buvo pastebėta (kaip ir šio išradimo autorių eksperimentuose), kad šių preparatų atskiras įvedimas sukelia neleistinus pašalinius reiškinius žmogaus organizme. Todėl į žmogaus organizmą gali būti įvesti tik nedideli nurodytų preparatų kiekiai, o tai sukelia didesnę, nei atsitiktinę reakciją neoplazmose.

Vis dėlto, yra daugybė faktų, kuriais remiantis galima teigti, kad auglio susidarymo priežastis ir imuninės pirminės ląstelės "žvalgybos" mechanizmas, susietas su prostaglandino produkcija. Pagal šį postulata, reikia tik pakeisti sintetinamo ląstelėmis prostaglandino kiekį, kai jos pasidaro "piktybinėmis", tam kad nustatyti pirminės ląstelės blokavimo mechanizmą, esant bet kokiai imuninei reakcijai, t.y., makrofagai. Todėl labai svarbu sukurti NSPUP derinį klinikiniam naudojimui tam, kad padidintų imuninį atsaką į auglius ir kitas būsenas, surištas su pertekline prostaglandino sinteze, kuri yra patogenezės kai kurių būsenų, pavyzdžiui, artritų ir kitų, vadinamų uždegiminių jungiamųjų audinių susirgimais ir/arba autoagresinių būsenų, priežastis.

Taip pat žiūrėk sekančius darbus:

1. Modulation of immunity in cancer patient by prostaglandin antagonists, Immunity to cancer II, Alan R., Liss, Inc., ir

5 2. Goodwin J. S. (1981) Prostaglandin E and Cancer Growth potencial for Immunotherapy with Prostaglandin Synthesis Inhibitors, Augmentative Agents in Cancer Therapy, Raven Press, New-York.

10 JAV patente 4 711 780 aprašoma farmacinė kompozicija, kurios sudėtyje yra vitamino C cinko druska, siera turinti amino rūgštis skirta paviršiniam epiteliumi apdoroti, norint jį regeneruoti. Apdorojant lytinius takus į šį preparatą gali būti pridedama hialurono rūgšties,
15 kaip aprašyta patente.

Japonijos patentas 63/0452223 surištas su retrovirusu sukeltų ligų gydymu. Kaip nurodoma patente, hialurono rūgštis naudojama leukemijos arba AIDS profilaktikai
20 arba gydymui slopinant viruso replikaciją.

Samuel Asculai straipsnyje pavadintame "Inactivation of Herpes Simplex Viruses by Nonionic Surfactants" publikuotoje Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1978
25 balandžio mėnesį, p. 686-690 aprašomos nejonogeninės paviršiaus aktyvios medžiagos, pavyzdžiui, nonoksenolas, aptiktas Delfen, kuriame yra eterinės ir amidinės jungtys tarp hidrofilinių ir hidrofobinių molekulių dalių, ir greitai inaktyvuoja herpes virusą. Šis
30 nejonogeninių paviršiaus aktyvių medžiagų (PAM) aktyvumas paremtas jų sugebėjimu ištirpinti lipidus turinčias membranas. Šis faktas patvirtinamas tiriant žinduolių citoplazmatinių membranų ir herpes viruso apvalkalo paviršiaus destrukciją paviršiaus aktyviomis
35 medžiagomis. Patentuoti vaginaliniai kontraceptiniai preparatai, kurių sudėtyje yra nejonogeninės PAM, taip pat inaktyvuoja herpes virusą. Šie tyrimai leidžia

padaryti prielaidą, kad nejonogeninės PAM, kurios yra atitinkamų preparatų sudėtyje, galėtų efektyviai apsaugoti nuo herpesviruso pernešimo.

5 Trumpas išradimo aprašymas

Šio išradimo autoriai nustatė, kad kombinacijos arba kompozicijos (pavyzdžiui, preparatai injekcijoms) gali būti gaunami tam, kad būtų įvesti žinduoliams, ligų ir
10 būsena gydymui terapiškai aktyviais netoksiškais kiekiais; šių nurodytų kombinacijų ir kompozicijų sudėtyje gali būti vaistinės ir/arba terapinės priemonės, naudojamos ligų arba būsena gydymui (pavyzdžiui, laisvųjų radikalų akceptorius), pavyzdžiui, askorbino rūgštis
15 (vitaminas C), vitaminas C (mononukleozės gydymui), priešvėžinis preparatas, chemoterapiniai preparatai, priešvirusiniai preparatai (pavyzdžiui, nejonogeninės PAM, tokios kaip nonoksinolas-9/nonilfenoksipolietoksietanolis/ jis yra kontracetinės priemonės Delfen
20 sudėtyje), anijoninės PAM (pavyzdžiui, piridino hidrokloridas) ir kationinės PAM (pavyzdžiui, benzalkonio chloridas), nesteroidiniai priešuždegiminiai preparatai (NSPUP) (pavyzdžiui, indometacinas, naproksenas ir (+/-) ketorolako trometamininė druska (prekybinis pavadinimas
25 Toradol) ir steroidiniai priešuždegiminiai preparatai, priešgrybeliniai preparatai, deintoksikuojančios medžiagos (pavyzdžiui, klizmos, įvedamos rektališkai) analgetikai, broncholitinės medžiagos, antibakteriniai preparatai, antibiotikai, preparatai kraujagyslių išemijai gydyti (pavyzdžiui, esant diabetui ir Berge-
30 rioligai), monokloniniai antikūnai, minoksilidas vietiniam naudojimui, vartojamas plaukų augimui skatinti, diuretikai (pavyzdžiui, furosemidas, prekybinis pavadinimas Laziksas), imunodepresantai (pavyzdžiui, ciklosporinai), limfokinai (tokie, kaip interleukinas-2 ir
35 kt.), alfa-ir beta-interferonai ir kt., kurie įvedami kartu su tam tikru kiekiu (arba į tam tikrą kiekį).

hialurono rūgšties ir/arba jos druskų (pavyzdžiui, natrio druskos) ir/arba homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterių, fragmentų, ir/arba nurodytos hialurono rūgšties subvienetų (pageidautina hialurono rūgšties ir jos druskų), pakankamais tam, kad palengvintų veikliosios medžiagos transportą per audinius (įskaitant ir randus) panaudojimo vietoje per ląstelių membranas į atskiras tikslines ląsteles. Įvedant nurodytas kombinacijas ir kompozicijas sergantiems įvairiomis ligomis ir turintiems įvairius pakenkimus pacientams, stebimas nelauktas pacientų būklės pagerėjimas.

Šio išradimo kompozicijos gali būti įvestos į veną, į arteriją, intraabdominališkai, į pleurą, per odą, naudojant išoriškai, rektališkai, perorališkai, arba tiesioginėmis injekcijomis, pavyzdžiui, į auglį, pūlinį arba analogišką ligos lokalizacijos vietą arba uždedant tamponą, pritvirtintą ant paciento odos. Hialurono rūgštis ir/arba jos druskos ir vaistiniai preparatai gali būti įvesti atskirai, bet turi būti jų pakankamas gydymui kiekis ir atitinkama tvarka, pageidautina kartu, labiau pageidautina, vienu metu į vieną ir tą pačią vietą (pavyzdžiui, vienas - į vieną, o kitas preparatas iš kitos pusės).

Šiame išradime yra aprašoma kompozicija, tinkama ligų arba būsenų gydymui, kurios sudėtyje yra terapiškai efektyvus netoksiškas vaistinės ir/arba terapinės priemonės kiekis, tokios kaip laisvųjų radikalų akceptorius (pavyzdžiui, askorbino rūgštis (vitaminas C) mononukleozės gydymui), priešvėžinis preparatas, chemoterapiniai preparatai (pavyzdžiui, nejonogeninės PAM, tokia kaip nonoksinolis-9 (nonilfenoksietoksietanolis), kuris yra kontracetinės pastos Delfen sudėtyje, anijoninės PAM (pavyzdžiui, piridino hidrochloridas) ir katijoninės PAM (pavyzdžiui, benzalkonio chloridas), nesteroidiniai prieš uždegiminius preparatai (NSPUP),

- pavyzdžiui, indometacinas, naproksenas ir (+/-) keto-relako trometamino druska (prekybinis pavadinimas Toradol) ir steroidiniai priešūždegiminiai preparatai, priešgrybeliniai preparatai, deintoksikuojantys preparatai (pavyzdžiui, klizmos, naudojamos rektališkai), analgetikai, broncholitiniai preparatai, antibakteriniai preparatai, antibiotikai, priemonės kraujagyslių išėjimui gydyti (pavyzdžiui, diabetikams ir sergantiems Bergerio liga), monokloniniai antikūnai, minoksidolis, naudojamas plaukų augimui skatinti, diuretikai (pavyzdžiui, furozemidas, prekybinis pavadinimas Lazixas), imunodepresantai (pavyzdžiui, ciklosporinai), limfokinai (tokie, kaip interleukinas-2 ir kt.), alfa-irbeta-interferonai ir kt., kurie yra įvedami kartu su tam tikru kiekiu (arba į tam tikrą kiekį) hialurono rūgšties ir/arba jos druskomis (pavyzdžiui, natrio druska) ir/arba homologais, analogais, dariniais, kompleksais, esteriais, fragmentais, ir/arba nurodytos hialurono rūgšties subvienetais, pageidautina hialurono rūgšties ir jos druskų, pakankamais tam, kad palengvintų veikliosios medžiagos transportą per audinius (įskaitant ir randus) panaudojimo vietoje per ląstelių membranas į atskiras tikslines ląsteles.
- 25 Cheminės priemonės transporto į tikslinę žinduolio sritį palengvinimo iliustracijai buvo atliktas eksperimentas, kurio metu tiesiai į auglį buvo įvestas etilo alkoholis; ultragarsinė analizė parodė, kad įvestas alkoholis nebuvo disperguotas auglyje. Po to į
- 30 auglį buvo įvesta etilo alkoholis kartu su hialurono rūgštimi ir/arba jos druskomis; ultragarsinė analizė parodė, kad etilo alkoholis buvo disperguotas per visą auglį.
- 35 Nors pareiškėjai mano, kad hialurono rūgštis palengvina vaistinių preparatų transportą, vis tik šis išradimas gali būti panaudotas nepriklausomai nuo nagrinėjamo

hialurono rūgšties ir/arba jos druskų ir/arba jos homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterių, fragmentų ir subvienetų veikimo būdo.

- 5 Hialurono rūgšties ir jos druskų ir kitų formų kombinacija su įvairiais cheminiais junginiais, pavyzdžiui, vitaminu C, priešvėžiniu preparatu ir kt., daro įtaką jų pasiskirstymui žmogaus organizme ir klini-
- 10 sportą į neperfuzinį audinį ir/arba patologinį audinį. Pavyzdžiui, naudojant askorbino rūgšį (vitaminą C), kaip laisvųjų radikalų akceptorių (50 g per dieną - 1000-kartinė dienos norma palyginus su terapiniams tikslams naudojant ją kaip vitaminą) įvedant į veną
- 15 kartu su 300-500 mg hialurono rūgšties (hialurono rūgšties natrio druska) iš karto numalšindavo skausmą kaule ir raumenyse ir sumažindavo uždegiminį procesą ligoniams, sergantiems vėžiu. Hialurono rūgštis padidina askorbino rūgšties priešnavikinį aktyvumą ir poveikį. Akivaizdu, kad dėl šio padidinto aktyvumo lais-
- 20 vieji radikalai surišami laisvųjų radikalų akceptoriais. Bet koku atveju, pacientas jaučiasi geriau. Analogiškas reiškinys stebimas naudojant furozemidą ir hialurono rūgštį; šiuo atveju furozemido aktyvumas padidėja nežymiai, jei šią kombinaciją įvesti į normalų
- 25 organizmą, bet šis aktyvumas iš karto padidėja, kai nurodyta kombinacija įvedama pacientui, turinčiam nevysiškai perfuzuotą inkstą, arba su nepakankama inkstų funkcija, kilusią dėl nepakankamo vidinio tūrio.
- 30 Analogiška situacija stebima ir eksperimentuose su NSPUP. Kadangi buvo reikalingas didelis kiekis netirpaus indometacino, tai cheminis produktas buvo tirpinamas N-metilgliukamine (NMG) iki N-metilgliukamino koncentracijos 5 mg/ml. Po to, tam kad gauti sterilų,
- 35 šis tirpalas buvo perfiltruotas pro filtrą, kurio porų dydis 22 μm . Ši medžiaga yra netoksiška, naudojant ją

16 kartų didesne doze nei terapinė, todėl ji buvo panaudota žmogui. Taip, pavyzdžiui, Indocidas (prekybinis pavadinimas), ištirpintas NMG buvo įvestas į žmogaus auglį (intraperitoniškai, į pleurą arba intravaskuliariškai) įvairiomis dozėmis, iki 10 mg/kg, kiekviena indometacino dozė buvo kombinuojama su 200-1000 mg hialurono rūgštimi, pavyzdžiui, "Life Core" (prekybinis pavadinimas) hialurono rūgšties natrio druska, praskiesta pirminiame indometacino tirpale ir NMG, pavyzdžiui su "Life Core". Buvo gautas mišinys, kuris gali būti patikimai įvestas bet kuriuo standartiniu būdu. Analogiški klinikiniai tyrimai buvo atlikti su hialurono rūgštimi, gauta kitais būdais, t.y., ekstrakcija. Ekstrahuotą medžiagą pageidautina naudoti įvedant į auglį, intraperitoniškai arba į pleurą.

Tokiu būdu, pagal šį išradimą, kai NSPUP, pavyzdžiui, indometacinas, ištirpintas N-metilgliukamine, arba kita NSPUP buvo įvedami kartu su hialurono rūgštimi, kurios kiekiai buvo didesni, nei 200 mg NSPUP, 1-2mg/kg kūno svorio, (vienu atveju buvo įvedamas indometacinas ir NMG), nebuvo pastebėti, net įvedus padidintą indometacino kiekį, (jei tai būtina), jokie pašaliniai reiškiniai arba intoksikacijos, tokios, kaip viduriavimas, neurologiniai nukrypimai, depresija ir kt. Kai hialurono rūgšties kiekis būdavo sumažinamas žemiau nurodyto kiekio, tai pašaliniai reiškiniai vėl pasireikšdavo. Be to, padidinta reakcija, stebima naudojant NSPUP (pavyzdžiui, Indocidą) kartu su hialurono rūgštimi, tai aiškiai iliustruoja, kad nurodyta kombinacija užtikrina kryptingą vaistinės medžiagos transportavimą į pataloginį audinį, net jei vaistinis preparatas įvedamas standartiškai į veną. Pavyzdžiui, ligoniui, tiriamam įtariant vėžinį susirgimą, be kitų chemoterapinių medžiagų (pavyzdžiui, vitamino C, floretino ir priešvėžinių vaistinių preparatų), buvo įvedama 50-200 mg (NSPUP - hialurono rūgštis) hialurono rūgšties

natrio druska, pavyzdžiui, indometacinas ir hialurono rūgštis, ko pasekoje, iškart dingdavo skausmai. Po trumpo laiko tarpo buvo stebimas piktybinių auglių sumažėjimas, plaučių kepenų funkcijos pagerėjimas, jei
5 auglys būdavo šiuose organuose. Pavyzdžiui, žuvus auglio ląstelėms, nuolaužos ir auglių toksinai lengviau pašalinami iš organizmo makrofagų dėka, kurių aktyvumas padidėja įvedus NSPUP (nesteroidinių priešuždegiminių priemonių) kartu su hialurono rūgštimi (arba jos druska, arba kita jos forma). Tokiu būdu, pareiškėjai mano,
10 kad papildžius (NSPUP) nesteroidines priešuždegimines priemones hialurono rūgštimi (pavyzdžiui, hialurono rūgšties natrio druska) išblokuojami makrofagai, sumažinant prostaglandinų, blokuojančių makrofagų funkciją, produkciją. Galima padaryti išvadą, kad hialurono
15 rūgštis (ir jos druska, ir kitos jos formos) ne tik padidina NSPUP aktyvumą, bet sumažina pašalinius reiškinius ir toksiškumą, atsirandantį naudojant prostaglandino sintezės inhibitorius.

