

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2017-84

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 35/28 (2015.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.02.2017**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **22.08.2018**
(Věstník č. 34/2018)

(71) Přihlašovatel:
Ústav experimentální medicíny AV ČR, v. v. i.,
Praha 4, Krč, CZ

(72) Původce:
doc. MUDr. Jitka Čejková, DrSc., Praha 10, CZ
Ing. Čestmír Čejka, Ph.D., Praha 2, CZ
Pharm. Dr. Šárka Kubinová, Ph.D., Praha 9, CZ
Ing. Irena Vacková, CSc., Praha 22, CZ

(74) Zástupce:
JEHNE, VODÁK a partneři
advokátní kancelář, JUDr. Robert Jehne, advokát,
Washingtonova 1567/25, 110 00 Praha 1

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Léčebný přípravek k prevenci a léčení
zánětlivých a degenerativních onemocnění**

(57) Anotace:
Vynález se týká léčebného přípravku, obsahujícího molekulární vodík H₂, se zvýšeným antioxidačním účinkem, určeného k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění. Podstata vynálezu spočívá v tom, že molekulární vodík H₂ je kombinován s trehalózou. Kombinace molekulárního vodíku H₂ a trehalózy, zejména ve formě přípravků obsahujících molekulární vodík H₂ a trehalózu, může být použita k prevenci a léčení širokého spektra zánětlivých a degenerativních onemocnění. Zvláště účinné je použití k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění předního i zadního segmentu oka.

CZ 2017 - 84 A3

Léčebný přípravek k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění

Oblast techniky

Vynález se týká léčebného přípravku, obsahujícího molekulární vodík H_2 , se zvýšeným antioxidačním účinkem, určeného k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Oxidační stres vyvolává a rozvíjí zánětlivá onemocnění a hraje významnou úlohu v nádorových i degenerativních onemocněních a při stárnutí. Oxidační stres vzniká nerovnováhou mezi reaktivními kyslíkovými produkty (ROS) a kapacitou antioxidačních systémů, kdy jsou ROS nedostatečně rozkládány. Následkem je oxidační poškození buněk, způsobené peroxidací lipidů, oxidačními změnami v proteinech a oxidačním poškozením DNA. Oxidační stres hraje svoji negativní roli v každém lékařském odvětví. Např. v očním lékařství oxidační stres vyvolává a rozvíjí zánět rohovky, je příčinou mnoha druhů katarakty, uveitidy, retinopathie u předčasně narozených dětí, stařecké makulární degenerace a některých druhů glaukomu.

Obzvláštní úlohu má oxidační stres v ischemicko - reperfučním poškození. Ischemicko - reperfuční poškození je příčinou akutního oxidačního stresu s kritickými následky. K tomuto poškození dojde tehdy, když jsou tkáně poškozeny náhlým nedostatkem kyslíku (tzv.

ischémie) a následně dojde k obnovení jeho přísunu (tzv. reperfuze). Vyskytuje se např. při infarktu myokardu, při onemocnění ledvin, jater, ale i rohovky a sítnice a dalších orgánů, jako např. při traumatickém poškození páteře a míchy, doprovázeném poruchami hybnosti. Podávání vysokých dávek antioxidantů nebo protizánětlivých léčiv často nevykazuje přesvědčivý efekt a v řadě případů se vyskytly i závažné nežádoucí sekundární projevy.

V některých studiích bylo navrženo, pro jeho protizánětlivé účinky, terapeutické použití molekulárního vodíku H_2 . Malé molekuly molekulárního vodíku H_2 rychle penetrují poškozenými tkáněmi a buňkami až do buněčného jádra. Tam pak rozkládají reaktivní oxyradikály.

V patentu US 9050278 je popsán prostředek pro zachycování škodlivých reaktivních kyslíkových produktů, sestávající z roztoku obsahujícího molekulární vodík H_2 . Je uvedeno jeho použití pro léčení ischemického reperfuzečního poškození tkáně.

Z patentové přihlášky US 2007148256 je znám farmaceutický přípravek na bázi roztoku obsahujícího molekulární vodík a koloidní částice drahých kovů, které katalyzují rozklad molekulárního vodíku H_2 na atomární vodík H.

V humánní medicíně je hojně využívána trehalóza, například pro zabránění úbytku vody v buňkách (dehydrataci), proti vystavení buněk nadměrnému teplu, chladu nebo oxyradikálům, proti hypoxii až anoxii a proti hypoxicko - reoxygenačnímu poškození.

