

*A61K 36/185* (2006.01)*A61K 9/14* (2006.01)*A61P 31/02* (2006.01)(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKAÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2021-195**  
(22) Přihlášeno: **19.04.2021**  
(40) Zveřejněno: **29.06.2022**  
**(Věstník č. 26/2022)**  
(47) Uděleno: **18.05.2022**  
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **29.06.2022**  
**(Věstník č. 26/2022)**

(56) Relevantní dokumenty:  
SLEHA, Radek, et al. Strong Antimicrobial Effects of Xanthohumol and Beta-Acids from Hops against Clostridioides difficile Infection In Vivo. Antibiotics, 2021-04-06, 10.4: 392; ISSN 2079-6382; ČERMÁK, Pavel, et al. Inhibitory effects of fresh hops on Helicobacter pylori strains. Czech Journal of Food Sciences, 2015, 33.4: 302-307; ISSN 1805-9317; KROFTA, Karel; MIKYŠKA, Alexandr. Beta kyseliny chmele, význam a využití Hop beta acids: Properties, Significance and Utilization; eISSN 2570-8619. CZ 34426; WO 2021063378 A1; CN 112294714 A.

(73) Majitel patentu:  
Výzkumný ústav potravinářský Praha, v.v.i., Praha  
10, Hostivař, CZ  
Výzkumný ústav pivovarský a sladařský, a.s., Praha  
2, Nové Město, CZ  
Chmelařský institut s.r.o., Žatec, CZ  
prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D., Hradec Králové,  
Nový Hradec Králové, CZ  
Mgr. Radek Sleha, Ph.D., Hněvotín, CZ

(72) Původce:  
prof. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D., Hradec Králové,  
Nový Hradec Králové, CZ  
Mgr. Radek Sleha, Ph.D., Hněvotín, CZ  
Ing. Milan Houška, CSc., Praha 3, Vinohrady, CZ  
Ing. Alexandr Mikyška, Praha 3, Vinohrady, CZ  
Ing. Karel Krofta, Ph.D., Žatec, CZ

(74) Zástupce:  
NEOLEGAL - advokátní a patentová kancelář, Ing.  
Jaroslav Novotný, Římská 2135/45, 120 00 Praha 2,  
Vinohrady

(54) Název vynálezu:  
**Beta kyseliny z chmele pro těžce se hojící  
rány jako náhrada antibiotik**

(57) Anotace:  
Beta kyseliny z chmele v práškové formě sterilované  
elektronovým zářením o dávce 10 až 50 kGy, pro použití  
jako léčivo na těžce hojící se rány, infikované  
mikroorganismy ze skupiny stafylokoků, zejména  
stafylokokem MRSA, v množství 1 až 50 mg, na 1 cm<sup>2</sup>  
těžce se hojící rány.

## Beta kyseliny z chmele pro těžce se hojící rány jako náhrada antibiotik

### Oblast techniky

5

Vynález se týká léčebné látky z chmele pro těžce se hojící rány jako náhrady antibiotik.

### Dosavadní stav techniky

10

Beta kyseliny (lupulony) jsou složkou chmele, které mají antimikrobiální účinek proti řadě 10 patogenních mikroorganismů, bakterií, dermatofytických hub a virů (Karabín, M., Hudcová, T., Jelínek, L., Dostálek, P.: Biologically Active Compounds from Hops and Prospects for Their Use. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 15, 2016, 542-567 nebo Cermak P., Olsovka J., Mikyska A., Dusek M., Kadleckova Z., Vanicek J., Nyc O., Sigler K., Bostikova V., Bostik P.: Strong antimicrobial activity of xanthohumol and other derivatives from hops (*Humulus lupulus* L.) on gut anaerobic bacteria. APMIS 125 (11), 2017, 1033-1038.

15

Dále jsou ze stavu techniky známy dokumenty:

20

1. Sleha, R.; Radochova, V.; Mikyska, A.; Houska, M.; Bolehovska, R.; Janovska, S.; Pejchal, J.; Muckova, L.; Cermak, P.; Bostik, P. Strong Antimicrobial Effects of Xanthohumol and Beta-Acids from Hops against *Clostridioides difficile* Infection *In Vivo*. Antibiotics 2021,10, 392.