20 Tinkamu chemoterapinės priemonės pavyzdžiu yra poza-tronas, mitoksetronas, metotreksatas, 5-FU (5-fluoruracilas), karboplatina, metil CCNU, įvedamas perorališkai ir mitomicinas C.

25 Vienu atveju metotreksatas buvo įvedamas kartu su hialurono rūgštimi į auglio audinio paviršių (pavyzdžiui, į krūtinės sritį) paeiliui 5-7 dienas. Hematologiniai paciento rodikliai buvo sumažinti, pa-
30 lyginus su rezultatais, gautais naudojant tokias pačias dozes metotreksato, įvedant į veną arba perorališkai.

Be to, daugumoje atveju, suardžius auglį, naudojant aprašytą aukščiau gydymą, kepenys nesugeba pašalinti
35 auglių toksinų, nuolaužų ir ląstelių liekanų, o tai sukelia paciento mirtį. Šiuo atveju galima naudoti ne tik hialurono rūgštį su atitinkamomis NSPUP, bet ir

įvesti hialurono rūgštį (hialurono rūgšties natrio druską) su deintoksikuojančiomis priemonėmis į storąją žarną panaudojant klizmą.

- 5 Hialurono rūgštis ir jos druska gali būti panaudotos įvairiomis dozėmis nuo 10 iki 1000 mg 70 kg žmogaus kūno svorio, o optimali dozė yra nuo 50 iki 350 mg 70 kg žmogaus kūno svorio. Kadangi hialurono rūgštis nėra toksiška, tai ji gali būti įvedama su pertekliumi (pa-
10 vyzdžiui, 3000 mg 70 kg žmogus kūno svorio) ir tokia dozė nesukelia pašalinių efektų.

- Tokiu būdu, šiame išradime derinama hialurono rūgštis ir/arba jos druskos su citotoksinėmis chemoterapinėmis
15 priemonėmis, pavyzdžiui, arba hialurono rūgštis įvedama iš kart po nurodytos vaistinės medžiagos, jeigu jos negali būti iš anksto sumaišomos, arba jos sumaišomos prieš įvedimą. Šio išradimo autoriai panaudojo, pa-
vyzdžiui, adriamidiną, kuris buvo įvedamas prieš hia-
20 lurono rūgštį, metotreksatą, šie du agentai buvo su-
maišomi, mitomiciną C, bleomiciną, 5-fluor- uracilą, noventroną, karbo- ir cis-platiną, visais paskutiniaisiais atvejais vaistinės medžiagos buvo sumaišomos su hia-
lurono rūgštimi - 10 mg medžiagos 1 ml hialurono
25 rūgšties, didinant iki 100 ml ir naudojant standartinę vaistinio preparato dozę.

- Kaip buvo nurodyta anksčiau, autoriai naudojo vais-
tinius preparatus: floridiziną, floretiną ir 5-deok-
30 sigliukouronidfloridiziną kartu su dimetilsulfoksidu konkurentiniam gliukozės transporto į izopląstines ląs-
teles blokavimui. Nurodyti vaistiniai preparatai taip pat gali būti apjungti su analogiškais jau minėtomis
dozėmis chemoterapiniams preparatams hialurono rūgš-
35 ties, naudojant ištirpintą floretiną, pavyzdžiui, N-me-
tilgliukamine.

Pavyzdžiui, įvairių auglių gydymo schema gali būti įvedimas askorbino rūgšties ir onkostatino IV, ištirpinto N-metilgliukamine, florestino kombinacija su hialurono rūgšties arba jos druskos mišiniu, dozuojant 2-4 floretino, ištirpinto, kaip aprašyta aukščiau, su 30-1000 mg arba daugiau (perteklinė dozė) hialurono rūgštimi arba jos natrio druska. Nurodyta gydymo schema leidžia žymiai padidinti vaistinio preparato prasiskverbimą į auglio ląsteles, dėl to pasiekiamas geresnis rezultatas, ypač, kai augliams netenka gliukozės, o po to nuslopinami, panaudojant hipertermiją, chemoterapiją ir/arba apšvitinimą. Analogiškai jau minėti citotoksiniai chemoterapijos preparatai buvo kombinuojami su palyginamomis hialurono rūgšties ir/arba jos druskų dozėmis, ir buvo įvedami į veną, į arteriją, intraperitoniškai arba į pleurą arba tiesiogine injekcija į auglį, kontroliuojant ultragarsu arba CT-kontrole.

Kitų vaistinių preparatų kombinacija su hialurono rūgštimi ir/arba jos druskomis taip gali būti įvedama per odą, pavyzdžiui, insulinas, esant diabetui, estrogenas, esant moterų menopauzės, progesteronas fertilinių funkcijų kontrolei ir antimetabolitai vietinės infekcijos išvengimui, pavyzdžiui, spuogų, atsirandančių, esant difterijos bakterijoms. Šios priemonės gali būti taip pat naudojamos kartu su hialurono rūgštimi.

Broncholitinių preparatų įvedimas į veną, pavyzdžiui, aminofilino ir teofilino, taip pat gali būti atliekamas kartu su hialurono rūgštimi ir/arba jos druskomis.

Įvedus broncholitinius preparatus kartu su hialurono rūgštimi, buvo stebimas nurodytų vaistinių preparatų veikimo sustiprėjimas. Taip pat gali būti naudojamas įvedimas vaistinių preparatų kartu su hialurono rūgštimi peroraliniu būdu.

Pagal vieną šio išradimo būdo variantą, šis išradimas yra kombinacija (nejonogeninės PAM, pavyzdžiui, nonoksilolo-9 [nonilfenoksi-polietoksietanolis], įeinantis į kontraceptinės pastos Delfen sudėtį) ir hialurono rūgštimi ir/arba jos druska ir kitomis formomis, kuri yra skirta gydymui:

(a) ligų, sukeltų herpes virusų I ir II tipo,

(b) pūslelinės,

po kurio nelauktai greit pradingsta simptomai ir atsisistato pakenkti audiniai.

Nejonogeninėje PAM pageidautina, kad būtų eterinis arba amidinis ryšys tarp hidrofilinės ir hidrofobinės molekulės dalių, tokie junginiai yra daug aktyvesni, nei PAM, kuriose yra esteriniai ryšiai arba turinčios eterinį - esterinį ryšį.

Žemiau pateikiamos nejonogeninės PAM ir nustatyti jose ryšiai:

<u>Paviršiaus aktyvi medžiaga (PAM)</u>	<u>Ryšys</u>
Nėra (viruso kontrolė)	
5 % nonoksinolis (nonilfenoksipolietoksietanolis)	eterinis
1 % Triton X-100 (n-diizobutilfenoksi-polietoksietanolis)	eterinis
1 % Brij-97 (polioksietilen (10) oleininės rūgšties eteris)	eterinis
1 % Span-20 (sorbitanmonolauratas)	esterinis
1 % Span-30 (sorbitanmonooleatas)	esterinis
1 % Tween-20 (polisorbatas 20)	eterinis- esterinis
1 % Tween-80 (polisorbatas 80)	eterinis- esterinis
1 % Oniksolas	amidinis

Jei į žmogaus kūną įvedami svetimkūniai, pavyzdžiui, drenažiniai vamzdeliai, kurie turi būti palikti ten, būtina, kad gaubiantys implantantą audiniai nebūtų infekuoti, paprastai, nors po to ir įvedami dideli kiekiai antibiotikų, ši infekcija pasilieka ir implantantas turi būti pašalintas. Šio išradimo autoriai nustatė, kad jei infekuoti audiniai, gaubiantys implantantą, paveikiami antibiotikais su hialurono rūgštimi (hialurono rūgšties natrio druska), tai infekcija greit pašalinama ir implantanto nereikia pašalinti.

Šio išradimo autoriai taip pat nustatė, kad gydant kraujagyslių išemiją (pavyzdžiui, sergantiems vėžiu, kai auglio audiniai nepakankamai perfuzuoti, ligoniams sergantiems diabetu arba Bergerio liga), įvedus vais-tinius preparatus kartu su hialurono rūgštimi (hialurono rūgšties natrio druska), padidėja atsakas vais-tiniams preparatams.

Pacientams, turintiems auglius smegenyse, auglys mažėja. Įvedus dimetilsulfoksido (DMSO) mažiau nei 100 g per dieną su 10 % hialurono rūgšties (hialurono rūgšties natrio druska) tirpalu po 300-500 mg, sumažina smegenų aštrią (ūmią) edemą ir nugaros smegenų edemą.

Mononukleozės gydymui šio išradimo autoriai sėkmingai panaudojo pacientui, sergančiam tam tikrą laiką klinomanija, vitaminą C ir hialurono rūgštį, dėl to pacientas greitai pagijo.

Viena hialurono rūgšties ir/arba jos druskos forma, pavyzdžiui, natrio druska ir jos homologai, analogai, dariniai, kompleksai, esteriai, fragmentai ir subvienetai, pageidautina hialurono rūgštis ir jos druskos, tinkama šio išradimo panaudojimams, buvo hialurono rūgšties frakcija, gaminama Sterivet Laboratories Limited. Šis produktas, tai 15 ml vialas su hialurono

rūgšties natrio druska, koncentracija 20 mg/ml (300 ml ampulėje - Lot No 2F3). Hialurono rūgšties natrio druskos frakcija tai 2 % tirpalas, vidutinė molekulinė masė apie 225 000 D. Šiame preparate esantis vanduo buvo tris kartus distiliuotas ir sterilintas pagal JAV farmakopėjos reikalavimus injekciniams preparatams. Vialai hialurono rūgščiai ir/arba jos druskoms gali būti naudojami pagaminti iš borsilikatinio stiklo, tipas I, uždaromi inertiškais turiniui kamšteliais.

10

Frakcija hialurono rūgšties ir/arba jos druskų, pavyzdžiui, natrio druska ir homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterių, fragmentų ir hialurono rūgšties subvienetų, pageidaujama hialurono rūgšties ir jos druskų charakterizuojamos šiais parametrais:

15

(a) išgryninta, paprastai be pirogenų, hialurono rūgšties frakcija, gaunama iš natūralaus šaltinio, mažiausiai charakterizuojama bent vienu parametru iš grupės, kurioje yra:

20

- I) molekulinė masė nuo 150 000 iki 225 000 D;
- II) mažiau, nei 1,25 % sulfonintų mukopolisacharidų, visai masei;
- 25 III) mažiau, nei 0,6 % baltymo, visai masei;
- IV) mažiau, nei 150 ppm geležies, visai masei;
- V) mažiau, nei 15 ppm švino, visai masei;
- VI) mažiau, nei 0,0025 % gliukozamino;
- VII) mažiau, nei 0,025 % gliukuroninės rūgšties;
- 30 VIII) mažiau, nei 0,025 % N-acetilgliukozamino;
- IX) mažiau, nei 0,0025 % amino rūgščių;
- X) ekstinkcijos koeficientas 257 nm bangoje mažesnis, nei 0,275;

XI) ekstinkcijos koeficientas 280 nm bangoje mažesnis, nei 0,25; ir

XII) pH nuo 7,3 iki 7,9.

5 Pageidautina, kad hialurono rūgštis būtų tirpinama vandenyje, o hialuroninės rūgšties vidutinė molekulinė masė būtų nuo 150 000 iki 225000 D. Labiau tinkama, kai hialurono rūgšties frakcija charakterizuojama parametru, iš grupės, kurioje yra:

10

I) mažiau, nei 1 % sulfonintų mukopolisachoridų, visai masei;

II) mažiau, nei 0,4 % baltymo, visai masei;

III) mažiau, nei 100 ppm geležies, visai masei;

15 IV) mažiau, nei 10 ppm švino, visai masei;

V) mažiau, nei 0,00166 % gliukozamino;

VI) mažiau, nei 0,0166 % gliukuroninės rūgšties;

VII) mažiau, nei 0,0166 % N-acetilgliukozamino;

VIII) mažiau, nei 0,00166 % amino rūgščių;

20 IX) ekstinkcijos koeficientas 257 nm bangoje mažesnis, nei 0,23;

X) ekstinkcijos koeficientas 280 nm bangoje mažesnis, nei 0,19;

XI) pH nuo 7,5 iki 7,7.

25

Kitos hialurono rūgšties ir/arba jos druskų ir homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterių, fragmentų ir hialurinės rūgšties subvienetų preparatai gali būti pasirenkami kitų gamintojų (žiūr., pavyzdžiui, prototipų aprašymą, esantį aukščiau). Šio išradimo autoriai sėkmingai panaudojo hialurono rūgšties natrio druską, gaminamą kaip Life Core Biomedical Inc., kuri charakterizuojama šiais parametrais:

30

<u>Parametras</u>	<u>Rezultatas</u>							
Išvaizda	Dalelės nuo baltos iki kreminės spalvos							
Kvapai	Pastebimo kvapo neturi							
Vidutinė klampuminė molekulinė masė	< 750 000 D							
UV/vizualinis įvertinimas, 190-320	Suderintas tyrimas							
Optinis tankumas OD, 260 nm	0,25 vnt. OD							
Hialurono rūgšties identifikavimas	Teigiama reakcija							
IR spektras	Suderintas tyrimas							
pH, 10 mg/g tirpalo	6,2 - 7,8							
Drėgmė	maks. 8 %							
Baltymas	< 0,3 µg/mg HU-Na							
Acetatas	<10,0 µg/mg HU-Na							
Sunkieji metalai, maksimalūs kiekiai:								
As	Cd	Cr	Co	Cu	Fe	Pb	Hg	Ni
2,0	5,0	5,0	10,0	10,0	25,0	10,0	10,0	5,0
Mikrobinis užterštumas	Nėra							
Endotoksinai	< 0,07 V/mg HU-Na							
Biologinis toksiškumas	Vizualus testas buvo atliekamas naudojant triušius							

Pateikiamuose šaltiniuose aprašomi hialurono rūgšties šaltiniai, gavimo ir išgryninimo būdai.

- 5 JAV patente 4 141 973 aprašomos hialurono rūgšties frakcijos, įskaitant ir natrio druską, kurios charakterizuojamos:

- 10 (a) vidutinė molekulinė masė, didesnė, nei 750 000 D, pageidautina, kad būtų didesnė nei 1 200 000 D, t.y., ribinis klampumas didesnis, nei 1400cm³/g, pageidautina - didesnis nei 2000 cm³/g;

- (b) baltymo kiekis - mažiau nei 0,5 % (masės);

(c) 1 % hialurono rūgšties natrio druskos tirpalo optinis tankis, matuojant 257 nm bangoje - mažesnis nei 3,0 OD ir mažesnis nei 2,0 OD, matuojant 280 nm bangoje;

5

(d) 1 % hialurono rūgšties natrio druskos tirpalo fiziologiniame buferiniame tirpale kinematinis klampumas - didesnis nei 1000 centistoksu, pageidautina - didesnis, nei 10 000 cS;

10

(e) 0,1 - 0,2 % hialurono rūgšties natrio druskos tirpalo fiziologiniame buferiniame tirpale molinė poliarizacija - mažesnė, nei 11×10^3 grad. - cm^2/M disacharido, matuojant 229 nm bangoje;

15

(f) nepasižymėti bet kokia žymia hialine ir į priešakinę akies kamerą infiltracija, nesukelti bet kokios uždegiminės hiperemijos viduakiniame skystyje, nesukelti drumstumo arba stiklakūnio hiperemijos, nesukelti jokių patologinių pakitimų ragenoje, akies lęšiuje, rainelėje, tinklainėje ir akies apvalkalo kraujagyslėse beždžionėms durukuli, kai į stiklakūnį apytiksliai į vidurį buvo įvedama 1 ml 1 % hialurono rūgšties natrio druska ištirpinta fiziologiniame buferiniame tirpale;

20

(g) turi būti sterili ir apirogeniška; ir

(h) neturi pasižymėti antigeninėmis savybėmis.

