

# Patenty

## Způsob a kompozice pro léčbu rakovinových nádorů

### Abstraktní

[0001] Předkládaný vynález se týká použití kompozic oxidu chloričitého pro léčení rakovinových nádorů. [0001] Předkládaný vynález se týká kompozic a způsobů léčení rakovinových nádorů, včetně naivní, metastatické a recidivující rakoviny. Kompozice obsahují oxid chloričitý v účinném množství, které je injikováno do rakovinného nádoru alespoň jednou a často alespoň několikrát v průběhu léčby. Kompozice oxidu chloričitého jsou injikovány přímo do rakovinného nádoru a výsledný nádor je účinně eliminován z pacienta nebo subjektu po dobu jednoho až několika dnů až několika týdnů, často po jedné injekci nebo více injekcích v jedné relaci do nádor. K rozpuštění rakovinného nádoru často stačí počáteční injekce nebo více injekcí v jedné relaci.

Obrázky ( 23 )

### Klasifikace

[A61K33 / 00](#) Léčivé přípravky obsahující anorganické účinné látky  
*Zobrazit 4 další klasifikace*

Vynálezce [Howard Alliger](#)

Celosvětové aplikace  
2017 NÁS 2018 NÁS

Aplikace US15 / 475,704 událostí

2016-04-01

Priorita k US201662317330P  
2016-05-16

Priorita před US201662337073P  
2017-03-31

Příhláška podaná Howardem Alligerem  
2017-03-31

Priorita k US15 / 475,704  
2018-10-23

Žádost byla udělena  
2018-10-23

Publikace US10105389B1  
Postavení

Aktivní  
2037-03-31

Očekávané vypršení platnosti

[Info](#)[Citace patentů \(3\)](#) [Citovaná nepatentová literatura \(76\)](#) [Právní události](#) [Podobné dokumenty](#) [Priorita a související aplikace](#) [externí odkazy](#)[USPTOP](#)[přiřazení](#) [USPTO](#)[Espacenet](#)[Globální dokumentace](#)[Diskutujte](#)  
Popis

#### SOUVISEJÍCÍ ŽÁDOSTI

Tato přihláška si nárokuje výhodu priority prozatímní přihlášky Ser. Č. 62 / 317,330 podaná 1. dubna 2016, nazvaná „Nová metoda pro podporu nádorové nekrózy“ a prozatímní aplikace Ser. Č. 62/337 073, podané 16. května 2016, se stejným názvem, přičemž obě přihlášky jsou zde zahrnuty

odkazem.

## OBLAST VYNÁLEZU

[0001] Předkládaný vynález se týká použití kompozic oxidu chloričitého pro léčení rakovinových nádorů. [0001] Předkládaný vynález se týká kompozic a způsobů léčení rakovinových nádorů, včetně naivní, metastatické a recidivující rakoviny. Kompozice obsahují oxid chloričitý nebo komplexy oxidu chloričitého v účinném množství, které je injikováno do rakovinného nádoru alespoň jednou, výhodně do nádoru tak, že špička dosáhne protilehlé strany v mnoha bodech vnitřní stěny nádoru. Kompozice oxidu chloričitého se podávají (výhodně injekcí) přímo do rakovinného nádoru a výsledný nádor se účinně vylučuje z pacienta nebo subjektu po dobu jednoho až několika dnů až několika týdnů, často po jedné injekci nebo více injekcích najednou do nádoru. Často, k rozpuštění rakovinného nádoru stačí počáteční injekce nebo více injekcí najednou. Rakovina je často eliminována (jak dokládá remise) v období ne více než několik dní až asi dva až tři měsíce a neobnovuje se.

## POZADÍ A PŘEHLED VYNÁLEZU

Polyaminy (PA) jsou organické kationty vyskytující se ve všech organismech a jejich syntéza probíhá v cytoplasmě všech buněk. Polyaminový výzkum sahá již několik století; v 1678 Van Leewenheuk viděl krystaly v spermatu, které byly později identifikovány jako spermie.