25

Tato práce uvádí účinky xantohumolu a hořkých beta-kyselin pro řešení infekce zažívacího traktu krys mikroorganismem *Clostridioides difficile*. Ukázalo se, že pro tento druh mikroorganismu má slibné účinky zejména xantohumol. Tato práce se nezabývá řešením infekce těžce hojitelných povrchových ran mikroorganismem Methicillin - Resistant *Staphylococcus aureus* (dále MRSA). Proto ji nelze považovat za použitelnou pro účel řešení předložený v této přihlášce vynálezu.

30

2. Čermák P., Palečková V., Houška M., Strohalm J., Novotná P., Mikyška A., Jurková M., Sikorová M. (2015): Inhibitory effects of fresh hops on *Helicobacter pylori* strains. Czech J. Food Sci., 33: 302-307.

35

Tato práce se zabývá získáním důkazu, že homogenát chmele je schopen inhibovat růst mikroorganismu *Helicobacter pylori* *in vitro*. Byla prvním impulzem zabývat se v ČR antimikrobiálními účinky chmele a později i jeho složek. Tato práce se nezabývá hořkými beta-kyselinami ani inhibicí mikroorganismu MRSA v otevřených těžce hojících se ranách.

40

3. KROFTA K., MIKYŠKA A., Beta kyseliny chmele, význam a využití. Kvasný Průmysl 2014; 60(4): 96-105, DOI: 10.18832/kp2014010

### Abstrakt uvedené publikace

45

Význam a využití beta kyselin chmele, významné složky chmelových pryskyřic, se odvíjí ve třech rovinách, pivovarské, antimikrobiální a fyziologické. V pivovarství je určující vlastností beta kyselin nízká rozpustnost ve vodných roztocích a schopnost oxidace na rozpustnější produkty. Oxidace probíhá při zpracování a skladování chmele a v malé míře při výrobě piva. Piva chmelená pre-oxidovanými beta kyselinami mají výraznou sensorickou hořkost, hořčící vydatnost oxidačních produktů beta kyselin chmele dosahuje přibližně 35 až 40 % hořkosti iso-alfa kyselin. Byla shromážděna řada důkazů o biologických a farmakologických účincích chmelových hořkých kyselin a speciálně účincích beta kyselin. Chmelové kyseliny jsou potenciálním zdrojem pro léčbu anebo prevenci řady onemocnění včetně rakoviny, diabetu, osteoporózy, kardiovaskulárních chorob, zánětlivých procesů a metabolických poruch. Významné jsou antimikrobiální účinky beta kyselin proti řadě různých mikroorganismů, které již našly využití v cukrovarnictví, lihovarství a

55

chovu hospodářských zvířat. Tento přehledový článek shrnuje dosavadní poznatky o beta-kyselinách chmele jak z hlediska působení v pivovarském procesu, tak z hlediska jejich bioaktivních účinků.

5 Z abstraktu práce je zřejmé, že jde pouze o přehledový článek, který experimentálně nezkoumá, jak mimořádné antimikrobiální účinky mohou mít jednotlivé složky chmele. Nezmiňuje se o účinku proti mikroorganismu MRSA. *Tato práce se nezabývá hořkými beta-kyselinami ve vztahu k inhibici mikroorganismu MRSA v otevřených těžce hojících se ranách.*

10 4. Užitečný vzor CZ 34426 Mast s antibakteriálními vlastnostmi chrání tyto nároky:

1. Mast s antibakteriálními vlastnostmi, vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní látku hořké beta-kyseliny v koncentracích 0,5 až 30 % hmotn.

15 2. Mast podle nároku 1, vyznačující se tím, že dále obsahuje přídavek tixotropního činidla v množství 0,5 až 20 % hmotn.

Tento užitečný vzor chrání mast s přidanými hořkými beta-kyselinami. Neprokazuje mimořádně antimikrobiální vlastnosti. Mast je volena tak, aby zabraňovala stékání z povrchu ošetřované pokožky (proto tixotropní činidlo). Tento užitečný vzor představuje předstupeň ochrany výsledků  
20 výzkumu (příhláška byla podána pod číslem 2020-37962 dne 8. 9. 2020).