25

Kanados patente 1 205 031, kuris yra JAV patento 4 141 373 prototipas, aprašomos hialurono rūgšties frakcijos, kurių vidutinės molekulinės masės yra nuo 50 000 iki 100 000 D; nuo 250 000 iki 350 000 D; ir nuo 500 000 iki 730 000 D ir jų gavimo būdai.

30

35

Jei naudojama didelės molekulinės masės hialurono rūgštis arba jos druskos, arba kitos jos formos, tai tam kad įvesti į organizmą ir kad nebūtų koaguliacijos raumenyse, ją reikia praskiesti.

5

Askorbininės rūgšties injekcinis preparatas (vitaminas C), atitinkantis JAV Farmakopėjos reikalavimus, gaminamas Steris Laboratories Inc., Feniks, Arizona, 85045, JAV, jo sudėtyje yra 22 mg/ml ekv. askorbininės rūgšties natrio druskos 250 mg/ml, fasuojama po 30 ml, 50 ml arba 100ml, tinkamiausia yra 35 ml fasuotė.

10

Pavyzdžiui, šio išradimo autoriai kombino hialurono rūgštį, ir hialurono rūgšties natrio druską ir/arba kitas jos formas su vaistiniais ir/arba terapiniais preparatais būsenų ir ligų gydymui, ir gavo nelauktus rezultatus.

15

Pavyzdžiui:

20

<u>Būsena arba liga</u>	<u>Cheminis ir vaistinis preparatas</u>
1. Vėžys, makrofagų aktyvumo padidėjimas	Laisvųjų radikalų akceptorius, superoksiddismutazė, askorbino rūgštis (vitaminas C), priešvėžinis preparatas, NSPUP, chemoterapiniai preparatai, deintoksikuojantys preparatai, pav., cholestiraminas
1A. Auglio esančio paciento smegenyse, gydymas	Dimetilsulfoksidas (DMSO)
2. Plaukų augimas	Minoksidilo kombinacija naudojama išoriškai -stebimas aktyvesnis plaukų augimas

3. Herpesas, aftinis, stomatitas, juostinė pūslelinė
Nejonogeninės PAM, pav., nonoksinolis-9, anijoninės PAM, pav., piridino hidrochloridas ir kationinės PAM, pav., benzalkonio hidrochloridas
4. Inkstų nepakankamumas, širdies nepakankamumas, hipertenzija, edema
Diuretikai - furosemidas
5. Infekcijos, spuogai, mononukleozė
Antibiotikai, antibakterinės priemonės, antimikrobinės priemonės, askorbino rūgštis ir hialurono rūgštis
6. Transplantantai
Ciklosporinai
7. Uždegimai, suardyto auglio liekanų pašalinimas, toksinai, ląstelių nuolaužos, pašalinių reakcijų sumažinimas, skausmų panaikinimas, pav., skausmų nugaroje
Nesteroidiniai priešuždegiminiai preparatai NSPUP, pav., diklofenanas, indometacinas, kiroksikamas, ibuprofenas, ketorolako trometamino druska, naproksenas
8. Deintoksikacija
Klizmos, deintoksikuojantys preparatai, peritonalinė dializė
9. Bronchų spazmų pašalinimas
Broncholitinė priemonė, pav., beklovetazondipropionatas, natrio chromoglikatas, nors šis preparatas nelaikomas broncholitiku, teofilinas
10. Kraujagyslių išemija
Ligonų, sergančių diabetu, Bergerio liga ir kt., galūnių apdorojimas atitinkamais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, trentalu

- | | |
|---|---|
| 11. AIDS (ŽIV) | DMSO, vitaminas C, NSPUP, pav.,
indometacinas, naproksenas,
ketorolako trometaminas,
interferonas, Vibromicinas™,
doksociklinas - tetraciklinas |
| 12. Diabetas | Insulinas |
| 13. Postklimakterija | Estrogenų atstatymas |
| 14. Apsisaugojimas nuo
išorinių infekcijų | Antimetabolitai, pav.,
sulfonamidai |
| 15. Auglio sumažinimas | DMSO |
| 16. Hipertenzija, širdies
nepakankamumas | Kalcio kiekio kraujagyslėse
blokatoriai, pav., nifedipini-
niai β-blokatoriai, konkrečiai
etenololas, propranololas |
| 17. Prostaglandino
sintezės inhibavimas | Acetilsalicilo rūgštis |
| 18. Padidinta perfuzinė
audinių oksigenacija
(transplantacijai) | Perfuzatas |

5 Gydant vėžį pagal šį išradimą, buvo sukurtas gydymo būdas ir vaistinių ir cheminių medžiagų kombinacijos, kurių dėka pailgėja spėjama paciento gyvenimo trukmė ir

10 psichologinis paciento tonusas, net jei pacientas būna rezistentinis standartiniams gydymams. Šio išradimo autoriai sėkmingai atliko gydymą pacientų, kuriems po gydymo buvo stebimas auglių skilimo greičio padidėjimas, makrofagų funkcijos padidėjimas, organizmo sugebėjimo pašalinti auglio ląsteles, ląstelių nuolaužas ir toksinus.

Pavyzdžiai

- 15 Šio išradimo iliustracijai žemiau pateikiami pavyzdžiai. Daugiausia, visais vėžio gydymo atvejais, šis

gydymas buvo atliekamas pacientams, kurie buvo neimlūs standartiniam gydymui. Pateiktuose gydymo pavyzdžiuose hialurono rūgštis buvo naudojama ir kitomis formomis, pavyzdžiui, kaip hialurono rūgšties natrio druska.

5

I atvejis

59 metų ligoniui su ryklės epidermoidu (skvamozinis auglio tipas) buvo atliekamas pirminis gydymas chirurginiu būdu, derinant su švitinimu, po to po 7 metų pasireiškė metastazės kepenyse. Buvo nustatyti du dideli augliai, kurių diametras buvo 12 cm ir 6 cm. Po to buvo gydomas kombinuojant sisteminę chemoterapiją su DMSO priedu, naudojamu vaistinių medžiagų skvarbumui padidinti, floretinu, išstirpintu N-metilgliukamine su DMSO priedu, naudojamu geresniam prasiskverbimui ir tiesioginiu adriamicino, karboplatinės ir metotreksato įvedimu į auglį bendra injekcija ir injekcija į auglį, bet šiuo atveju papildant hialurono rūgštimi, kurios dozė - nuo 10 iki 60 mg, priklausomai nuo vaistinio preparato. Pašalinių reakcijų nebuvo pastebėta, ir po 4 savaičių pacientas buvo pakartotinai ištirtas. Mažesnis auglys buvo visiškai išnykęs. Didesnis auglys sudarė tik židinį, kurio diametras buvo 5 cm, bet be auglio buvimo požymių, tai buvo nustatyta biopsija. Šis atvejis gerai iliustruoja hialurono rūgšties, kaip vaistinių medžiagų nešiklio įauglį, poveikį, o tai palengvina auglio destruktiją.

Tolesnės pasekmės

30

Po to pacientui buvo kiekvieną dieną įvedama 300 mg indometacino ir 300 mg hialurono rūgšties; pacientui pasireiškė remisija, bet, vėliau pacientas mirė nuo infekcinės ligos.

35

II atvejis

42 metų moteris su išsivysčiusia piktybine mealoma viršutinėje kairės šlaunies dalyje su padidėjusiais
5 kirkšnies limfmazgiais, mazgais pilvo ertmėje, kepenyse, plaučiuose ir galvos smegenų pagrinde, apimant kaukolės-smegenų normas. Pirminis auglys buvo pašalintas, po to buvo recidyvas, kurio neveikė citotoksinė arba citostatinė chemoterapija, nes toks plačiai
10 išplitęs auglys, kokią turėjo pacientė laikomas nepagydomu. Gydymas buvo vykdomas naudojant kombinaciją floretino, ištirpinto N-metilgliukoamine su hialurono rūgštimi dozuojant nuo 10 iki 50 mg/2 -4 g, kuri buvo įvedama į veną 5 dienas kas 4-24 valandas. Pacientė
15 papildomai buvo gydoma termoterapija, naudojama įvairioms auglio sritims ir papildoma sisteminė terapija, naudojant karbo platiną su hialurono rūgštimi, dozuojant 250 mg karbo platinos plus metil CCNU, pilna doze - 120 mg; šiuos preparatus pacientė vartojo peroraliniu
20 būdu 5 dienas, be to, ji sistemingai vartojo hialurono rūgštį. Metotreksatas, sumaišytas su hialurono rūgštimi buvo įvedamas į auglį, kuris palpavosi kairioje šlaunyje arba kirkšnies srityje, dozuojant po 37,5 mg ir 60 mg hialurono rūgšties, šios dozės buvo dalijamos į dvi
25 lygias injekcijas, suleidžiamas per dvi dienas. Po to (po 10-20 dienų) pacientei buvo stebima visiška auglio regresija viršutinėje šlaunies dalyje ir kirkšnies srityje, žymus kepenų funkcijos pagerėjimas, auglys kepenyse tapo cistos tipo, o tai įprastai vertinama, kaip auglio sumažėjimas, ir auglio pranykimas plaučiuose. Buvo pastebėta galvos smegenų pagrindo auglio regresija, tai buvo sprendžiama iš galvos nervų funkcijos pagerėjimo ir galvos skausmų išnykimo. Šiai pacientei auglys buvo imlus daugumai vaistinių preparatų,
35 ir šioje stadijoje, atlikto gydymo dėka, staiga pradėjo atsirasti imlumas tiems patiems vaistiniams preparatams, bet naudojamais kartu su hialurono rūgštimi,

kuri, kaip galima pastebėti iš pateikto pavyzdžio, veikia kaip vaistinio preparato transporto agentas.

Tolesnės pasekmės

5

Pacientė buvo toliau gydoma floretinu, indometacinu (NSPUP) ir hialurono rūgštimi. Po to buvo stabili remisija.

10 **III atvejis**

55 metų ligonė, serganti tulžies pūslės vėžiu, be to, auglys buvo išsivystęs visoje dešinėje kepenų pusėje. Anksčiau buvo atlikti trys pakartotiniai gydymai chemoterapija pridedant DMSO, floretinu su DMSO, ir tiesioginiu citotoksinių preparatų kartu su DMSO įvedimu, o taip pat derinant su chemoterapija. Nuo 1988 metų gegužės pacientė buvo gydoma tais pačiais vaistiniais preparatais, bet pridedant hialurono rūgštį, kaip ne-
15 šiklį ir dispergatorių, kurie buvo įvedami sisteminiu būdu ir tiesiogiai injekcijomis į auglį. Auglys iš kraštų sumažėjo apytikriai 20% nuo pradinio dydžio, o po to staigiai pradėjo mažėti. Šio auglio neveikdavo vaistiniai preparatai, naudojami be priedų, juos
20 įvedant standartiniu būdu.
25

Tolesnės pasekmės

Gaila, bet auglys atsistatė, ligonė numirė.

30

IV atvejis

55 metų pacientė, serganti storosios žarnos vėžiu su metastazėmis kepenyse, kurios buvo kaip vientisas auglys, apimantis visą dešiniąją kepenų dalį ir vidurinę kairiosios pusės segmentą, pasklido į I kairiąją dalį. Chirurgai šį auglį klasifikavo kaip neoperuojamą. Pa-
35

cientė dviem mėnesiais anksčiau buvo gydoma sisteminė chemoterapija, chemoterapinių preparatų ir floretino, išstirpinto N-metilgliukoamine su hialurono rūgštimi injekcijomis tiesiogiai į auglį, o taip pat hipertermija. Pacientė buvo gydoma tris dienas, buvo įvedama tiesiai į auglį injekcijos, kuriose buvo citotoksiniai preparatai ir hialurono rūgštis ir po trijų savaičių buvo ištirta. Tyrimai ultragarsu parodė, kad auglys visiškai ištirpo, liko tik nedidelis gabalėlis gyvybingo audinio; podrenažo iš cistos audinio buvo gauta 500 cm³ geltono skysčio su auglio nekrozinėmis liekanomis. Tai nebūdingas rezultatas adenokarcinomai, kuri, kaip žinoma, lėtai reaguoja į vaistinius preparatus. Buvo nustatyta, kad 30 % pacientų, sergančių tokiomis ligomis, liga progresuoja, gydant standartine citotoksine arba citostatine chemoterapija. Padidėjusi auglio destrukcija, kuri pasireiškė per tris savaites, aišku, apspręsta hialurono rūgšties, kaip vaistinių preparatų nešiklio, poveikiu.

20

Tolesnės pasekmės

Tyrimais buvo nustatyta, kad auglys buvo visiškai išnykęs. Bet, po kurio laiko pacientė mirė dėl kepenų nepakankamumo ir plaučių embolijos.

25

V atvejis

53 metų pacientė, serganti apleista forma tarpiniu-ląsteliniu šlapimo pūslės vėžiu su metastazėmis visoje kairėje dubens srityje ir išsiplėtusiomis mazgais į periferines aortos sritis, pankreatinėje srityje ir viršraktikaulinėje srityje, jai buvo atlikta chirurginė operacija derinant su apšvitinimu, bet, liga recidyvavo; standartinė chemoterapija nedavė palengvėjimo. Ligonė buvo gydoma floretinu, išstirpintu N-metilgliukoamine, pridedant hialurono rūgšties, kartu su tie-

35

siogine injekcija karboplatinosis ir metotreksato į
 auglio audinius. Taip pat buvo naudojama auglio sričių
 hipertermija. Šio gydymo pasekoje buvo stebimas stiprus
 atsakas su febriline reakcija, dėl auglio nykimo ir
 5 bakterijų išsiskyrimo. Ši reakcija buvo reguliuojama
 antibiotikais ir atitinkama hidratacija, stebint ligonę
 beveik kas dieną šioje fazėje, buvo nustatyta, kad
 auglys sumažėjo, po 7 gydymo dienų auglys sumažėjo per-
 pus. Šis rezultatas tuo labiau įspūdingas, nes liga
 10 buvo inertiškumo visoms gydymo priemonėms stadijoje,
 tik panaudojant hialurono rūgštį su kitais vaistiniais
 preparatais, blokuojančiais gliukozės transportą, ir
 panaudojant hialurono rūgštį, kaip chemoterapinių prie-
 monių nešiklį, įvedant tiesiai į auglį, davė gerus re-
 15 zultatus.

Tolesnės pasekmės

Buvo pasiekta visiška auglio nekrozė. Vis dėlto pacien-
 20 tė mirė nuo infekcijos.