Například z patentu EP 580 444 je známo použití roztoku trehalózy k uchování orgánů pro transplantaci.

Z přihlášky EP 2 848 683 A1 je známo při podávání suspenze kmenových buněk skrze cévní řečiště přidávat do této suspenze trehalózu.

Podstata vynálezu

Vynález je založen na myšlence, použít molekulární vodík H_2 v kombinaci s jiným protizánětlivým a antioxidačním činidlem. Pokusy bylo zjištěno, že antioxidační účinky molekulárního vodíku H_2 se synergicky zvyšují v přítomnosti trehalózy.

Podstata vynálezu tedy spočívá v tom, že molekulární vodík H_2 je kombinován s trehalózou, která je účinným protistresovým, protizánětlivým a antioxidačním faktorem. Kombinace molekulárního vodíku H_2 a trehalózy, zejména ve formě přípravků obsahujících molekulární vodík H_2 a trehalózu, může být použita k prevenci a léčení širokého spektra zánětlivých a degenerativních onemocnění.

Léčebný přípravek podle jednoho aspektu vynálezu obsahuje 0,15 až 0,8 mmol vodíku H_2 a 0,5 až 500 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku, s výhodou 5 až 300 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku. Vodným základem farmaceutického roztoku může být fyziologický roztok, pufr PBS, voda pro injekce (aqua pro injectione) a nebo jiné farmakologicky přijatelné médium. Léčebný přípravek podle vynálezu může být realizován také jako vodný roztok trehalózy obohacený molekulárním vodíkem H_2 , určený k perorálnímu podávání.

Ačkoliv výhodný léčebný přípravek podle vynálezu obsahuje 0,15 až 0,8 mmol vodíku H_2 a pro některé aplikace je nejvýhodnější ve formě

roztoku nasyceného molekulárním vodíkem H_2 nebo téměř nasyceného molekulárním vodíkem H_2 , který obsahuje přibližně 0,6 až 0,8 mmol H_2/l , je nutno poznamenat, že v rámci rozsahu vynálezu je možné podávat vodík H_2 a trehalózu odděleně. Vynález tedy zahrnuje kombinaci molekulárního vodíku H_2 s trehalózou k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění, přičemž trehalóza může, ale nemusí být aplikována ve formě roztoku obsahujícího rozpuštěný molekulární vodík H_2 . Trehalóza může být s vodíkem H_2 kombinována i tak, že je vodík H_2 inhalován, případně vodík H_2 může být součástí medicínálních plynů při anestezii (narkóze). Trehalóza pak je podávána topicky, perorálně nebo injekčně.

Léčebný přípravek podle vynálezu samozřejmě může být aplikován ve spojení s jinou vhodnou léčbou. Bylo zjištěno, že antioxidační účinky molekulárního vodíku H_2 a trehalózy se mohou uplatnit zejména při léčení aplikací mezenchymálních kmenových buněk (MSCs, Mesenchymal Stem Cells).

Léčebný přípravek podle dalšího provedení vynálezu obsahuje suspenzi mezenchymálních kmenových buněk ve farmaceutickém roztoku obsahujícím 0,15 až 0,8 mmol molekulárního vodíku H_2 a 0,5 až 500 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku, s výhodou 5 až 300 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku a v tomto provedení vynálezu nejvýhodněji 10 až 300 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku.

Jak je výše uvedeno, léčebný přípravek podle vynálezu obsahuje trehalózu nejvýhodněji ve farmaceutickém roztoku nasyceném nebo téměř nasyceném molekulárním vodíkem H_2 . Stav nasycení odpovídá obsahu molekulárního vodíku H_2 přibližně 0,8 mmolu na litr farmaceutického roztoku.

Synergický účinek přípravku podle vynálezu ve spojení s kmenovými buňkami je nutno přičítat také tomu, že léčebný přípravek má na kmenové buňky antioxidační a antialergický efekt a reguluje buněčné geny. Tím se zvyšuje regenerační účinek kmenových buněk na tkáň.

Léčebný přípravek podle vynálezu je určen, jak je výše uvedeno, k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění. Zvláště účinné však je jeho použití k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění předního i zadního segmentu oka (zvláště oční rohovky a sítnice).