Následující text poukazuje na několik možností a chemických cest, ve kterých intervence „Intume“ chlordioxidu mohou zničit nádory a zabránit proliferaci rakovinných buněk. Odstranění všech polyaminů je hlavním cílem, ale současně se zdá být důležitá také neutralizace dalších systémů, které podporují novotvary. Oxid chloričitý (ClO<sub>2</sub>), silné oxidační činidlo, může být bezpečně injikován do těla subjektu, včetně nádoru, ačkoli tato sloučenina dosud nebyla tímto způsobem použita k léčbě rakoviny. ClO<sub>2</sub> je vysoce penetrační a obecně považován za netoxický, jak vyplývá z jeho aplikace v hlubokých ran, 3<sup>rd</sup> stupněm popálenin, a použití v orálních a topických onemocněních. <sup>i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii</sup>

Rakovinové buňky jsou bohaté na polyaminy, které jsou nezbytné pro přežití a růst nádorů. <sup>ix</sup> Kapacita rakovinné tkáně pro vytvoření bohaté PA

pravděpodobně přispívá k vyššímu růstu rates.ix rakovina buňky .x vysoké koncentrace PA zvýšit rakovinné buňky napadnout, a je spojena s menším apoptózou a zvýšení exprese genů ovlivňuje metastasis.ix .xi asociace zvýšené syntézy polyaminu a rakoviny byla poprvé hlášena na konci 60. let. Zájem o cílení na metabolismus polyaminů jako potenciální strategie pro chemoterapii rakoviny byl stimulován na počátku sedmdesátých let. xiOd konce sedmdesátých let a v průběhu osmdesátých let byla endogenní sloučenina inhibující polyamin, difluoromethylornitin (DFMO), aktivně hodnocena jako protinádorové léčivo. Pokus o inhibici syntézy PA, stejně jako další chemický zásah, se bohužel v klinických studiích ukázal jako obecně neúčinný jako protirakovinová strategie. xiPřekvapivě byly podobné experimenty úspěšné in vitro a na zvířecích modelech. Inhibice polyaminu pomocí DFMO v pokusech na zvířatech snížila růst nádoru a snížila množství metastáz, což vedlo k prodlouženému přežití zvířat .ix Se zavedením současného „Intume Oxidant“ bude syntéza polyaminu zastavena oxidací ClO2 existující PA, spolu s oxidací PA prekurzorových molekul, argininu a ornitinu. Kromě toho thiol, ODC, který zprostředkovává výrobu PA v rakovinných buňkách redukcí DFMO, bude také oxidován ClO2.

Koncentrace PA v krvi a moči pacientů s rakovinou odrážejí hladiny syntézy PA v rakovinných tkáních. xi Koncentrace v krvi se mohou u zdravých jedinců značně lišit; u pacientů s rakovinou se zvýšenou hladinou PA v krvi nebo moči se však uvádí, že mají pokročilejší onemocnění a horší prognózu. xi, xii Zvýšení může také předpovídat relaps onemocnění. xi

Oxid chloričitý bude oxidovat polyaminy a výsledné oxidační produkty, peroxid vodíku a aldehydy, jsou vysoce toxické pro samotnou rakovinnou buňku. xiii, xiv, xv Normální buňky obsahují mnohem menší množství PA a nebudou tak ovlivněny. xiv Zvýšený peroxid vodíku produkovaný oxidací může způsobit, že rakovinné buňky podstoupí apoptózu, pyknózu a nekrózu. xvi - část fyzických kontrol, které tělo používá k odstranění rakovinných buněk. Chemický výsledek oxidace oxidu chloričitého může být podobný odstranění rakovinné buňky endogenním peroxidem vodíku. Normální buňky jsou podstatně méně citlivé na peroxid nebo jakoukoli oxidaci v důsledku většího množství činidla snižujícího katalázu v netransformované buňce. xvii

Přímá injekce Intume ClO<sub>2</sub>, relativně netoxického oxidantu, by lépe nahradila přirozený intracelulární peroxid vodíku v těle. Při obecném topickém použití při nemoci nelze peroxid kvůli jeho cytotoxicitě aplikovat na špatné rány. <sup>xviii</sup>Oxid chloričitý na druhé straně, když se používá k léčbě nemocí, je pomoc při léčení a zabraňuje zjizvení. <sup>xix, ii</sup> To je často používáno veterinárními lékaři na špatné infekce, vi a aplikováno experimentálně na lidi pro nehojící se rány, jako jsou diabetické vředy. Dvacet pět let obtížných interních aplikací nenaznačilo žádné nepříznivé události, <sup>vi</sup>kromě oxidace červených krvinek. Pro dezinfekci hlubokých ran nejsou přijatelné žádné další antiseptické prostředky - například chlorhexidin, peroxid vodíku, chlornan nebo ionty stříbra.