VI atvejis

Pacientas su nustatytu augliu viršutinėje kairėje
 25 dalyje, patvirtintu biopsija, auglys buvo klasifi-
 kuojamas, kaip neoperuojamas. Iš ligos istorijos buvo
 žinoma, kad chemoterapija ir apšvitinimas nedavė jokių
 rezultatų. Po to pacientas buvo gydomas sisteminė che-
 moterapija, panaudojant hialurono rūgštį, taip:

30

<u>Data</u>	<u>Vaistinis preparatas</u>	<u>Dozė</u>
05/10	Vinblastinas	3 mg
05/10	Mitomicinas	3 mg
05/10	Kalcio leikovorinas	40 mg
05/10	5-fluoruracilas	250 mg

05/10	5-fluoruracilas	250 mg
05/10	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
05/11	Karboplatina	250 mg
05/11	Vinblastinas	5 mg
05/11	Mitomycinas	4 mg
05/11	Kalcio leukovorinas	40 mg
05/11	5-fluoruracilas	250 mg
05/11	5-fluoruracilas	250 mg
05/11	Karboplatina	100 mg
05/12	Vinblastinas	2 mg
05/12	5-fluoruracilas	250 mg
05/12	5-fluoruracilas	250 mg
05/12	Lekovorinas	40 mg
05/12	Onkostatinas IV	2 mg
	Hialurono rūgštis	20 mg
06/19	Mitomycinas	5 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
06/19	Vinblastinas	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/19	5-fluoruracilas	250 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
06/19	5-fluoruracilas	250 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/19	Kalcio leukovorinas	40 mg
06/19	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis	50 mg
06/20	5-fluoruracilas	250 mg

	Hialurono rūgštis	10 mg
06/20	5-fluoruracilas	250 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
06/20	Kalcio leukovorinas	40 mg
06/20	Mitomycin	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/20	Vinblastin	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/20	Onkostatin	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
06/21	Karboplatin	20 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/21	Metotreksatas	12,5 mg
06/21	Karboplatin	150 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
	Onkostatin IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	0 mg
06/22	Karboplatin	150 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/22	Onkostatin IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
06/23	Onkostatin	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
08/16	Kalcio leukovorinas	40 mg
08/16	5-fluoruracilas	300 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
08/16	Karboplatin	250 mg
	Hialurono rūgštis IV	100 mg

	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	100 mg
08/17	Karboplatina	200 mg
	Hialurono rūgštis	150 mg
08/17	Karboplatina	30 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
08/17	Edriamicinas	2,5 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
	Onkostatinas IV	3 g
	Hialurono rūgštis	100 mg
08/18	5-fluoruracilas	500 mg
	Hialurono rūgštis	100 mg
08/18	Kalcio leukovorinas	40 mg
	Onkostatinas IV	2 g
	Hialurono rūgštis	200 mg

Pacientas taip pat buvo gydomas floretinu hialurono rūgštyje. Į auglį buvo įvedamos tokios chemoterapinės priemonės hialurono rūgštyje:

5

<u>Data</u>	<u>Vaistinis preparatas</u>	<u>Dozė</u>
05/11	Metotreksatas	12,5 mg
	Hialurono rūgštis	58 mg
	Edriamicinas	1 mg
05/21	Metotreksatas	12,5 mg
	Karboplatina	20 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
08/18	Karboplatina	30 mg
	Hialurono rūgštis	50 mg

08/18	Adriamicinas	25,5 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg

Šio gydymo pasekoje, auglys, kuris nebuvo pagydomas
 įprastais būdais, sumažėjo 50 %. Tai įrodo, kad ne-
 jautrūs įprastam gydymui augliai gali būti veikiami
 5 chemoterapinių priemonių kartu su hialurono rūgštimi
 ir/arba jos druskomis, naudojami kaip nurodytų
 vaistinių preparatų nešikliai.

VII atvejis

10

58 metų pacientė, serganti išplitusiu krūties vėžiu su
 palpuotais mazgais viršraktikualinėje srityje ir pa-
 didėjusiais uždegiminiais limfmazgiais. Diagnozė buvo
 patvirtinta biopsija. Pacientė buvo gydoma kombinuota
 15 sistemine terapija ir hiperterminiu gydymu, bet šis
 gydymas buvo be žymesnio pagerėjimo. Po to ji buvo
 švitinama, pradedant nuo 1988m. gruozdžio iki 1989 m.
 sausio mėnesio. Dr. Foko 1989 m. gegužės 17 d. atliktas
 tyrimas parodė, kad toks gydymas buvo be rezultatų. Po
 20 to pradėjo vystytis masyvus eksudatas. Dr. Fokas pa-
 skyrė kombinuotą gydymą chemoterapiniais preparatais su
 hialurono rūgštimi, kuris buvo atliktas taip:

<u>Data</u>	<u>Vaistinis preparatas</u>	<u>Dozė</u>
05/16	Metotreksatas	25 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
05/16	Metotreksatas	25 mg
	Hialurono rūgštis	
	Aksila IT	10 mg
05/16	Metotreksatas	25 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
05/16	Onkostatinas IV	3 g

	Hialurono rūgštis	20 mg
05/17	5-fluoruracilas	250 mg
05/17	5-fluoruracilas	250 mg
05/17	Vinblastinas	5 mg
05/17	Mitomicinas	5 mg
05/17	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	30 mg
06/02	Metotreksatas	25 mg
	Hialurono rūgštis	30 mg
06/02	Vinblastinas	5 mg
	Hialurono rūgštis	10 mg
06/02	Onkostatinas IV	3 g
	Hialurono rūgštis	30 mg
06/05	5-fluoruracilas	250 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/05	5-fluoruracilas	250 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/05	Kalcio leukoverinas	35 mg
06/05	Vinblastinas	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/05	Onkostatinas IV	3 g
	Hialurono rūgštis	30 mg
06/21	Karboplatina	20 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/21	Metotreksatas	12,5 mg
06/21	Vinblastinas	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/21	Mitomicinas	5 mg

	Hialurono rūgštis IV	10 mg
06/21	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	30 mg
07/10	Karboplatina	25 mg
	Hialurono rūgštis IV	20 mg
07/10	Metotreksatas	12,5 mg
	Hialurono rūgštis IV	20 mg
07/10	Onkostatinas IV	3 mg
	Hialurono rūgštis IV	30 mg
07/12	Onkostatinas	2 g
	Hialurono rūgštis	50 mg
08/14	Vinblastinas	5 mg
	Hialurono rūgštis IV	50 mg
08/14	5-fluoruracilas	50 mg
	Hialurono rūgštis	50 mg
08/14	Kalcio leukoverinas	30 mg
08/14	Onkostatinas IV	3 g
	Hialurono rūgštis	100 mg
08/16	Onkostatinas IV	3 g
	Hialurono rūgštis	100 mg

Pacientei taip pat buvo atliekama pleuralinė punkcija po to sekančia 5-fluoruracilo, mitomicino C ir hialurono rūgšties instiliacija į krūtinės ertmę. Pleuralinis eksudatas visiškai išnyko. Auglys krūtinėje toliau mažėjo, o raktikaulio srityje ir limfmazgiuose visiškai išnyko.

Ši pacientė turėjo atsaką į palyginus mažą dozę hialurono rūgšties ir/arba jos druskos, kurios buvo pridamos į standartinius chemoterapinius preparatus, ku-

rie buvo sisteminio būdu įvedami į auglį ir instiliacija į pleurą. Atsakas padidėdavo, kai buvo naudojami kartu floretinas ir SinacidTM (hialurono rūgštis ir/arba jos druska).

5

Tolesnės pasekmės

Tyrimai atlikti po ilgo laiko tarpo parodė, kad buvo pasiekta stabili remisija.

10

VIII atvejis

62 metų moteris anksčiau buvo gydoma sistetine chemoterapija, derinant du skirtingus vaistinius preparatus, bet nesėkmingai. Pacientei buvo paskirtas gydymas: hipertermija ir tiesioginė chemoterapinė injekcija, nuo rugsėjo mėnesio buvo pastebėta atsakomoji reakcija.

15

Balandį - gegužę buvo stebimas auglio padidėjimas viršutinėje kairio plaučio dalyje. Šis auglys buvo enaplastinė smulkialąstelinė karcinoma. Auglys buvo paveikiamas bleomicinu su hialurono rūgštimi ir indometacino su hialurono rūgštimi injekcijomis į pakenktas vietas. Pacientei taip pat buvo sistematiškai kas dieną įvedama 300 mg su 300 mg hialurono rūgšties. Po radiologinio gydymo po 2-4 savaičių buvo stebimas žymus pagerėjimas. Iš paskutinės rentgeno nuotraukos buvo nustatyta, kad kairė krūtinės ląstos dalis buvo švari. Dešinėje pusėje nebuvo pastebėta pleuralinė reakcija. Palyginus su ankstesne rentgeno nuotrauka, buvo nustatyta, kad auglys žymiai sumažėjo, bet tiksliai nustatyti jo dydį šioje nuotraukoje nepasisekė.

20

25

30

Išradimo autoriai teigia, kad gautas rezultatas yra chemoterapinių preparatų ir nesteroidinių priešuždegiminių preparatų (apsivalymui nuo nekrozinių auglio

35

audinių) naudojimas kartu su hialurono rūgšties molekulėmis-nešikliais.

IX atvejis

5

1988 metų liepą pacientui buvo diagnozuotas neoperuojamas skrandžio vėžys. Buvo atliktas šuntavimas pagal gastroanas tomatozės tipą. Paciento apžiūra buvo atlikta rugpjūtyje, gydymas pradėtas 1988 metų rugsėjį. Tuo pačiu metu buvo gydoma hipertermija ir floretinu su labai mažomis dozėmis chemoterapinių preparatų, naudojant 5-fluoruracilą ir imunostimuliatorius.

10

Toks gydymas buvo tęsiamas iki 1989 metų vasario, po to dr. Fokas pradėjo naudoti DMSO kaip agento nešiklį tam, kad padidintų prasiskverbimą kartu su ASN. Pacientui buvo įvedamas padidintas chemoterapinių preparatų kiekis, naudojant 5F-leikoveriną, mitomiciną, Cir metotreksatą, po to liepą ir rugpjūčio pradžioje, nes auglys progresavo, pacientui buvo įvedamas ir natrionas.

15

20

Gegužy, kai pacientas pradėjo gauti nurodytus preparatus su hialurono rūgštimi, pradinis hialurono rūgšties kiekis buvo labai mažas, vidutinė dozė su pirminiais preparatais, t.y., floretinu arba chemoterapiniais preparatais, buvo nuo 10 iki 30 mg. Iš pradžių buvo stebimas lengvas ligonio būklės pagerėjimas, bet po to, rugpjūčio vidury auglys pradėjo progresuoti, sukeldamas skrandžio obstrukciją, taip pat ir tulžies latakų obstrukciją su besivystančia geltlige ir bilirubino padidėjimu kraujyje. Po to, dr. Fokas paskyrė didesnę hialurono rūgšties dozę - iki pilnos dozės - 500-600 mg hialurono rūgšties, paskirstant visiems vaistiniams preparatams. Pacientui buvo įvedami tie patys vaistiniai preparatai.

25

30

35

Nors paciento būklė pradžioje pagerėjo, bet atlikta rugsėjyje virškinimo trakto analizė parodė, kad dirbtinis skrandžio kanalas visiškai apsivalė, nors iki to bet koks peroralinis įvedimas sukeldavo pacientui vėmimą. Nuo šio momento paciento būklė pradėjo pastoviai gerėti.

Remiantis šiuo faktu, kad anksčiau pacientas gaudavo identiškus vaistinius preparatus, galima padaryti išvadą, kad pagerėjimas įvyko dėl to, kad buvo padidinta molekulių-nešiklių, sustiprinančių vaistinių preparatų prasiskverbimą į jau randinį fibrozinį auglį, paprastai mirtiną šioje stadijoje.

15 Tolesnės pasekmės

Gaila, bet po kai kurio laiko pacientas mirė dėl auglio nekrozės ir besivystančio randinio auglio, bet ne nuo vėžio.

20

X atvejis

Pacientui buvo diagnozuota hepatoma, kuri vystėsi 2 metus. Auglys buvo santykinai stabilus arba minimaliai augo per paskutinius 18 mėnesių. Pacientui buvo paskirtas gydymas mažomis dozėmis chemoterapija suhialurono rūgštimi, po kurio pacientas visiškai pasveiko. Analizuojant šarminę fosfatazę buvo nustatyta, kad jos koncentracija 150 TV, analizuojant kepenų funkciją, buvo nustatyta, kad ji beveik yra normoje. Dr. Fokas toliau kartojo gydymą kas 2-3 mėnesius.

30

Tolesnės pasekmės

35 Pacientas jaučiasi gerai.

XI atvejis

5 Pacientė 1989 m. birželio 15 d. buvo gydoma chemoterapiu preparatu suhialurono rūgštimi. Po to buvo gydoma hipertermija. Diagnozuotas krūties vėžys su metastazėmis kepenyse buvo rigidiškas gydymui tamoksifenu, estragon-blokuojančiu agentu.

10 Po jau minėto gydymo, atlikto per 8 valandas, buvo stebima visiška atsakomoji reakcija. Tyrimas ultragarsu parodė, kad auglio kepenyse nebuvo, kepenų funkcijos tyrimais nustatyta, kad kepenų funkcija yranormali.

15 Kol kas papildomo gydymo neprireikė, pacientė toliau buvo gydoma tamoksifenu tam, kad blokuotų estrogeninį receptorių.

Tolesnės pasekmės

20 Buvo stebimas recidyvas po to, kai kitas gydytojas paskyrė vaginalinį kremą su estrogenu (temokcifenas) nuo vaginalinio dirglumo. Kaip atsakastam, buvo paskirtas gydymas, naudojant 300 mg indometacino su 300 mg hialurono rūgštimi kas dieną. Po to buvo stebima remisija.

25

XIA atvejis

30 1989 m. kovo 26 d. ligonei buvo atlikta gimdos rezekcija dėl masyvios leomiosarkomos. Bet, atliekant CAT-skanavimą buvo nustatyta, kad yra liekamasis auglys. Gydytojas paskyrė kombinuotą gydymą derinant suhipertermija, naudojant labai mažą dozę metotreksato, įvedant jį į pilvo ertmę kartu su hialurono rūgštimi, kaip nešikliu, o po to naudojant agentą, blokuojantį baltymą, kuris pernešė gliukozę-floretiną, taip pat
35 kartu su hialurono rūgštimi, ir naudojant alfa-II-

interferoną, įvedantį į pilvo ertmę taip pat kartu su hialurono rūgštimi.

5 Tolesnis paciento skanavimas parodė, kad auglys sumažėjo, kadangi minkštųjų audinių sarkoma pasižymi dideliu atsparumu visoms gydymo formoms, tai gauti rezultatai buvo nelaukti ir tai patikimai galima priskirti nešikliui - hialurono rūgščiai. Toliau dr. Fokas tęsė pacientės gydymą maždaug kas 3-8 savaites po 2 dienas,
10 dėl to auglys regresavo.

Tolesnės pasekmės

15 Kai kurie augliai pradėdavo vėl augti. Pacientė buvo gydoma vitaminu C (50 mg per dieną), indometacinu 300 mg per dieną su 300 mg hialurono rūgšties. Dėl šio gydymo pacientė jautėsi geriau.

XIB atvejis

20 Pacientė buvo gydoma santykinai maža doze metilCCNU ir karboplatinu su metotreksatu, įvedant į kirkšnies recidyvinę melanomą. Visi šie preparatai buvo įvedami kartu su hialurono rūgštimi, nešikliu, skvarbumo stiprikliu. Be to, pacientė buvo gydoma dr. Foko sukurtu
25 vaistiniu preparatu, blokuojančiu gliukozės transportą. Šis vaistinis preparatas vadinamas floretinu ir yra naudojamas jau keletą metų. Floretinas buvo ištirpintas specialia tirpiklyje ir buvo įvedamas kartu su
30 hialurono rūgštimi, kurią pridėjus, padidėja šio vaistinio preparato pernešimas į auglį. Po to dr. Fokas gydė hipertermiją, naudodant pralaidų ir dirbtinį radiodažnį, mikrobangine hipertermija. Papildomai pacientei buvo duodami imunostimuliuojantys preparatai, kurie,
35 pagal dr. Foką, yra efektyvūs tik su kitais vaistiniais preparatais.