Předmětem vynálezu tedy specificky je také léčebný přípravek k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky, který obsahuje vodík a trehalózu ve farmaceutickém roztoku. Obdobně jak je uvedeno výše, také pro toto specifické určení léčebný přípravek s výhodou obsahuje 0,15 až 0,8 mmol molekulárního vodíku H_2 , nejvýhodněji 0,6 až 0,6 mmol molekulárního vodíku H_2 , a 0,5 až 500 mmolu trehalózy, s výhodou 5 až 300 mmolu trehalózy, nejvýhodněji 10 až 300 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku. S výhodou je léčebný přípravek tvořen farmaceutickým roztokem, který je nasycen molekulárním vodíkem H_2 ,

Další provedení vynálezu pak spočívá v použití přípravku podle vynálezu ve spojení s kmenovými buňkami k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky.

V konkrétní realizaci přitom mohou kmenové buňky být s výhodou použity na nosiči z nanovláken. Další provedení vynálezu tak spočívá v použití přípravku podle vynálezu jako podpůrného léčiva při léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky pomocí

mezenchymálních kmenových buněk nanesených nebo inkubovaných na nanovláčkách.

Nový přístup k potlačení oxidačního stresu a tím prevenci tkáňového poškození podle vynálezu je založen na působení malé molekuly molekulárního vodíku H_2 , která umožňuje rychlou penetraci poškozenými tkáněmi a buňkami. Vodík H_2 proniká v buňkách k mitochondriím a až do buněčného jádra, přičemž rozkládá hydroxylové radikály a peroxynitrit, vznikající reakcí mezi superoxidem a oxidem dusnatým. Vodík H_2 může pronikat hematoencefalickou bariérou, která odděluje vnitřní prostředí mozku od cévního systému. Podobně vodík H_2 , na rozdíl od jiných antioxidantů, proniká hematookulární bariérou. Vodík H_2 s buňkami a tkáněmi nijak nereaguje ani ve vysoké koncentraci. V kombinaci s trehalózou, která je účinným protistresovým, protizánětlivým a antioxidačním faktorem a je též zcela netoxická i ve vysoké koncentraci, umožňuje optimální ovlivnění buněk a tkání. Trehalóza při hypoxii chrání buňky před poškozením tím, že zabraňuje degradaci proteinů, stabilizuje buněčné membrány. Trehalóza má také protizánětlivé a antioxidační účinky. Ovlivňuje expresi buněčných genů. To je obzvláště důležité u některých neurodegenerativních onemocnění, kdy jsou buněčné geny narušeny.

Výsledným působením vodíku H_2 a trehalózy je prevence nebo účinná suprese oxidačního stresu, redukce zánětu a buněčných apoptóz, což je následováno rychlou regenerací tkání a urychleným hojením. U hypoxicko - reperfučního poškození působí kombinace vodíku H_2 s trehalózou profylakticky i terapeuticky a to jak v akutních, tak i chronických fázích. Jestliže je kombinace vodíku H_2 s trehalózou podána závčas při lézi způsobené hypoxií, vodík H_2 zabraňuje tvorbě ROS při následné reperfuzi. Kombinace vodíku H_2 s trehalózou

minimalizuje tvorbu jizevnaté tkáně. Tento účinek má obzvláštní význam v oční rohovce, kde tvorba jizvy znamená ztrátu rohovkové průhlednosti. V případech, kdy je kombinace vodíku H_2 s trehalózou v roztoku doplněná kmenovými buňkami, především mesenchymálními (MSCs), je účinnost léčebného přípravku potencována jejich antioxidační, protizánětlivou a regenerační aktivitou.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Potlačení oxidačního stresu při poleptání oka za použití přípravku podle vynálezu

Králičí oči byly experimentálně poleptány 0,25N roztokem NaOH (nakapáním 10 kapek na oko během 1 minuty, králíci byli v celkové anestézii) a králíci byli rozděleni do pěti vzorků. Okamžitě po poleptání byly u části králíků oči opakovaně proplachovány léčebným přípravkem vytvořeným nasycením 280mM roztoku trehalózy v pufru PBS vodíkem H_2 (obsah H_2 odpovídající stavu nasycení byl přibližně 0,8 mmol/l). Sycení farmaceutického roztoku molekulárním vodíkem bylo prováděno, po rozpuštění trehalózy v pufru PBS, prostřednictvím použití komerčně dostupné chemické patrony Dr. H. Hayashi's original HydrogenRich Water Stick™ nebo probubláním vodíku. Stav nasycení může být zjišťován sondou pro měření koncentrace molekulárního vodíku v roztoku nebo nepřímo prostřednictvím měření oxidačně redukčního potenciálu, stav nasycení pak odpovídá hodnotě -600 mV. Proplachování poleptaných očí pokračovalo dalších pět dnů (5x denně). Oči u druhého vzorku byly podobně proplachovány jenom pufrem PBS nasyceným vodíkem H_2 , u třetího vzorku jenom pufrem PBS s trehalózou, a u čtvrtého vzorku byly oči po poleptání proplachovány pouze