Aminoxidáza, extracelulární oxidační činidlo a biologický regulátor, také oxiduje polyaminy za vzniku cytotoxických produktů. Rakovinové buňky s vysokým obsahem PA by byly přednostně inaktivovány silným oxidačním činidlem. Když byla aminoxidáza mikroinjekována do kultivovaných fibroblastů embryí kuřat nebo potkanů, byla pozorována mírná dočasná inhibice syntézy DNA a proteinu. <sup>14</sup> Poté, co byly tyto normální fibroblasty transformovány virem, byly však na injektovaný enzym citlivější než normální kultury. Podobně, když byla oxidáza injikována zvířatům s nádorem, došlo k „pozoruhodnému snížení“ růstu nádoru. <sup>xiv</sup>

Další endogenní oxidační činidlo, oxid dusnatý, se také podílí na ničení nádorových buněk. V tomto případě NO oxidant uvolňuje makrofágy. <sup>xx</sup>

ClO<sub>2</sub> oxiduje thioly, fenoly, puriny, sekundární a terciární aminy; také tyrosin, tryptofan a histidin. <sup>xi</sup> Většina těžkých kovů je také oxidována. Všechny tyto sloučeniny se účastní metabolismu nádorů. Inhibice těchto a klíčových enzymů naruší proliferaci nádorů. <sup>xii</sup> Téměř všechny molekuly nesoucí síru mohou být oxidovány ClO<sub>2</sub>, pokud síra není ve formě síranu

Zvýšené rychlosti reaktivních druhů kyslíku (nebo ROS) byly detekovány téměř u všech rakovin. <sup>xxi, xxii</sup> Podporují mnoho aspektů vývoje nádoru, poškození DNA, růstu, proliferace a angiogeneze. <sup>xxi, xxii</sup> Tyto vysoce reaktivní oxidanty budou neutralizovány v oxidační / redukční reakci s ClO<sub>2</sub>, podobně jako lépe známý in vitro chemický účinek oxidu chloričitého s běžnými

oxidanty, chlornanem, ozonem nebo peroxidem. Přímý kontakt ClO<sub>2</sub> v buňce by překonal ROS účinek zvyšující rakovinu.

Rakovinové buňky v procesu syntézy polyaminů jsou také spojeny se zvýšenou produkcí proteináz, jako je serinová proteináza, metaloproteinázy, katepsiny a aktivátor plazmy, z nichž všechny mají tendenci degradovat okolní tkáň, což umožňuje průchod rakovinných buněk. enzymatická aktivita narušující tuto důležitou extra buněčnou matici (ECM),<sup>xxiii</sup> a také aktivitu v okolní stromové pojivové tkáni. Některé proteázy také katalyzují aktivaci růstových faktorů, a tak regulují růst primárních nádorů a také umožňují metastázy.<sup>xxiv</sup> ClO<sub>2</sub> by měl snadno neutralizovat přítomné proteasy nesoucí síru.

Nádorové buňky produkují proteolytický enzym kolagenázy, který se vyskytuje na vyšší úrovni než v odpovídajících benigních tkáních.<sup>xxv</sup> Schopnost transformovaných buněk invazovat okolní tkáň silně závisí na kolagenáze (MMP), protože tato zvláště aktivní proteináza degraduje strukturální složky ECM a adhezních molekul buněčných buněk. První důkaz, že kolagenáza hraje roli v prevenci buněčné invaze, je odvozen z experimentů in vitro, v nichž přidání inhibitorů kolagenázy blokovalo únik nádoru do ECM.<sup>xxv</sup> kolagenáza, stejně jako jiné enzymy nesoucí síru, se snadno oxiduje.<sup>xxvi</sup> Enzym je také inaktivován při nízkém pH Intume.

Rakovinové buňky mohou absorbovat PA ze svého okolí a také exportovat PA do extracelulárního prostoru.<sup>xi</sup> Z tohoto důvodu může být přidání roztoku Intume obklopujícího nádor rozumným antineoplastickým účinkem. Zvýšené vychytávání PA imunitními buňkami má za následek sníženou produkci cytokinů faktoru nekrózy nádorů, což je jinak nutné pro protinádorové aktivity.