Paskutiniuose 2 gydymo kursuose pacientė buvo gydoma tik karboplatina su hialurono rūgštimi, floretinu su hialurono rūgštimi ir metotreksatu, įvedant į pilvo ertmę mažomis dozėmis - 25 - 35 mg, taip pat kartu su hialurono rūgštimi.

Dr. Fokas pacientę apžiūrėjo po savaitės ir tęsė gydymą 2 dienas. Kliniškai pacientė buvo geros būklės. Pacientė skundėsi skausmais kairėje nugaros pusėje. Apžiūrėjus buvo nustatyta, kad skausmai atsiranda paspaudus kairiojo inksto srityje. Inkstų tyrimai ultragarsu parodė, kad yra kieta masė kairiame inkste, kuri, kaip buvo spėjama, buvo hamartoma arba angiomioma.

Atsižvelgiant į stiprią pacientės reakciją gydymui, dr. Fokas atliko pilvo CAT-skanavimą. Liko nedidelis cistinis pakenkimas kepenų dešinėje dalyje, bet kepenų funkcija buvo normali.

20 Tolesnės pasekmės

Pacientei buvo stebima stabili remisija.

XII atvejis

Pacientui pirminės operacijos metu buvo padaryta arterinė linija ir poodinis įėjimas pilvo ertmėje. Jis kreipėsi į dr. Foką dėl paraudimo ir pabrinkimo aplink poodinį įėjimą. Pacientas turėjo padidintą temperatūrą ir padidintą leukocitų kiekį kraujyje.

Plasmasinis indas (L14) buvo įvestas į šią sritį ir buvo drenuota 75 ml pūlių, šiuose pūliuose buvo nustatyta *E. coli* ir *Pseudomonas aeruginosa*. Dr. Fokas gydė šią pakenktą sritį, įvesdamas ampiciliną su hialurono rūgštimi, hialurono rūgštimi su flagilu ir hialurono rūgštimi su keflosrinu. Žaizda buvo apdo-

rojama kiekvieną dieną 50 mg flagino su 50 mg hialurono rūgštimi ir 1 g Ancef su hialurono rūgštimi. 2-3 dienas buvo galima dar išsiurbti pūlių iš pakenktos vietos. Po 5 dienų pūlių jau neliko, o liko tik skystis, o pabaigoje savaitės nebuvo jokių infekcijos požymių. Kateteris buvo paliktas įėjime dar tris mėnesius.

Šis pavyzdys įrodo, kad antibakteriniai preparatai naudojami kartu su hialurono rūgštimi užtikrina geresnį vaistinių preparatų prasiskverbimą į infekcijos sritį, o todėl yra pagrindas teigti, kad nurodytos kombinacijos pagerina vaistinių preparatų prasiskverbimą į pačias bakterijas.

15 XIII atvejis

1989 m. birželio 1 d. pacientas buvo operuotas, atliekant rezekciją storosios žarnos, sigmoidinio žarnos apvalkalo ir plonųjų žarnų. Praėjus po operacijos 7 dienoms buvo stebima operuotų audinių sutinimas ir induracija, todėl buvo atliktas dvejose vietose pūlinių drenažas. Po to šios sritys buvo apdorotos 1 mg ampicilino su 50 mg hialurono rūgšties ir 500 g flagilu kartu su hialurono rūgštimi. Po 4 dienų šios dvi sritys apsivalė nuo bakterinio užterštumo. Paprastai tam, kad pasiektų šį rezultatą, reikalingas ilgas kelių savaičių gydymas.

XIV atvejis

30 Pacientė, serganti krūties vėžiu, turėjo infekciją Hickman linijos srityje. Pastoviai buvo įvestas plastmasinis kateteris į veną virš raktikaulio. Nurodyta infekcija buvo po oda lokalizuoti pūliniai, kurie pastoviai ištekėdavo iš plastmasinio indo įėjimo vietos. Pagal tai dr. Fokas paskyrė injekciją 1 g ampicilino su 50 mg hialurono rūgštimi, suleidžiamą tiesiai

į kateterį. Be to, pacientė buvo gydoma įvedant į veną flagilą su hialurono rūgštimi. Infekcija išsivalė, kateteris buvo paliktas dar 4 dienas.

5 XV atvejis

Ligoniui buvo diagnozuotas abscesas viršutiniame dešiniame pilvo ertmės kvadrante, ant priešakinės abdominalinės sienelės. Pacientui klinikoje buvo atliktas
10 drenažas, bet nesėkmingai. Dr. Fokas paskyrė gydymą 500 mg ampicilinu su 200 mg hialurono rūgštimi (kiekvieną dieną). Nors kai atliekamas absceso drenažas, tai galų gale jis nepagydomas, bet, įprastais atvejais reikia daug laiko, kad būtų galima išvengti recidyvo. Abscese
15 buvo nustatytos *Staphylococcus aureus* ir *E. coli*.

Po 2 dienų po irigacijos ampicilinu ir hialurono rūgštimi, kaip buvo aprašyta, ertmė apsivalė, pranyko infekcija ir prasidėjo granuliavimasis. Gydymas buvo pra-
20 tęstas dar savaitę, po to pacientas pagijo.

Kitiems pacientams, gydant juostinę pūslelinę ir opas, buvo įvedamas α_2 -interferonas kartu su hialurono rūgštimi, po šio gydymo irgi greit pacientai pagijo.

25

Vienam pacientui išoriškai buvo naudojamas metotrek-satas su hialurono rūgštimi gydant psoriazę. Šių pre-paratų derinys gerai absorbuvo ir gydymas davė gerus rezultatus.

30

Dešimčiai pacientų, sergančių paprastu herpesu, tipas I ir II, buvo užtepama efektyvus kiekis nonoksinilo-9 [nonilfenoksietanolis] (DelfenTM) su hialurono rūgštimi ir/arba jos druskomis ant atitinkamų sričių 2-3 kartus
35 per dieną, dėl to iš karto dingdavo skausmas ir dirglios vietos užgijo.

Dviems pacientams, sergantiems juostine pūsleline buvo paskirta efektyvus kiekis nonoksinilo-9 su hialurono rūgštimi ir/arba jos druskomis, dėl to pacientai pagijo.

5

XVI atvejis

51 metų dantų gydytojas, sergantis melanoma, turėjo juostinę pūslelinę su odos pakenkimais kairėje pusėje krūtinės ląstos 9 zonoje. Pacientui buvo dideli skausmai, kurie nemažėjo, naudojant standartinius preparatus. Dr. Fokas paskyrė pacientui perorališkai ciklofurą kaip priešvirusinį preparatą, kuris iš karto buvo neveiklus. Tada dr. Fokas paskyrė "DelfenTM" ir "Life coreTM" (hialurono rūgštis), sumaišytus įvairiomis proporcijomis, jie buvo naudojami išoriškai. Dėl to skausmai išnyko po 5 minučių. Skausmų nebuvo ir sekančias 4 dienas. Be to, odos pakenkimai pranyko per 24 valandas ir per kitas 5 dienas neatsinaujino. Ši ypatingą efektą galima paaiškinti naudojamos kombinacijos priešvirusiniu aktyvumu, vaistinio preparato efektyvumą padidina hialurono rūgštis.

25

XVII atvejis

Pacientas sirgo skrandžio vėžiu su metastazėmis kepenyse. Jis buvo gydomas 7 mėnesius chemoterapija, naudojant mažas dozes 5-FU, mažomis dozėmis mitomicino ir penetrono su įvairiais kiekiais hialurono rūgšties, o taip pat vitaminu C. Po nurodyto gydymo auglys nebuvo aptiktas. Įvyko remisija su visų auglių kalcifikacija.

30

XVIII atvejis

35 Pacientas nukentėjo didelėje automobilių avarijoje, po kurios jam greitai pradėjo vystytis storosios žarnos vėžys su gausiomis metastazėmis kepenyse. Jis kreipėsi

į dr. Foką 1989 m. biržely. Buvo atliktas gydymas chemoterapija, naudojant floretiną su hialurono rūgštimi, ir termoterapija. Per metus nebuvo jokių žymių gydymo rezultatų, o po to pradėjo mažėti šarminė fosfatazė.

5 Tada dr. Fokas paskyrė vitaminą C (50 g per dieną tris dienas), hialurono rūgštį (iki 300 mg per dieną), indometaciną, ištirpintą N-metilgliukoamine (300 mg per dieną) su 300 mg hialurono rūgšties ir ToradolaTM (60 mg vieną arba du kartus per dieną) su hialurono rūgštimi

10 (50 mg). Po tokio gydymo buvo stebimas palengvėjimas. Šarminės fosfatazės kiekis padidėjo, kepenų funkcija pagerėjo.

XIX atvejis

15 46 metų ligonis, kuriam buvo prieš tris mėnesius diagnozuota plaučių alveolinė karcinoma, nebuvo gydomas nei chemoterapija, nei didele apšvitinimo doze, nors buvo gydomas taškiniu apšvitinimu dviejose srityse; iš

20 abiejų krūtinės ląstos pusių buvo matomi skeleto pa-
kenkimai.

Pacientas kreipėsi į širdies-plaučių transplantacijos skyrių Londone, kur jam buvo pranešta, kad trans-

25 splantantas gali būti persodintas, bet reikia laukti vienerius metus eilėje.

XX atvejis

30 74 metų pacientei buvo atlikta vėžio storojoje žarnoje pašalinimo operacija. Po operacijos buvo stebimos metastazės kepenų dešinėje dalyje. Per mėnesį ji du kartus gavo metotreksatą (25 g) su hialurono rūgštimi (400 mg), buvo įvedama į pilvo ertmę, onkostatiną 5

35 kartus (2g) su hialurono rūgštimi (300 mg) ir indo-
metaciną (NSPUP) du kartus, (100 mg) indometaciną su

(300 mg) hialurono rūgšties ir (250 mg) indometacino su 500 mg hialurono rūgštimi.

5 Pacientė iš karto pasijautė geriau, o auglys kepenyse regresavo ir mažėjo.

XXI atvejis

10 51 metų pacientė, serganti gimdos vėžiu su metastazėmis plaučiuose -leomiosarkoma. Dr. Fokas paskyrė gydymą panaudojant įvairias mažas onkostatino dozes - nuo 0,5 g iki 3 mg su hialurono rūgštimi (300-500mg), vitaminą C (30 mg) su hialurono rūgštimi (300 mg), indometaciną su hialurono rūgštimi (į pilvo ertmę ir į veną).

15 Dubens augliai regresavo, augliai plaučiuose liko stabilūs.

XXII atvejis

20

52 metų pacientas, sergantis Krono liga su chronine žarnyno infekcija, kaip Krono ligos paseka. Dėl to pacientui pradėjo vystytis auglys pilvo ertmėje, adeno-sarkoma. Pacientas buvo gydomas (3 g) OnkostatinuTM (floretinu) kiekviena dozė buvo su hialurono rūgštimi 25 (500 mg) ir (DMSO) (bendras kiekis 2000). Indometacino dozės buvo varijuojamos nuo (75 mg) iki (450 mg) su 200-700 mg hialurono rūgšties. Pacientas taip pat gaudavo vitaminą C (50 mg) su hialurono rūgštimi (300 mg) 30 ir naprokseną (1 g) su hialurono rūgštimi (400 mg). Šis gydymas buvo atliktas, naudojant kelis vaistinių preparatų įvedimo būdus: į pilvo ertmę, į veną, rektaliniu būdu deintoksikacijai (buvo įstatomas kateteris ir buvo įvedama rektaliniu būdu). Šio gydymo pasekoje skausmai 35 pranyko.

Pacientui buvo atliktas pilvo ertmės ir dubens srities CT-skanavimas. Buvo diagnozuota vidutinė kepenų steatozė be pastebimų metastazių. Blūžnis, kasa, antinkstinė liauka ir dešinys inkstas buvo normalūs. Kai-
5 rio inksto drenažas po nefrostomijos neparodė, jog yra liekamoji hidronefrozė. Buvo stebima didelė nekrozinė auglio masė, užimanti didesniąją dubens dalį, išsiplėtusi į priešakinę šlapimo pūslės sienelę su nedideliu įsiterpimu į prostatą. Kryžkaulio destrukcijos
10 nebuvo, nors storosios žarnos auglys buvo arti jo paviršiaus.

Tokiu būdu, buvo nustatyta didelė nekrozinė auglio masė be destrukcijos kryžkaulio srityje, be para-aortinės
15 limfadenopatijos arba beperiferinių metastazių vidaus organuose. Buvo įvestas ureotralinis stendas (per odą).

Pacientas buvo ištirtas (1990 m. rugpjūty), jautėsi gerai. Nekrozinė masė pamažu mažėjo ir paciento būklė žymiai pagerėjo.
20

XXIII atvejis

47 metų pacientei buvo nustatyta diagnozė 1990 m. sausy. Buvo atlikta skrandžio rezekcija, pakeičiant stemplę (ryjimui). Taip pat buvo pastebimas auglys pilvo srityje. Po gydymo chemoterapija, nuslinko plaukai. Dr. Fokas paskyrė išorinį gydymą minoksidilu su hialurono rūgštimi, plaukai pradėjo ataugti. Po apžiūrėjimo 1991 m.
25 birželio 6 d. dr. Fokas paskyrė sumažintas floretino dozes su hialurono rūgštimi, vitamina C su hialurono rūgštimi. Po šio gydymo pacientė pajuto žymų pagerėjimą. Jos svoris padidėjo, nejautė jokių skausmų. Karcinoembrionalinis antigenas sumažėjo iki 23 mg/ml ir
30 stabiliai toliau mažėjo.
35

XXIV atvejis

45 metų pacientas pirmą kartą kreipėsi į dr. Foką 1988 m. kovo 1 d., jam buvo nustatyta diagnozė: kasos vėžys. Jis buvo gydomas naudojant (DMSO), derinant su termoterapija ir chemoterapija, naudojant mažas dozes. DMSO ir kiti vaistiniai preparatai buvo tiesiogiai įvedami į auglį. Mažiau nei po metų pacientas buvo gydomas vitaminu C ir kitais vaistiniais preparatais su hialurono rūgštimi. Dėl šio gydymo buvo stebima stabili remisija. Daugiau nei 6 mėnesius pacientas nevartojo vaistinių preparatų.

XXV atvejis

Dr. Fokas apžiūrėjo 62 metų pacientę 1989 m. rugpjūtį. Buvo nustatyta diagnozė: kasos vėžys. Buvo paskirtas gydymas chemoterapija, naudojant mažas dozes 5-FU ir mitomicino kartu su (300 mg) hialurono rūgštimi, derinant su termoterapija. Pacientė skundėsi skausmais tulžies lataų srityje. Bet operacijos metu auglys tulžies latakuose nebuvo aptiktas, buvo atliktas tik tulžies lataų šuntavimas. Po to pacientei buvo paskirtas gydymas indometacinu ir vitaminu C su hialurono rūgštimi, gydymas hipertermija buvo nutrauktas. Po šio gydymo pacientės svoris padidėjo, pastebimo auglio nebuvo aptikta.