pufrem PBS. Pátá část králíků tvořila vzorek, který byl ponechán bez jakéhokoliv léčení. Byla vždy měřena středová tloušťka rohovky pomocí ultrazvukového pachymetru po celou dobu pokusu (1 x denně) a oči byly fotograficky dokumentovány. Pokus skončil 20. den po poleptání. Králíci byli v narkóze usmrceni a oči vyšetřeny biochemicky a imunohistochemicky. Výsledky ukázaly, že poleptané oči ošetřované pufrem PBS, stejně jako oči zcela neléčené, byly závažně poškozeny oxidačním stresem, který se vyskytl okamžitě po poleptání. Oxidační stres byl detekován přímo analýzou reaktivních kyslíkových forem (ROS) v tkáních dihydriethidiem a nepřímo nerovnováhou mezi expresí i aktivitou antioxidantů a prooxidačních enzymů v rohovkovém epitelu. Průhlednost očí byla ztracena. V rohovce byly imunohistochemicky i biochemicky stanoveny prozánětlivé cytokiny, peroxynitrit a malondialdehyd, markery oxidačního stresu a peroxidace lipidů. V rohovkách léčených trehalózou nebo vodíkem H_2 , byla zjištěna suprese výskytu prozánětlivých cytokinů, peroxynitritu i malondialdehydu.

Nejlepší výsledky však byly získány s léčebným přípravkem, obsahujícím kombinaci vodíku H_2 s trehalózou. Tento léčebný přípravek zamezil v rohovce vzniku oxidačního stresu a jeho následků. Rohovky se zhojily s navrácením průhlednosti. Optické vlastnosti předního očního segmentu byly obnoveny.

Orientačními pokusy bylo zjištěno, že léčebný přípravek podle vynálezu poskytuje nejlepší výsledky při koncentraci od 5 nebo 10 do 300 mmolů trehalózy v litru farmaceutického roztoku a při obsahu od 0,6 mmolu molekulárního vodíku H_2 na litr tohoto farmaceutického roztoku do nasycení molekulárním vodíkem H_2 .

Není-li uvedeno jinak, v následujících příkladech byl jako léčebný přípravek podle vynálezu použit 280mM roztok trehalózy v pufru PBS, při pokojové teplotě nasycený vodíkem H₂.

Příklad 2: Potlačení oxidačního stresu po ozáření oka UV zářením za použití přípravku podle vynálezu

Králičí oko bylo opakovaně ozařováno UVB zářením (tj. středněvlnným UV zářením) s energií 1,01 J/cm², 1 x za den, po dobu 4 dnů. Po každém ozáření bylo oko vyplachováno po dobu 5 minut pufrům PBS nasyceným vodíkem H₂ a obsahujícím trehalózu v koncentraci 280 mmol/l. Tato skupina králíků byla porovnávána (oči byly fotograficky dokumentovány a tloušťka rohovky měřena ultrazvukovým pachymetrem) během ozařování se skupinou králíků, kterým nebyly proplachovány oči léčebným přípravkem. U této skupiny byly po čtvrtém ozáření rohovky neprůhledné, bělavě zkalené, hydratované s počínající neovaskularizací v limbální krajině. Naopak u očí ozařovaných a proplachovaných pufrům PBS s trehalózou a vodíkem H₂, byly rohovky průhledné, pouze jemně opalescentní, bez neovaskularizace a zvýšené rohovkové hydratace a bez zvýšených tlouštěk rohovky.