Aby napadaly rakovinné buňky, musí mezi rakovinnými buňkami a strukturou stroma dojít k příznivým chemickým interakcím.<sup>xxvii, xxviii, xxix</sup> Několik článků popisuje tuto signální dráhu jako „crosstalk“,<sup>xxviii</sup> a souhra mezi nimi přispívá k progresi nádorů a metastázování. Intume chemický účinek by pravděpodobně přerušil toto neoplastické spojení tím, že zamíří jak nádor tak obklopující stroma.

Cytokin, interleukin 6 (IL-6), zprostředkovatel zánětu, neustále zvyšuje krev, protože rakoviny jsou život ohrožující. <sup>xxx</sup> IL-6 je považován za důležitý faktor podporující nádor v mnoha typech lidských rakovin. <sup>xxx</sup> Sloučenina obsahuje disulfidové vazby, které budou oxidovány ClO<sub>2</sub>.

Glutathion redukční činidlo slouží důležitým funkcím v buňkách, ale jeho rychlá syntéza v nádorových buňkách je také spojena s vysokou mírou buněčné proliferace a růstu rakoviny. <sup>xxx</sup> Odstranění glutathionu oxidací by pak inhibovalo tuto tendenci k šíření rakoviny a také nepřímo zvýšilo účinnost následné standardní terapie. Záření a chemoterapie závisí na oxidaci cidal peroxidem vodíku, který je odstraněn glutathionem <sup>xxx</sup>, <sup>xxxii</sup>

Vyčerpání glutathionu se zdá být terapeuticky účinné pouze tehdy, když lze dosáhnout nízkých hladin, <sup>xxxii</sup> a několik léků bylo v minulosti zkoušeno na snížení glutathionu, ale bylo zjištěno, že způsobuje poškození normální tkáně. <sup>xxx</sup>, <sup>xxxii</sup> Nelze však očekávat, že nadbytek ClO<sub>2</sub> v a kolem rakovinné buňky nebo uzlu bude mít zvláště nepříznivý účinek na okolní normální tkáň nebo orgány jako jiné protirakovinné sloučeniny, s výjimkou oxidace hemoglobinu. Předchozí zkušenost ukázala, že ClO<sub>2</sub> nedráždí sousední tkáň, když se používá jako antiseptikum na špatné rány a nemoci. Při experimentech s tkáňovými kulturami je vysoce zředěný oxid chloričitý schopen zabít bakterie v normální buňce bez poškození samotné buňky. <sup>xxxiii</sup>,

<sup>xxxiv</sup>, <sup>xxxv</sup>, <sup>xxxvi</sup>

Oxid chloričitý je dobrý penetrační prostředek, rozpustný ve vodě, oleji, séru, slinách a v širokém rozmezí pH. Jako příklad, když se aplikuje ClO<sub>2</sub> jako antiseptikum topicky, okysličovadlo léčí houbu nehtu, což je obtížné onemocnění, které lze vyléčit, pronikáním nehtem a tkání kolem nehtu. Když se aplikuje na bradavice, zahuštěná tkáň pronikne a zabije uvnitř papilomavirus. Prstencový červ na kočkách je úspěšně léčen zjevným vstupem do vlasových folikulů a ničením plísňových spór; překvapivě, žádný jiný aktuální lék funguje dobře pro prstencový červ na kočkách. Při umístění na krysách v 60% z těla 3<sup>rd</sup> studia popálení, žádná toxicita byla indikována. <sup>i</sup> Pokud je ClO<sub>2</sub> umístěn na ránu pro dezinfekci, metabolizované oxidační produkty, chloritan a chlorid, jsou absorbovány v těle a rychle se vylučují močí. <sup>xxxvii</sup>, <sup>xxxviii</sup>, <sup>xxxix</sup>, <sup>xl</sup> Bylo provedeno mnoho studií požití EPA u zvířat a

lidí s ClO<sub>2</sub> vykazujícím málo, pokud vůbec nějaké, nepříznivých účinků. <sup>xxxviii</sup>