XXVI atvejis

18 metų pacientei buvo gydoma infekcinė mononukleozė. Tyrimai, atlikti po trijų mėnesių, parodė teigiamą reakciją heterofiliniam imunoglobulinui. Pacientė skundėsi dideliu silpnumu. Buvo paskirtas gydymas, naudojant 50 g vitamino C ir 500 mg hialurono rūgšties. Po 6 valandų būklė staigiai pagerėjo ir silpnumas dingo. Po

dviejų savaitių atliktas heterofilinio imunoglobulino tyrimas buvo neigiamas.

XXVII atvejis

5

65 metų pacientei buvo diagnozuotas auglys, ji buvo gydoma chemoterapija. Terapeutai, vykdę gydymą, nežinojo, kad jie pašalino didelę auglio dalį. Kadangi auglys buvo suardytas, kaip vėliau nustatė dr. Fokas, auglio srityje susikaupė skystis (tai buvo matoma tiriant ultragarsu). Dr. Fokas paskyrė gydymą termoterapija, floretinu, vitaminu C, indometacinu ir mažu kiekiu 5-FU, visi šie vaistiniai preparatai buvo įvedami kartu su hialurono rūgštimi. Pagal ankstesnių gydytojų nuomonę, auglys padidėjo nuo 5-FU naudojimo, todėl chemoterapija buvo nutraukta. Pacientė pasijuto geriau, geriau atrodė ir pradingo patinimas.

10

15

XXVIII atvejis

20

Pacientei buvo nustatyta diagnozė: kiaušidės vėžys su visiška žarnų obturacija, kurios lyg "apdėtos" augliu ir dideliu kiekiu pliaralinio skysčio. Šiuo atveju buvo stebimas efektyvus Lazikso (furosemido) veikimas, kuriuo buvo pasinaudota sekančiais. 1990 m. balandžio 23 ir 29 d. bendras šlapimo tūris, išskirtas pacientės per 48 valandas, buvo 2450 ml, nežiūrint į tai, kad pacientei buvo įvesta 0,33 % natrio chlorido tirpalas, papildant kalio chloridu 40 mg-ekv/l (10-1 ml per valandą). Ligonės svoris buvo 40 kg. Šiuo periodu pacientei buvo įvedamas į veną Laziksas (120-200 ml).

25

30

Balandžio 30 d. buvo įvesta 40 mg Lazikso su 550 mg hialurono rūgšties, įvedama buvo per pusvalandį. Po to per 5 valandas išsiskyrė 2300 ml šlapimo. Vakare pacientei nebuvo įvedamas Laziksas, dėl to išsiskyrusio šlapimo kiekis staigiai krito iki 400 ml (nuo 7 valan-

35

dos vakaro balandžio 30 d. iki 7 valandos ryto gegužės 1 d.). 7 valandą 30 min. jai buvo įvesta į veną 40 mg Lazikso su 300 mg hialurono rūgšties. Po to per 8 valandas pacientės išskirtas šlapimas sudarė 2600 ml. Šis faktas liudija, kad net esant santykiniam neimlumui furosemidui (laziksui), gali būti jis pašalinamas, pridėjus hialurono rūgšties, kuri padidina vaistinio preparato prasiskverbimą į atitinkamą sritį.

10 Analogiškas reiškinyss buvo stebimas gydant pacientus, sergančius, vadinamu, "hepatorenaliniu sindromu", kai neišsiskiria šlapimas dėl nepakankamos inkstų funkcijos. Šiais atvejais šlapimo išsiskyrimas gali visai nevykti. Įvedant į veną furosemidą (LaziksąTM) su hialurono rūgštimi, gaunami stebėtini rezultatai, net tuo atveju, kai įvestas tik vienas Laziksas neduoda jokio efekto.

XXIX atvejis

20 Įvedus sveikiems žmonėms furosemido (LaziksasTM) 20 mg (į veną) su 300 mg hialurono rūgšties buvo stebimas šlapimo išsiskyrimo padidėjimas 3-4kartus, palyginus su šlapimo išsiskyrimu, kai būdavo įvedamas tik Laziksas. 25 Tai liudija, kad hialurono rūgštis padidina vaistinių medžiagų skvarbumą ir palengvina jų funkcijas.

XXX atvejis

30 Pacientas gydėsi nuo nuplikimo, užnešant ant galvos paviršiaus minoksidilą (Rogaine). Buvo stebimas tik nežymus plaukų augimas. Po to minoksidilas buvo naudojamas su hialurono rūgštimi pastoviai kas 2-3 dienas. Dėl šio gydymo paciento plaukai augo tankesni ir žymiai 35 greičiau.

XXXI atvejis

Kayo klinikoje po 32 metų pacientės apžiūrėjimo buvo nustatyta diagnozė: epitelinė-ląstelinė sarkoma.

5

Ligos pradžia buvo datuojama 1978 m. gruodžio 12 d., kai ant kairės rankos bevardžio piršto buvo pastebėtas mazginis auglys ir pirštas buvo amputuotas. Po recidyvo buvo amputuotas kairės rankos 4-as pirštas. Po ekstenzinio tyrimo buvo nustatyti mazginiai onkologiniai dariniai viršutinėje rankos dalyje ir pagalbiniuose limfmazgiuose, tai buvo patvirtinta biopsija, padaryta 1990 m. kovo mėnesį.

15

Kayo klinikoje pacientė buvo gydoma trimis chemoterapijos kursais, naudojant vitaminą C, adriamiciną, didelėmis dozėmis cisplatiną, bet šis gydymas buvo nesėkmingas. Pacientei buvo atlikta kairės rankos ir priešakinio ketvirtadalio priešpečio dalies amputacija.

20

Dr. Fokas pacientę apžiūrėjo 1990 m. birželio 25 d., ir paskyrė gydymą, naudojant hipertermiją, floretinu su hialurono rūgštimi, vitaminu C su hialurono rūgštimi, metotreksatu su hialurono rūgštimi ir taip pat soliumodpolu, kurie buvo įvedami tris dienas. Gydymas buvo be matomų rezultatų, būklės pagerėjimo nebuvo.

25

Pacientė grįžo į kliniką liepos 23 d., tris dienas ji buvo gydoma sumažinta floretino doze, tokia pat doze vitamino C su hialurono rūgštimi, pacientei taip pat buvo po oda ir į veną įvedamas naproksenas ir indometacinas su hialurono rūgštimi. Pacientė grįžo į namus, kur buvo gydoma ToradoluTM [Sinteksas - nesteroidinis priešuždegiminis preparatas] (į raumenis), paros dozė - nuo 30 iki 120 mg, buvo suleidžiamas viena arba du kartus per dieną su 100 mg Hyal (vaistinė forma hialurono rūgšties).

30

35

Pacientė buvo ištirta rugpjūčio 20 d., buvo nustatyta, kad sumažėjo visų pakenkimų dydžiai 50 %. Faktiškai, biopsijos metu nebuvo nustatyta gyvybingų auglių. Gydymas buvo tęsiamas ToradoluTM su hialurono rūgštimi.

5

Nors pacientė buvo mažai imli hipertermijai, floretinui ir standartinių chemoterapinių preparatų kombinacijai ir hialurono rūgščiai, bet puikūs rezultatai buvo pasiekti, kai buvo naudojami visų tipų nesteroidiniai prieš uždegiminius preparatai: IndocidasTM, naproksenas ir ToradolasTM su hialurono rūgštimi, kuri buvo naudojama, kaip nešiklis arba užpildas, užtikrinantis kryptingą vaistinio preparato transportą į patologinį audinį. Naudojant nurodytus nesteroidinius prieš uždegiminius preparatus pacientei nebuvo pastebėtas pašalinis poveikis, būdingas naudojant šiuos preparatus.

10

15

XXXII atvejis

20

1988 metais pacientui buvo diagnozuotas skrandžio vėžys. Auglys buvo distaliniame stemplės trečdalyje prie įėjimo į skrandį. Intraoperatyvine procedūra virš pilvo ertmės buvo įvestas Selestino vamzdelis ir buvo įsiūtas į mažąjį skrandžio įlinkimą.

25

Pacientas buvo gydomas nuo 1990 m. sausio tris mėnesius ir 1990 m. birželį buvo ištirtas. Pakartotiniu CAT-skanavimu nebuvo nustatyta jokių pokyčių; simptomatiškai pacientas jautėsi gerai. Paskutinis skanavimas buvo atliktas 1990 m. birželio 26 d. Buvo įtariama, kad kečiose kepenų dalyse gali būti pakenkimai, bet ultragarsinis tyrimas šias abejones atmetė.

30

Liepos 4 d. pikniko metu pacientas suvalgė sumuštinį su dešrele. Naktį jis pabudo nuo aštraus skausmo dešinėje pusėje, kuris nebuvo lydimas pykinimu ir vėmimu. Po šio

35

epizodo ligonis pastoviai jausdavo skausmą valgant. Šis skausmas buvo pastovus, atsiliepdavo nugaroje ir priešakinėje pilvo srityje ir sklisdavo į šonus. Šis skausmas niekad nebuvo asocijuotas tiesiai su skausmais pilvo srityje, su vėmimu, su diarėja, temperatūros pakilimu, drebuliu. CT-skanavimas buvo atliktas kaip tik prieš 8 dienas prasidedant skausmams, taip pat buvo atlikti virškinimo trakto tyrimai. Papildomą CT-skanavimą atlikti nebuvo galima, nes skrandis buvo užpildytas bario junginiais.

Reikia pastebėti, kad paskirta Demerolo dozė tik iš dalies pašalindavo skausmus. Tolesni tyrimai naujo nedavė. Pilvo ertmėje, krūtinės ląstoje ar limfoje mazgu, kurie bylotų apie ligos pasklidimą, nebuvo aptikta.

Dr. Fokas atliko tyrimus rentgenu Toronto ligoninėje kartu su radiologinio skyriaus profesoriumi. Viršutinio virškinimo trakto tyrimai parodė, kad buvo stebimas klasikinis plonųjų žarnų "susinarpliojimo" vaizdas. Gydytojo nuomone, tai galėjo įvykti arba dėl fibrozinio sulipimo, arba dėl piktybinio darinio, arba dėl vienos ir kitos priežasties, o tai dažnai pasitaiko esant skrandžio adenokarcinomai. Vis dėlto, matomai, neoplastinė diseminacija buvo nežymi, nes ji nebuvo aptikta paskutinio CAT-skanavimo metu.

Dr. Fokas pacientui paskyrė gydymą nesteroidinio prieš uždegiminio preparato kombinacija su hialurono rūgštimi, įvedant į veną, derinant su hipertermija ir onkostatinu; floretino ir hialurono rūgšties kombinacija staigiai pašalindavo skausmus.

Dr. Fokas paskyrė pacientui probantiną, kuris buvo naudojamas, esant skausmui, kuris kildavo dėl žarnyno adhezijos, ir kurie paprastai pašalinami anticholinerginiais preparatais. Dr. Fokas pasiūlė pacientui

gydytis namie, naudojant 10 mg feldono (po oda) ir 500 mg naprozino žvakutėmis vieną kartą per dieną ir taip pat naudoti zantaką (150 mg du kartus per dieną).

- 5 Be šio gydymo dr. Fokas paskyrė vibramiciną (doksicilinas) 200 mg vieną kartą per dieną ir 100 mg dienos dozę 14-ai dienų. Tai antibakterinis preparatas, kuris taip pat sugeba blokuoti vidulastelinę ir anaerobinę glikolizę.

10

Tolesnės pasekmės

- 15 Neseniai atlikta biopsija parodė, kad yra chroniškas apatinio trečdalis stemplės uždegimas, vamzdelis iš stemplės buvo pašalintas; bet jokių piktybinių darinių nebuvo pastebėta.

XXXIII atvejis

- 20 Pacientas buvo gydomas chemoterapija, didesnė auglio dalis regresavo, bet ligonis nesilaikė paskirto gydymo režimo. Pradžioje gydymas žymiai pakenkė ligonio būklei; tai atsispindėjo kepenų funkcijų pakitime. Šarminės fosfatazės kiekis nebuvo padidintas. Pacientas
- 25 jautė bendrą silpnumą, sumušimą, nuovargį, neturėjo apetito. Ši būklė buvo pagerinta naudojant indometaciną su hialurono rūgštimi ir gydant deintoksikuojančiais preparatais.
- 30 Pacientas buvo ištirtas, jautėsi jis žymiai geriau. Tyrimai ultragarsu parodė, kad auglys praktiškai regresavo, lydimas nekrozinio skilimo. Kepenų funkcijos normalizavosi.

XXXIV atvejis

5 Pacientas turėjo chroninį abscesą, jis buvo dubens srityje, su storosios žarnos obstrukcija, todėl 1990 m. sausio 5 d. buvo atlikta operacija. Ertmė buvo apiplaunama ir iš jos drenuojama per tarpvietę. Po įprasto pooperacinio gydymo kurso, pacientas buvo išrašytas iš ligoninės 1990 m. sausio 13 d.

10 Bet pacientui pakilo temperatūra, kadangi pacientas turėjo didelę ertmę dubens srityje, tai drenažas buvo atliekamas laparatomija per apatinę pilvo dalį. Laparatomija buvo atlikta prieš dvi savaites prieš apsilankant pas gydytoją.

15 Dr. Fokas apžiūrėjo ligonį. Pagal dr. Foką tam, kad užkrėstų tokią didelę sritį reikia 4-6 savaitių. Dr. Fokas paskyrė kiekvieną dieną irigaciją 5 dienas ampicilinu, flagilu ir hialurono rūgštimi, naudojant 500 mg
20 ampicilino ir 500 mg flagilo. Tai žymiai silpnesnis gydymas, lyginant su įprastais dr. Foko gydymais tokiu atveju.

Po kitos apžiūros buvo nustatyta, kad absceso sritis užsitraukė. Pacientas skundėsi, kad šeštadienį ir sekmadienį med. seseriai sunkiai sekėsi įvesti kateterį. Dr. Fokas padarė išvadą, kad ertmėje susidarė granuliuotas audinys, ir kad tai įvyko labai greit. Žinant tai, reikia įvertinti, kad esant chroniniams abscesams
25 ertmėje, pageidautina, kad gydymas vyktų lėčiau.

Todėl dr. Fokas patarė pacientui, kreiptis į jį, kai tik pakils temperatūra. Pacientas taip pat skundėsi lengvu odos peršėjimu, matomai, tai buvo reakcija į
35 atšaldymą, todėl gydytojas paskyrė gydymą tepalu, užtepant ant odos.

XXXV atvejis

5 Moteriai buvo pakenktas 9-as ir 12-as nervas, esantis šone nuo kaukolės pagrindo. Buvo įtarimas, kad yra metastazės dentoidinėje srityje. Buvo atliktas RIskanavimas, kurio metu nustatyta, kad yra nežymi patologija šioje srityje.

10 Po tyrimų, atliktų Vėžio Mokslinių tyrimų centre Ontario mieste, buvo diagnozuota, kad yra piktybinė užleista melanoma, pacientė buvo išrašyta iš ligoninės, kaip nepagydoma.

15 Vėliau Vėžio centro kolegos nustebo, sužinoję dr. Foko atlikto gydymo rezultatus. Šis gydymas buvo hipertermija ir chemoterapija su hialurono rūgštimi. Buvo naudojamos įprastos karboplatinės dozės ir mažos dozės metotreksato su hialurono rūgštimi.

20 Krūtinės ląsta buvo švari, buvo pastebėti kai kurie stabilūs pakenkimai inkste ir kepenyse, bet šie pakenkimai buvo gerai kontroliuojami. Per vasarą normalizavosi kalbos funkcija. Bet per paskutines tris ar keturias savaites atsirado pakenkimai.