V dalším výzkumu se však prokázalo, že mast brání difuzi hořkých beta-kyselin do rány z důvodu jejich vazby na tukovou složku masti. Z tohoto důvodu byl další výzkum prováděn tak, že se  
25 v masti snižoval obsah tuku. Při této činnosti bylo prokázáno, že nejúčinnější formou použití beta-kyselin je prášková forma. Proto byly použity v dalším výzkumu hlavně práškové formy beta-kyselin, které byly aplikovány přímo do infikovaných obtížně hojitelných ran. Tento užitečný vzor nedokládá antimikrobní účinnost beta-kyselin v práškové formě vůči MRSA.

5. WO 2021063378 (2021-04-08)

30

Title: ORAL CARE COMPOSITIONS COMPRISING HOPS BETA ACID AND AMINO ACID

Abstrakt česká verze: Prostředky pro péči o ústní dutinu s účinkem proti zubnímu kazu nebo zubní  
35 kazivosti. Prostředky pro péči o ústní dutinu, které obsahují jednu nebo více chmelových beta-kyselin, například z extraktu z druhu v rodu *Humulus*, a jednu nebo více aminokyselin. Kompozice ústní péče obsahující jednu nebo více aminokyselin a extrakt z *Humulus lupulus*. Námi používané způsoby popsanych kompozic k narušení biofilmu (plaku) v ústní dutině pacienta, který potřebuje léčbu.

40 V tomto patentu není využito složek chmele jako antimikrobního prostředku s mimořádným účinkem proti MRSA, ale jako prostředku proti zubnímu kazu a narušení plaku. *Tato práce se nezabývá hořkými beta-kyselinami ve vztahu k inhibici mikroorganismu MRSA v otevřených těžce hojících se ranách.*

45 6. CN112294714 Dental caries preparation - Preparát proti zubnímu kazu

Abstrakt česká verze: Vynález popisuje kompozici ústní péče obsahující organofosfát a extrakt  
50 *Humulus lupulus*. Kompozice ústní péče obsahuje extrakt *Humulus lupulus*, organofosfát a orálně přijatelný nosič; esterová sloučenina organické kyseliny má následující obecnou strukturu, kde R1 představuje alkyl s 6 až 16 atomy uhlíku; m je 2 nebo 3 a n je 1 až 4; a Z2 nebo Z3 mohou být stejné nebo různé a jsou vybrány z vodíku, alkalického kovu nebo amonia. Prostředek ústní péče poskytovaný vynálezem může významně zlepšit retenční množství extraktu *Humulus lupulus* na povrchu zubu.

55 V tomto patentu není využito složek chmele jako antimikrobního prostředku s mimořádným

účinkem proti MRSA, ale jako prostředku proti zubnímu kazu a narušení plaku a jak zvýšit jeho retenční čas na povrchu zubu. *Tato práce se nezabývá hořkými beta-kyselinami ve vztahu k inhibici mikroorganismu MRSA v otevřených těžce hojících se ranách.*

- 5 Vzhledem k uvedenému dosavadnímu stavu techniky museli původci vynaložit vynálezeckou činnost pro to, aby uvedené nedostatky mohli odstranit. Toho bylo dosaženo tím, že původci museli vyzkoumat účinek různých forem aplikace beta-kyselin z chmele do těžce hojících se ran.

## 10 Podstata vynálezu

Uvedené nedostatky odstraňují beta kyseliny z chmele v práškové formě sterilované elektronovým zářením o dávce 10 až 50 kGy, pro použití jako léčivo, při topické aplikaci na těžce hojící se rány. Beta kyseliny z chmele pro použití jako léčivo, v množství 1 až 50 mg, na 1 cm<sup>2</sup> těžce se hojící rány.