Příklad 3: Léčení oka poškozeného UV zářením za použití přípravku podle vynálezu

Králičí oko bylo opakovaně ozařováno UVB zářením (1,01 J/cm², 1 x za den, po dobu 4 dnů). Poté byli králíci rozdělení na čtyři skupiny. V první skupině byly oči léčeny přípravkem obsahujícím nasycený vodíkem H₂ a obsahujícím trehalózu v koncentraci 500 mmol/l. Ve druhé skupině byly oči léčeny pufrům PBS nasyceným vodíkem H₂, ve třetí

skupině byly léčeny pufrem PBS s trehalózou a ve čtvrté skupině byly oči ošetřovány pouze pufrem PBS. Léčení spočívalo v kapání příslušných roztoků na povrch oka (5x denně) po dobu tří týdnů. Poté byli králíci ze všech skupin v narkóze utraceni a oči vyšetřeny mikroskopicky a biochemicky. Výsledky ukázaly, že králíci oči s neprůhlednými ztluštělými rohovkami po opakovaném UVB ozařování se nejlépe zhojily s navrácením transparence po léčení přípravkem, obsahujícím trehalozu a vodík H₂. Přípravek obsahující samotný vodík H₂ nebo přípravek obsahující samotnou trehalozu způsobil částečný návrat rohovkové průhlednosti. Rohovky, hojené samotným pufrem PBS zůstaly na konci pokusu bělavě zkalené a vaskularizované.

Příklad 4: Léčení oka poškozeného UV zářením pomocí mezenchymálních kmenových buněk za použití přípravku podle vynálezu

Králíčí oko bylo opakovaně ozařováno UVB zářením (1,01 J/cm², 1 x za den, po dobu 4 dnů). Po každém ozáření bylo oko vyplachováno po dobu 5 minut pufrem PBS nasyceným vodíkem H₂. Po skončení ozařování byla na oko našita nanovlákná s MSCs (MSCs v tomto příkladu byly kmenové buňky z králíčí kostní dřeni, které byly předem inkubovány na nanovlákněch). Na našité nanovlákně s MSCs byl nakapán (20 kapek v průběhu 2 minut) pufr PBS s trehalózou a vodíkem H₂ (koncentrace vodíku H₂ byla 0,8 mmol/l a koncentrace trehalózy byla 280 mmol/l). Poté bylo oko zašito a ponecháno bez dalšího léčení po dobu 5 dnů. Po těchto 5 dnech bylo oko rozešito a nanovlákná odstraněna. Dále bylo oko ponecháno bez léčení po dobu 3 týdnů. Hojení oka bylo sledováno makroskopicky, fotograficky a pomocí měření centrální tloušťky rohovky ultrazvukovým pachymetrem. Po uplynutí 3 týdnů byli králíci zabiti a oči vyšetřeny mikroskopicky a biochemicky. Pokusná skupina králíků takto léčená byla porovnávána s jinými skupinami se stejně

ozářenými rohovkami králíků, ale zcela neléčenými, nebo léčenými pouze nanovlákný, nebo léčenými roztokem pufru PBS s trehalózou. V těchto skupinách byli pokusní králíci zabiti též 3 týdny po poškození. Výsledky prokázaly, že neléčené oči byly ulcerovány, oči léčené léčebným přípravkem s trehalózou a vodíkem H₂ byly zhojeny bez vředů a neprůhledných jizev, transparence rohovky se navrátila. Oči, léčené pomocí MSCs transferovaných na nanovláknách, na které byl nakapán léčebný přípravek s trehalózou a vodíkem H₂, se zhojily nejrychleji a s nejmenšími reziduálními změnami transparence.

Příklad 5: Léčení glaukomu za použití přípravku podle vynálezu

U glaukomu zvýšený nitrooční tlak způsobuje redukci v tloušťce sítnice mechanismem ischemicko-reperfuzního poškození a následného působení ROS. Při administraci (kapáním na povrch oka) kapek fyziologického roztoku nasyceného H₂ a obsahujícího 280 mmol/l trehalozy v králičím modelu se snížilo poškození buněk a došlo k redukci buněčných apoptoz a výskytu malondialdehydu a peroxinitritu, markerů oxidačního stresu a peroxidace lipidů. Kontrolní kapky fyziologického roztoku nepřinesly žádný pozitivní výsledek. Samotný H₂ nebo samotná trehalóza ve fyziologickém roztoku přinesly částečný pozitivní výsledek: supresi oxidačního stresu. Nejlepší výsledky byly pozorovány po kapkách, obsahujících kombinaci H₂ s trehalózou.

Příklad 6: Léčení poškození sítnice vlivem ischemicko-reperfuzního poškození za použití přípravku podle vynálezu

Poškození sítnice vlivem hypoxicko-reperfuzního poškození při zvýšení nitroočního tlaku způsobuje neuronální obtíže vlivem ROS. Experimentálně vyvolaná ischemie sítnice zvýšením nitroočního tlaku způsobila již po 24 hod. tvorbu ROS a apoptozu retinálních buněk. Měření tloušťky sítnice bylo zjištěno její ztenčení v průběhu několika dnů po ischemii. Léčebný přípravek aplikovaný na povrch oka podstatně snížil počet apoptotických sítnicových buněk, redukoval ROS a zabránil ztenčování sítnice. Léčebný přípravek podle vynálezu prokázal antioxidační a neuroprotektivní účinek.