25 Po paskutinės neurologinės apžiūros, buvo nustatyta, kad ši funkcija normalizavosi, išskiriant tik pakenkimus kairėje gerklų pusėje, taip pat buvo stebima nežymi kairės liežuvio pusės fascikuliacija ir atrofija.

30 Pacientės būklė buvo gera.

Tolesni rezultatai

35 Neseniai pacientei buvo įvesta hialurono rūgšties (300 mg per dieną), NSPUP ir vitamino C (50 mg per dieną) kombinacija. Augliai visai išnyko.

XXXVI atvejis

Pacientui buvo atlikta mezoteliomos pašalinimo operacija, buvo gydomas naudojant adjuvantą. Nuo pirminės
5 diagnozės praėjo 7 metai. Šių metų pavasarį būnant Floridoje paciento liga recidyvavo. Nors dr. Fokasbiopsiją atliko tris kartus, jis neaptiko auglių ląstelių. Ištyrus klinikoje CT-skanavimu ir kepenų tyrimais ultragarsu buvo nustatytiadiagnozė.

10

Pacientui buvo paskirtas gydymas floretinu su hialurono rūgštimi irhipertermija. Iš pradžių žymesnio pagerėjimo nebuvo. Po to pacientui nebuvo taikoma chemoterapija, o naudojo tik floretiną su labai didelėmis dozėmis hialurono rūgšties. Reakcija gydymui buvo gera, bet pradėjo
15 kauptis skysčiai, kurie, pagal dr. Foką, susidarė, suirus augliui. Auglio suirimas buvo patvirtintas tyrimais ultragarsu; šio skilimo rezultatas buvo skysčių susidarymas auglio vietoje.

20

Pacientui vienai dienai buvo paskirtas gydymas hipertermija ir floretinusu hialurono rūgštimi. Detoksikacijai pacientas vartojo dar dvi dienas vitanimą C su hialurono rūgštimi. Be to pacientui buvo paskirtas
25 Laziksas (furosemidas, diuretikas) su hialurono rūgštimi.

Paciento kreatinino kiekis, kuris pradžioje buvo 400 mM/l, sumažėjo iki 155 mM/l, atitinkamai kepenų funkcijos -
30 nuo padidėjusių iki normos. Pagal dr. Foką, pacientui nebuvo reikalingas tolesnis gydymas, nes didesnioji auglio dalis buvo regresavusi paciento imuninės reakcijos dėka, o tam padėjo hialurono rūgšties įvedimas, kuri yra vaistinių medžiagų ir antikūnų mediatorius.

35

1990 m. liepą buvo nustatytas vidutinių dydžių ascitas, susikaupę skysčiai organizme. Pacientui buvo paskirtas

furosemidas (LaziksasTM) ir hialurono rūgštis. Pasišalinus daug šlapimo, paciento būklė žymiai pagerėjo.

XXXVII atvejis

5

37 metų moteriai buvo nustatyta diagnozė: III stadijos gimdos kaklelio karcinoma. Ji buvo gydoma apšvitinimu vėžio centre, bet nesėkmingai. Auglys toliau augo, tai buvo užfiksuota apytiksliai po 1-2 gydymo apšvitinimu.

10 Ji buvo stebima dr. Yaldo šv. Marijos ligoninėje. Jai buvo įvedami didelėmis dozėmis spirubicinas, cisplatiną, šie preparatai nesukėlė auglio regresijos, tai buvo nustatyta intravaginaline apžiūra ir biopsija, priešingai, būklė pablogėjo dėl skausmų su daline šlapimo pūslės obturacija, tai buvo nustatyta 1990 m.

15 birželio mėn. 28 d. atliktu pilvo ertmės CT-skanavimu.

Atlikus laparatomiją, buvo nustatytas didelis auglys su didelėmis nekrozės sritimis, kuris apėmė klubinę arteriją ir veną, jos buvo obturuotos, todėl chirurgai auglį įvertino, kaip neoperuojamą, nes auglys buvo mažajame ir didžiajame dubenyje. Pacientę tyrė chirurgas, urologai ir onkologai.

20

25 Susidarius tiesiosios žarnos obturacijai, buvo atlikta kolonostomija. Be to, chirurgai panaudojo dalį tiesiosios žarnos dirbtinei šlapimo pūslei sudaryti.

Pacientei kelias savaites iki operacijos ir po pasireiškė aštrūs skausmai. Įvedus į veną dideles dozes morfino, tik nežymiai sumažėdavo skausmai. Liepos 8 d. buvo užfiksuotas temperatūros pakilimas, CAT-skanavimu buvo nustatytas abscesas kairėje dubens dalyje. Abscesas buvo drenuojamas CAT-skanavimo metu, pacientei

30

35 sistematiškai buvo įvedami antibiotikai, kurie iš dalies pagerindavo būklę.

Po to šią pacientę pradėjo gydyti dr. Fokas. Jis paskyrė gydymą ampicilinu, kuris buvo įvedamas per kateterį, su hialurono rūgštimi (1 g ampicilino ir 300 mg hialurono rūgšties). Be to, pacientei buvo įvedama į
5 veną 1 mg ampicilino ir anef ir flagilas sistematiškai su 500mg Life Core hialurono rūgštimi. Taip pat pacientei buvo įvedama į veną 100 mg indometacino su 500 mg hialurono rūgštimi (Life Core). Po 12 valandų skausmai staigiai sumažėjo, infekcijos simptomai pradingo, absceso drenažas beveik nustojo. Jos masyvi kairė koja,
10 dėl venos ir limfmazgių obturacijos, per 12 valandų tapo normalaus dydžio.

Pacientei buvo tęsiamas tas pats gydymo kursas, dėl to
15 per tris dienas skausmai nurimo, būklė gerėjo ir birželio 18 d. ji buvo išrašyta iš ligoninės be gydymo antibiotikais. Sisteminis analgizavimas morfinu buvo nutrauktas. Pacientei nebuvo naudojamas gydymas hipertermija ir chemoterapija ir/arba onkostatinu,
20 floretinu. Ji buvo gydoma priešoksidacine terapija, derinant su hialurono rūgštimi ir įvedant indometaciną ir hialurono rūgštį. Pacientės būklė staigiai pagerėjo, tai liudija, kad naudojant indometacino ir hialurono rūgšties derinį, užtikrinamas kryptingas preparato
25 transportas į patologinį audinį, pagerėja makrofagų funkcija, padidėja imunitetas ir sukeliamas auglio destrukcija.

XXXVIII atvejis

30

Pacientui buvo diagnozuotas AIDS (ŽIV) ir paskirtas gydymas indometacinu (NSPUP), vitaminu C, interferonu (DMSO) ir/arba hialurono rūgštimi, dėl to nelauktai ir
pastoviai pagerėjo paciento būklė.

35

XXXIX atvejis

- Pacientui, turinčiam kuprą, buvo nugaroje skausmai. Perorališkai naudojo analgetikus, preparatus nugaros
- 5 įtrinimams, bet paciento būklė negerėjo. Panaudojus NSPUP su hialurono rūgštimi, hialurono rūgšties natrio druską, kuriuos pacientas naudojo išoriškai, užtepant ant nugaros, skausmai sumažėjo, o po to visai išnyko.
- 10 Naudojant indometaciną, išstirpintą N-metilgliukamine, ir naprokseną, išstirpintą hialurono rūgštyje, buvo stebimi pašaliniai efektai. Bet ToradolasTM, (+/-) ketorako trometamino druskos forma - prostaglandino biosintezės inhibitorius ir priešuždegiminis preparatas
- 15 įgalina pašalinti skausmus ir neduoda pašalinio poveikio.

XL atvejis

- 20 Pacientui buvo diagnozuotas AIDS ir kaip šio susirgimo pasekmė - augliai plaučiuose. Prieš gydymą pacientas buvo ant mirties slenksčio: leukocitų kiekis buvo $1,4 \times 10^3$ /litre. Pacientui buvo įvedama į veną indometacinas (300 mg), vitaminas C (50 mg), kas dieną, ir
- 25 hialurono rūgštis, hialurono rūgšties natrio druska (300 mg). Po gydymo leukocitų kiekis buvo $8,2 \times 10^9$ /litre, trombocitų - 63×10^9 /litre. Limfocitų kiekis padidėjo dvigubai.

30 **Papildomi tyrimai atlikti su gyvūnais**

Be to, buvo atlikti tyrimai su gyvūnais (žiurkėmis), gauti tokie rezultatai:

- 35 Padidintas antibiotikų aktyvumas su hialurono rūgštimi. Buvo naudojamas chroniško absceso modelis žiurkėms (žiurkės Sprague dawley). Piliulės su bakterijomis buvo

5
 10

įvedamos į kiekvienos žiurkės pilvą, po to žiurkės buvo gydomos nurodyta schema. Šiame modelyje terapinis gentamicino aktyvumas buvo lyginamas su gentamicino aktyvumu, naudojant jį kartu su hialurono rūgštimi, šiais tyrimais akivaizdžiai buvo parodyta, kad žymiau gyvūno būklė pagerėjo, kai būdavo įvedama nurodyta kombinacija, nei įvedant į veną antibiotiką. Jei stebimas neimlumas antibiotikui, tai galima įvesti antibiotiką mažesnėmis dozėmis su hialurono rūgštimi. Žiūr.

10

Kitame bandyme implantantai iš žiurkių ACI kamieno (juodos) buvo persodinti žiurkėms Lewis Strain (baltoms), buvo ištirta galimybė implantanto išsilaikymo trukmei padidinti, įvedant žiurkėms Lewis Strain kombinaciją imunodepresantų su hialurono rūgštimi (HA). Implantanto gyvavimo laikas didžiai priklauso nuo organizmo sugebėjimo nuslopinti implantanto atmetimą, šis sugebėjimas gali būti stimuliuojamas optimaliu imunodepresantų aktyvumu, o tai retai pasiekama, nes efektyvus depresantų kiekis nepatenka į implantanto sritį. Naudojant imunodepresantų kombinaciją su hialurono rūgštimi, galima pašalinti šiuos trūkumus. Tai gali būti atliekama, optimizuojant imunodepresyvinį/implantantinį aktyvumą specifiniais preparatais ir hialurono rūgšties kombinacija. Tyrimams buvo naudojamas standartinis odos persodinimo žiurkėms modelis. Buvo naudojamas imunodepresantas ciklosporinas. Tyrimų rezultatai parodė, kad hialurono rūgšties panaudojimas žymiai padidina implantanto gyvavimo laiką.

Implantanto gyvavimo laikas, naudojant įvairius apdo-
rojumus

(1990 m. liepos 12 d.)

5

	Cy + HA#	Dienos
	1	20
	2	19
	3	1
	4	20
	5	19
	6	20
	7	20
	8	20
	9	20
	10	19
	11	19
	12	20
	13	21
	14	19
	15	19
	16	20
	17	20
	18	20
	19	20
	20	19
	21	17
	22	14
	23	14
	24	14
	25	19
Vidurkis	17,917	19,615
SE	0,723	0,213

CyA + HA vs CyA = P dydis, vienpusis

ANOVA = < 0,05 (=0,0287) LSDMRT = < 0,05

CyA - ciklosporinas,

HA - hialurono rūgštis

5

Šis išradimas gali būti atliktas ir kitais variantais,
kurie yra pateikiamos apibrėžties ribose.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, į kurią įeina:
- 5
- (1) medicininio ir/arba terapinio agento, skirto žmonių ligų arba būsenų gydymui, terapiškai efektyvus kiekis; ir
- 10
- (2) hialurono rūgštis ir/arba jos druskos ir/arba jos homologai, analogai, dariniai, kompleksai, esteriai, fragmentai ir hialurono rūgšties subvienetai, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad ši kompozicija
- 15
- (a) yra dozuotos formos, tinkamos skirti žmonėms; ir
- (b) yra formos, kurioje
- (I) yra efektyvus dozuotas komponento (1) kiekis minėtų ligų arba būsenų gydymui, išsiskverbiantis į gydoma
- 20
- vieta; ir
- (ii) komponentas (2) gali betarpiškai transportuoti komponentą (1) į gydoma vieta, ir kurioje komponento (2) yra efektyvus netoksiškas kiekis, palengvinantis komponento (1) transportavimą vartojimo
- 25
- metu per audinį (įskaitant rando audinį) į gydoma vieta ir per individualių ląstelių, kurias reikia gydyti, membranas, kur minėto komponento (2) kiekis yra pakankamas, kad būtų užtikrintas dozavimas didesnis negu 10 mg 70 kg svorio asmeniui.
- 30
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad komponentas (2) yra hialurono rūgštis ir/arba jos druskos.
- 35
3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad komponentas (1) yra natrio hialuronatas.

4. Kompozicija pagal bet kuri iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji iš esmės susideda iš komponentų (1) ir (2).
- 5 5. Kompozicija pagal bet kuri iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dozuota forma yra skirta intraveniniam naudojimui.
- 10 6. Kompozicija pagal 1, 2, 3 arba 4 punktą, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad dozuota forma yra skirta vietiniam naudojimui.
- 15 7. Kompozicija pagal bet kuri iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad komponento (2) dozė yra tarp 10 mg ir 100 mg 70 kg svorio asmeniui.
- 20 8. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5 arba 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad komponento (2) dozė yra didesnė negu 50 mg 70 kg svorio asmeniui.
- 25 9. Kompozicija pagal bet kuri iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad komponento (2) dozė yra nuo 50 mg iki 1000 mg 70 kg svorio asmeniui.
- 30 10. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4 arba 5 punktą, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad joje komponento (2) dozė yra didesnė negu 200 mg 70 kg svorio asmeniui.
- 35 11. Kompozicija pagal bet kuri iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) - medicininis ir/arba terapinis agentas - yra agentas, pasirinktas iš laisvųjų radikalų akceptoriaus, askorbino rūgšties (vitamino C), priešvėžinio agento, chemoterapinio agento, priešvirusinių agentų, nesteroidinių priešuždegiminių preparatų (NSPUP),

- steroidinių priešūždegiminių preparatų, priešgrybelinio agento, deintoksikuojančių agentų, analgetiko, broncholitiko, priešbakterinio agento, antibiotikų, preparatų, skirtų vaskuliarinei išemijai gydyti, agentų, sudarytų iš monokloninių antikūnų, diuretikų, imunodepresantų, limfokinių, alfa- ir beta- interferono, insulino, estrogeno, progestogeno, antimetabolitų, kalcio kanalo blokatorių, metotreksato psoriazės gydymui ir jų kombinacijų.
12. Kompozicija pagal bet kurią iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje komponentas (1) yra nesteroidinis priešūždegiminis preparatas (NSPUP).
13. Kompozicija pagal bet kurią iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje komponentas (1) yra pasirinktas iš askorbino rūgšties, priešvėžinio agento, nesteroidinio priešūždegiminio preparato, antibiotiko, diuretikų ir jų kombinacijų.
14. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra psoriazės gydymui pritaikyta forma efektyvus metotreksato kiekis.
15. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra vartojimui žmonėms pritaikyta forma citotoksinis chemoterapinis agentas, pasirinktas iš adriamicino, metotreksato, mitomicino C, bleomicino, 5-fluoruracilo, novantrono, karbo- ir cis-platinos ir jų kombinacijų.
16. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra naudojimui žmonėms pritaikyta forma agentas, pasirinktas iš floridzino, floretino ir floridzino 5-de-

- 5 oksiglukuronido ir jų kombinacijų, skirtas konkurenciniam gliukozės transporto blokavimui neoplastinėse ląstelėse, ir agentas, pasirinktas iš vitamino C ir nesteroidinio prieš uždegiminio preparato, ir jų kombinacijos, ir tuo atveju, kai yra pasirinktas floretinas, jis yra soliubilizuotas soliubilizuojančiu agentu.
- 10 17. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina naudojimui žmonėms pritaikyta forma broncholitikas.
- 15 18. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra naudojimui žmonėms pritaikyta forma alfa- arba beta-interferonas.
- 20 19. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra naudojimui žmonėms pritaikyta forma efektyvus diuretikų kiekis.
- 25 20. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra naudojimui žmonėms pritaikyta forma terapiškai efektyvus kiekis komponento (1) (medicininio ir/arba terapinio agento), pasirinkto iš antibiotinio ir antibakterinio agentų.
- 30 21. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra žmonių mononukleozės gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus askorbino rūgšties (vitamino C) kiekis.
- 35 22. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra žmonėms naudojimui pritaikyta forma terapiškai efektyvus imunodepresanto kiekis.

23. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra enteriniam naudojimui žmonėms pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio prieš uždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.
24. Kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponento (2) kiekis viršija 50 mg 70 kg svorio asmeniui.
25. Kompozicija pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponento (2) kiekis yra nuo 50 mg iki 1000 mg 70 kg svorio asmeniui.
26. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponento (2) kiekis viršija 200 mg 70 kg svorio asmeniui.
27. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra išoriniam naudojimui žmonėms pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio prieš uždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.
28. Kompozicija pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje komponento (2) kiekis viršija 10 mg 70 kg svorio asmeniui.
29. Kompozicija pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad esantis komponento (2) kiekis yra nuo 10 iki 1000 mg 70 kg svorio asmeniui.
30. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra naudojimui žmonėms pritaikyta forma terapiškai efektyvus priešvirusinio agento kiekis.

31. Kompozicija pagal 30 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad antivirusinis agentas yra nejo-
nogeninė paviršiaus aktyvi medžiaga (PAM).
- 5 32. Kompozicija pagal 30 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad antivirusinis agentas yra no-
noksinalis-9.
- 10 33. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra
diabeto gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus
insulino kiekis.
- 15 34. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra
moterų klimakteriniu laikotarpiu gydymui pritaikyta
forma terapiškai efektyvus estrogeno kiekis.
- 20 35. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra
vaisingumo kontrolei pritaikyta forma terapiškai efek-
tyvus progestogeno kiekis.
- 25 36. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra priešvėžinis agentas.
- 30 37. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra priešvirusinis agentas.
- 35 38. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra priešgrybelinis agentas.

39. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra analgetikas.
- 5 40. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra broncholitikas.
- 10 41. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra priešbakterinis agentas.
- 15 42. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra antibiotikas.
- 20 43. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra priešuždegiminis agentas.
- 25 44. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra monokloninis antikūnas.
- 30 45. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra imunodepresantas.
46. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra limfokinas.
- 35 47. Kompozicija pagal 46 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad limfokinas yra interleukinas-2.

48. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra interferonas.
- 5 49. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra askorbino rūgštis (vitaminas C).
- 10 50. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra laisvųjų radikalų akceptorius.
- 15 51. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra chemoterapinis agentas.
- 20 52. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra nejonogeninė paviršiaus aktyvi medžiaga.
- 25 53. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra nesteroidinis priešuždegiminis preparatas (NSPUP), pasirinktas iš indometacino, naproksono, dikloferako ir ketorolako (+/-) trometamino druskos ir jų kombinacijos.
- 30 54. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra steroidinis priešuždegiminis preparatas.

55. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra deintoksikuojantis agentas.
- 5 56. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra vaistas vaskuliarinės išemijos gydymui.
- 10 57. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra minoksidilas, skirtas vietiniam naudojimui plaukų augimui skatinti.
- 15 58. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra diuretikas.
- 20 59. Kompozicija pagal 52 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nejonogeninė PAM yra nonoksinolis-9.
- 25 60. Kompozicija pagal 52 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nejonogeninėje PAM yra eterinis arba amidinis ryšys tarp molekulės hidrofilinės ir hidrofobinės dalių.
- 30 61. Kompozicija pagal 53 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nesteroidinis priešuždegiminis preparatas yra naproksenas.
62. Kompozicija pagal 58 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad diuretikas yra furozemidas.
- 35 63. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje esantis komponentas (1) yra insulinas.

64. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra estrogenas.
- 5 65. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra progestegenas.
- 10 66. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra antimetabolitas.
- 15 67. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra kalcio kanalo blokatorius.
- 20 68. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra metotreksatas, skirtas pso-
riazės gydymui.
- 25 69. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra indametacinas.
- 30 70. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra diklofenakas.
- 35 71. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
esantis komponentas (1) yra ketorolako (+/-) trometa-
mino druska.
72. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punkta, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra
sergančių vėžiu arba AIDS asmenų gydymui pritaikyta

forma terapiškai efektyvus komponento (1), pasirinkto iš askorbino rūgšties (vitamino C), nesteroidinio priešuždegiminio preparato ir jų kombinacijų kiekis.

5 73. Kompozicija pagal 72 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra dar ir interferono.

10 74. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra vėžio gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus komponento (1), pasirinkto iš askorbino rūgšties, nesteroidinio priešuždegiminio preparato, priešvėžinio preparato, chemoterapinio agento, deintoksikuojančio vaisto ir jų kombinacijų, kiekis.

15 75. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina vėžio gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus komponento (1), apimančio askorbino rūgštį, nesteroidinį priešuždegiminį preparatą ir bent vieną iš agentų, pasirinktų iš priešvėžinio preparato, chemoterapinio agento ir deintoksikuojančio vaisto, kiekis ir komponento (2) tam tikras kiekis, kad būtų palengvinamas komponento (1) transportas per audinį (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į gydomos vietos individualias ląsteles.

30 76. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra herpeso, aftozinio stomatito ir/arba juostinės pūslelinės gydymui pritaikyta forma efektyvus nejonogeninės paviršiaus aktyvios medžiagos, kaip komponento (1) kiekis, ir tam tikras kiekis komponento (2), kad būtų palengvinamas nejonogeninės PAM transportas per audinį (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į gydomos vietos individualias ląsteles.

35

77. Kompozicija pagal 76 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nejonogeninėje PAM yra eterinė arba amidinė jungtis tarp molekulės hidrofilinės ir hidrofobinės dalių.
- 5 78. Kompozicija pagal 76 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nejonogeninė PAM yra nonoksinolis-9.
- 10 79. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra inkstų sutrikimui, širdies nepakankamumui, hipertenzijai ir/arba edemai gydyti pritaikyta forma efektyvus diuretiko kiekis.
- 15 80. Kompozicija pagal 79 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad diuretikas yra furozemidas.
- 20 81. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra infekcijų gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus komponento (1), pasirinkto iš antibiotikų, priešbakterinių preparatų, priešmikrobinių preparatų ir jų kombinacijų su askorbino rūgštimi arba be jos, kiekis.
- 25 82. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 pūntą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra spuogų gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus komponento (1), pasirinkto iš antibiotikų, priešbakterinių preparatų, priešmikrobinių preparatų ir jų kombinacijų su askorbino rūgštimi arba be jos, kiekis.
- 30 83. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pritaikyta forma panaudoti atmetimo tikimybės sumažinimui, transplantuojant organus ir audinius, terapiškai efektyvus imunodepresanto kiekis ir tam tikras kiekis komponento (2), kad būtų palengvinamas imunode-
- 35

presanto perdavimas per audinį (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į gydomos vietos atskiras ląsteles.

5 84. Kompozicija pagal 83 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad imunodepresantas yra ciklosporinas.

10 85. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra uždegimo gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.

15 86. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra suirusio auglio liekanų (įskaitant toksinus, ląstelių liekanas ir nuolaužas) iš ligonio organizmo pašalinimo palengvinimui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.

20

25 87. Kompozicija pagal 86 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šis nesteroidinis priešuždegiminis preparatas (NSPUP) yra pasirinktas iš indometacino, naprokseno, diklofenako ir ketorolako (+/-) trometamino druskos.

30 88. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pacientui deintoksikacijai nuo toksinų pritaikyta forma terapiškai efektyvus deintoksikuojančio agento kiekis.

35 89. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pacientams su respiratoriniais negalavimais pritaikyta forma terapiškai efektyvus broncholitiko kiekis.

90. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra infekcijų apie paciento implantantus gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus antibiotiko, skirto infektuotų audinių apie implantantą gydymui, kiekis.

91. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pacientams, sergantiems vėžiu, gydyti pritaikyta forma terapiškai efektyvus agento, pasirinkto iš nesteroidinio priešuždegiminio preparato, kiekis ir terapiškai efektyvus priešvėžinio preparato ir jų kombinacijų kiekis.

92. Kompozicija pagal 91 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra dar ir terapiškai efektyvus askorbino rūgšties (vitamino C) kiekis.

93. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra paprasto herpeso tipo I ir/arba II gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nejonogeninės PAM kiekis.

94. Kompozicija pagal 93 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ši nejonogeninė PAM turi eterinę arba amidinę jungtį tarp hidrofilinės ir hidrofobinės molekulės dalių.

95. Kompozicija pagal 93 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ši nejonogeninė PAM yra nonoksinolis-9.

96. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra herpeso, paprastojo herpeso tipo I ir II ir/arba juostelinio herpeso (juostelinės pūslelinės) gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus PAM, pasirinktos iš

anijoninės PAM ir katijoninės PAM, ir jų kombinacijų kiekis.

5 97. Kompozicija pagal 96 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad į šią anijoninę PAM įeina cetilpiridino
chloridas, o į katijoninę PAM - benzalkonio chloridas.

10 98. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10
punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra
sergančio paciento gydymui pritaikyta forma terapiškai
efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato kie-
kis ir terapiškai efektyvus chemoterapinio preparato
kiekis.

15 99. Kompozicija pagal 98 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad joje yra dar ir terapiškai efektyvus
askorbino rūgšties (vitamino C) kiekis.

20 100. Kompozicija pagal 98 arba 99 punktą, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad šis nesteroidinis prieš-
uždegiminis preparatas yra pasirinktas iš indometacino,
naprokseno, diklofeneko ir ketorolako (+/-) trometamino
druskos.

25 101. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba
10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
yra aftozinio stomatito gydymui pritaikyta forma te-
rapiškai efektyvus alfa- arba beta-interferono kiekis.

30 102. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba
10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
yra skausmo malšinimui pritaikyta forma terapiškai efek-
tyvus nesteroidinio priešuždegiminio agento kiekis.

35 103. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba
10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje
yra padidinto neoplastinio aktyvumo ir efekto gavimui

pritaikyta forma terapiškai efektyvus askorbino rūgšties kiekis.

5 104. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra sergančių žmonių makrofagų aktyvumui padidinti pritaikyta forma efektyvus nesteroidinio priešūždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.

10 105. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra pritaikyta forma vartoti žmonėms, norint sumažinti pašalinius reiškinius, atsirandančius naudojant NSPUP, efektyvus kiekis nesteroidinio priešūždegiminio preparato (NSPUP) paciento gydymui ir didesnis už 200 mg 70 kg
15 svorio pacientui komponento (2) kiekis, kad būtų palengvintas preparato transportas į gydomąją vietą per audinius (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į gydomas atskiras ląsteles pašaliniams nesteroidinių priešūždegiminių preparatų poveikiams sumažinti.
20

25 106. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra vietinei infekcijai išvengti pritaikyta forma terapiškai efektyvus antimetabolito kiekis.

30 107. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra kaulų skausmui, raumenų skausmui ir/arba uždegimui gydyti pritaikyta forma terapiškai efektyvus askorbino rūgšties (vitamino C) kiekis.

35 108. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra prostaglandino sintezės inhibicijai sustiprinti pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešūždegiminio preparato (NSPUP) kiekis.

109. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra vėžiu sergančio asmens gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato kiekis.

110. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad joje yra ligai arba būsenai gydyti pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato ir vitamino C kiekis.

111. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra nesteroidinių priešuždegiminių vaistų naudojimo pašalinių efektų sumažinimui pritaikyta forma efektyvus kiekis medicininio arba terapinio agento, skirto paciento gydymui, ir kiekis, didesnis už 200 mg 70 kg svorio asmeniui, komponento (2), skirto palengvinti agento transportą į gydomą vietą per audinį (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į atskiras gydomas ląsteles, kad būtų sumažinti vaisto pašaliniai efektai.

112. Kompozicija pagal 111 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vaistas yra indometacinas.

113. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra audinių oksidacijos padidinimui perfuzija į audinius pritaikyta forma terapiškai efektyvus perfuzato skysčio kiekis ir tam tikras komponento (2) kiekis, kad būtų palengvintas perfuzato skysčio transportas į gydomą vietą per audinį (įskaitant rando audinį) per ląstelių membranas į atskiras gydomas ląsteles.

114. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje

yra skausmo malšinimui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio preparato kiekis.

5 115. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra skausmo malšinimui, įskaitant kaulų skausmą, raumenų skausmą ir/arba uždegimą, pritaikyta forma efektyvus askorbino rūgšties (vitamino C) kiekis.

10 116. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra sergančio asmens gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus nesteroidinio priešuždegiminio vaisto

15 kiekis.

117. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra ligų arba būsenų gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus indometacino ir vitamino C kiekis.

20

118. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra asmens, sergančio vėžiu, gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus komponento (1), pasirinkto iš askorbino rūgšties (vitamino C), nesteroidinių priešuždegiminių preparatų ir jų kombinacijų kiekis.

25

119. Kompozicija pagal 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra ligų arba būsenų gydymui pritaikyta forma terapiškai efektyvus ketorolako (+/-) trometamino druskos ir vitamino C kiekis.

30

120. Kompozicijos pagal bet kurią iš aukščiau išvardintų punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad

35

komponentas (2) yra hialurono rūgštis ir jos druskos, kurių molekulinė masė yra mažesnė už 750 000 daltonų.

5 121. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima bent vieną kompozicijos pagal bet kurią iš aukščiau apibrėžtų punktų dozuotą kiekį.

10 122. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima daug kompozicijos pagal bet kurią iš aukščiau apibrėžtų punktų dozuotų kiekių.

15 123. Farmacinė kompozicija, iš kurios gali būti paimta daug medicininio ir/arba terapinio agento, skirto žmogaus ligos arba būsenos gydymui, efektyvių dozuotų kiekių, susidedanti iš:

(1) medicininio ir/arba terapinio agento, esančio žmogaus būsenos arba ligos gydymui tinkančia forma (komponento 1); ir

20

(2) hialurono rūgšties ir/arba jos druskų, ir/arba homologų, analogų, darinių, kompleksų, esterių, fragmentų ir hialurono rūgšties subvienetų (komponento 2), b e s i s k i r i a n t i tuo, kad kiekvienam dozuotam
25 kiekiui farmacinės kompozicijos, turinčios komponento (1), kurio forma ir kiekis yra efektyvus gydant ligą ar būseną, kai jis įsiskverbia į audinį gydymo reikalingoje vietoje, į kompoziciją pridedama komponento (2), kurio forma ir kiekis yra tokie, kad komponentas (2) užtikrintų komponento (1) efektyvaus kiekio
30 transportą tuoj pat po suvartojimo per audinį (įskaitant rando audinį) į gydomą vietą ir per atskirų reikalingų gydymo ląstelių membranas; šis komponento (2) kiekis yra netoksiškas kiekis ir jo pakanka dozei, viršijančiai 10 mg 70 kg svorio asmeniui, užtikrinti.
35