Předpokladem výzkumu úspěšné léčby při topické aplikaci těžce hojících se ran bylo proto snížení rizika infekce stafylokoky. Současná praxe léčí infekci rány lokální nebo systémovou aplikací antibiotik (per-os/parenterální podání). Výhodou lokální aplikace vyzkoumané práškové formy beta-kyselin z chmele je bezesporu dosažení mnohonásobně vyšší koncentrace účinné látky než při systémovém podávání antibiotik, za předpokladu zajištěné dostatečné doby působení. Je potřeba zdůraznit, že systémová aplikace některých antibiotik (např. aminoglykosidů) může být spojena s nežádoucími toxickými účinky. Při orálním/parenterálním podání rovněž nemusí dojít k dostatečnému průniku antibiotika do místa infekce, s ohledem na fakt, že některé typy ran mají velice špatné cévní zásobení, zejména chronické rány u pacientů s diabetem nebo u pacientů s chronickou žilní insuficiencí.

## Příklady uskutečnění vynálezu

### 30 Příklad 1

Hořké beta kyseliny byly izolovány z lyofilizovaných hlávek chmele odrůdy Agnus. Hořké beta kyseliny byly v práškové formě předem sterilizovány elektronovým svazkem o dávce 10 kGy. Takto připravený substrát byl vsypán přímo do povrchových ran předem infikovaných methicilin-rezistentním mikroorganismem *Staphylococcus aureus* MRSA o hmotnosti prášku 50 mg na ránu o rozměrech 3,5 x 3,5 cm, tj. dávka 4,08 mg/cm<sup>2</sup>. Poté byly rány kryty neadhezivní krycí destičkou PolyMemo rozměru 5 x 5 cm, následně krytou kompresy a náplastí. Po sedmi dnech působení hořkých beta-kyselin byly rány bez přítomnosti testovaného mikroorganismu.

### 40 Příklad 2

Hořké beta kyseliny byly izolovány z lyofilizovaných hlávek chmele odrůdy Agnus. Hořké beta kyseliny byly v práškové formě předem sterilizovány elektronovým svazkem o dávce 27 kGy. Takto připravený substrát byl vsypán přímo do povrchových ran předem infikovaných methicilin-rezistentním mikroorganismem *Staphylococcus aureus* (MRSA) o hmotnosti prášku 25 mg na ránu o rozměrech 3,5 x 3,5 cm, tj. dávka 2,04 mg/cm<sup>2</sup>. Poté byly rány kryty nepřilnavým obvazem o rozměru 5 x 5 cm, následně krytou kompresy a náplastí. Po sedmi dnech působení hořkých beta kyselin byly rány prakticky bez přítomnosti testovaného mikroorganismu.

### 50 Příklad 3

Hořké beta kyseliny byly izolovány z lyofilizovaných hlávek chmele odrůdy Agnus. Hořké beta kyseliny byly v práškové formě předem sterilizovány elektronovým svazkem o dávce 50 kGy. Takto připravený substrát byl vsypán přímo do povrchových ran předem infikovaných vždy jedním

- z následujících mikroorganismů – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus intermedius*, *Enterococcus faecalis* - o hmotnosti prášku 10 mg na ránu o rozměrech 3,5 x 3,5 cm, tj. dávka 0,82 mg/cm<sup>2</sup>. Poté byly rány kryty neadhezivní krycí destičkou o rozměru 5 x 5 cm, následně krytou kompresy a náplastí. Po sedmi dnech působení hořkých beta kyselin byly rány bez přítomnosti testovaných mikroorganismů.
- 5

#### Průmyslová využitelnost

- 10 Hořké beta kyseliny chmele v práškové formě, podle tohoto vynálezu lze využít při ošetřování povrchových ran kontaminovaných mikroorganismy odolnými proti antibiotikům, například MRSA i ve výrobě léčebných přípravků pro veterinární i humánní medicínu jako léčebné kryty ran s cílem zabránit vzniku zánětů způsobených jejich napadením stafylokokovými mikroorganismy bez použití antibiotik.

**PATENTOVÉ NÁROKY**

- 5
1. Beta kyseliny z chmele v práškové formě sterilované elektronovým zářením o dávce 10 až 50 kGy, pro použití jako léčivo při topické aplikaci na těžce se hojící rány, infikované mikroorganismy ze skupiny stafylokoků, zejména stafylokokem MRSA.
  2. Beta kyseliny z chmele podle nároku 1, pro použití jako léčivo, v množství 1 až 50 mg, na 1 cm<sup>2</sup> těžce se hojící rány.