Zvýšený účinek aplikace léčebného přípravku podle vynálezu na povrch oka byl pozorován v pokusech, ve kterých byla pokusným zvířatům podáván k pití hmotnostně 3% (88 mmol/l) roztok trehalózy ve vodě, nasycený molekulárním vodíkem H₂.

Příklad 7: Léčení poškození míchy po traumatu páteře za použití přípravku podle vynálezu

Poškození míchy po úrazu páteře vede k aktivaci astrocytů, způsobené oxidačním stresem po hypoxicko-reperfuzním poškození, doprovázejícím páteřní trauma. Reaktivní astroglióza je doprovázena nadměrnou tvorbou prozánětlivých cytokinů v astrocytech a jejich uvolněním do okolí. Tím se potencuje zánět. Léčebný přípravek podle vynálezu injikovaný intravenózně snížil nebo zcela zabránil nadměrnému zánětlivému procesu v místě poškození a výrazně zlepšil posttraumatickou hybnost.

Příklad 8: Léčení zánětlivých onemocnění za použití přípravku podle vynálezu

Orientačními pokusy na zvířatech bylo zjištěno, že léčebný přípravek podle vynálezu napomáhá k léčení zánětlivých onemocnění včetně posttraumatické zánětlivé reakce po poškození nebo úrazu. Léčebný přípravek podle vynálezu injikovaný intravenózně snížil nebo zcela zabránil nadměrnému zánětlivému procesu v místě poškození.

Obdobné výsledky byly získány na zvířecích modelech pro zánětlivá onemocnění pojivových tkání, především onemocnění kloubů a úst (jako parodontu, závěsného aparátů zubů).

Bylo pozorováno, že pití roztoku trehalózy ve vodě, nasyceného molekulárním vodíkem H_2 , zvyšovalo účinek léčení.

Patentové nároky

1. Léčebný přípravek k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění, **vyznačující se tím**, že zahrnuje kombinaci molekulárního vodíku H_2 a trehalózy.
2. Léčebný přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje molekulární vodík H_2 a trehalózu v roztoku, obsahujícím 0,15 až 0,8 mmol molekulárního vodíku H_2 na litr roztoku a 0,5 až 500 mmolu trehalózy na litr roztoku.
3. Léčebný přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že obsahuje molekulární vodík H_2 a trehalózu ve farmaceutickém roztoku, obsahujícím 5 až 300 mmolu, s výhodou 10 až 300 mmolu trehalózy na litr farmaceutického roztoku.
4. Léčebný přípravek podle nároku 2 nebo 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje molekulární vodík H_2 a trehalózu ve farmaceutickém roztoku, obsahujícím 0,6 až 0,8 mmol molekulárního vodíku H_2 na litr farmaceutického roztoku, s výhodou ve farmaceutickém roztoku nasyceném molekulárním vodíkem H_2 .
5. Léčebný přípravek podle nároku 2 nebo 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že základem farmaceutického roztoku je fyziologický roztok nebo pufr PBS nebo voda pro injekce.
6. Léčebný přípravek podle některého z nároků 2 až 5, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje kmenové buňky, s výhodou mezenchymální kmenové buňky.

7. Léčebný přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje suspenzi kmenových buněk ve farmaceutickém roztoku obsahujícím molekulární vodík H₂ a trehalózu.
8. Použití molekulárního vodíku H₂ v kombinaci s trehalózou k prevenci a léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění.
9. Použití léčebného přípravku podle některého z nároků 2 až 7 k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění.
10. Použití léčebného přípravku podle některého z nároků 2 až 7 k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky.
11. Použití léčebného přípravku podle některého z nároků 1 až 5 jako podpůrného léčiva při léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky pomocí mezenchymálních kmenových buněk nanesených nebo inkubovaných na nanovláčkách.
12. Léčebný přípravek podle některého z nároků 2 až 7, **vyznačující se tím**, že zánětlivá a degenerativní onemocnění jsou zánětlivá a degenerativní onemocnění oční rohovky a/nebo sítnice.
13. Léčebný přípravek k léčení zánětlivých a degenerativních onemocnění oční rohovky a/nebo sítnice, který má složení podle některého z nároků 2 až 7.