Oxid chloričitý není první protirakovinovou sloučeninou, která má být injikována do nádorů, ale pravděpodobně jedinou perkutánní látkou, která je relativně bezpečná na netransformované tkáni a která je vhodná pro kontaktování vnitřních orgánů. Asi 25 let byla do nádorů zvířat a lidí jater injikována 50% kyselina octová a 100% ethylalkohol. <sup>xli</sup> Obě tyto sloučeniny jsou obvykle považovány za žíravé a dráždivé, ale přesto jsou účinné při ničení buněk rakoviny jater s nízkou morbiditou - alespoň v krátkodobém horizontu. Je překvapivé, že na rakovině jater by byla použita vysoce toxická léčba, protože většina z těchto pacientů má základní onemocnění jater a jsou vystavena vysokému riziku opakovaného onemocnění a progresu do selhání jater. <sup>xlii</sup> V jedné poměrně velké studii hodnotící 102 pacientů s rakovinou jater, kde byla k nekrotizaci nádorových buněk použita kyselina octová, se uvádí: „I u dobře vybraných pacientů vysoká míra recidivy multifokálního hepatocelulárního karcinomu podtrhuje limity této metody i všech ostatních perkutánní strategie.“ <sup>xliii</sup> V každém případě, kvůli Intumeově relativně nízké toxicitě, mohou být nádory jater větší než 3 cm léčeny léčebným záměrem, nebo právě jako paliativní terapie, která nyní není možná. Dále není intervence typu Intume specifická pro jeden typ nádoru, jako je tomu u kyseliny octové a ethylalkoholu na nádorech jater. Ošetření ClO<sub>2</sub> může být také popsáno jako odstranění životně důležitých složek, a nikoli pouze hrubé zničení tkáně, ke kterému dochází teplem, zářením nebo silnými chemikáliemi, jako je kyselina octová.

Historie uvádění látek uvolňujících kyslík do těla sleduje několik stop. <sup>xliv</sup>,

<sup>xlv</sup> Zájem o ozon sahá do poloviny 18. století v Německu, kde se tvrdilo, že čistí krev. Jeden z nejčasnějších popisů lékařského použití peroxidu vodíku byl krátký článek v 1888 v Journal of the American Medical Association. <sup>xliv</sup> Lékař popsal případ, kdy peroxid byl užitečný při odstraňování hnisu z nosu a krku dítěte s záškrtu; a také doporučoval používat peroxid pro rakovinu dělohy - jako čisticí prostředek, deodorizér a stimulátor hojení. <sup>xliv</sup> Během první světové války lékaři používali ozon k léčbě ran, příkopu a účinků jedovatého plynu. Ve dvacátých letech minulého století byly k léčbě chřipky experimentálně použity injekce ozonu a peroxidu. V roce 1920 byly injekce peroxidu použity u



pacientů během epidemie virové pneumonie.

Lékaři alternativní medicíny tvrdí, že rakovinné buňky se daří v prostředí s nízkým obsahem kyslíku a přidání kyslíku do těla vytváří stav bohatý na kyslík, ve kterém rakovinné buňky nemohou přežít. Použití ozonu nebo kyslíku v malém množství za kontrolovaných podmínek k ošetření omezených částí těla prokázalo určitý úspěch v hlavním lékařském výzkumu.<sup>xliv, xlv</sup> Další „alternativní“ přístup založený na teorii zahrnoval peroxid vodíku a také oxid chloričitý, který se užíval ústy nebo vstříkoval do žíly - to vše bez FDA aegis. Pro dobré nebo nemocné praktici podporují oxygenaci pro použití rektálně, vaginálně, jako nosní sprej, namočení a jako ušní kapky.

S nyní navrženou terapií Intume CIO<sub>2</sub> má mnoho typů a velikostí nádorů dobrou šanci být zničeny; vítaná možnost, pokud nelze tolerovat jiné způsoby odstranění. Injekce pomocí Intume by byla zvláště cenná, například pokud je malá část nádoru v těsném spojení s nervy, cévami nebo chrupavkami a úplné odstranění nádoru není možné chirurgicky; nebo potěšující substitute, aby se zabránilo nepříjemným vedlejším účinkům současných terapií. Pouhé zpomalení růstu velkého nepřemožitelného nádoru může někomu prodloužit život nebo kvalitu života. Ethanol injekční terapie a radiofrekvenční ablace byly použity u nádorů jater až do průměru 10 až 12 centimetrů jako paliativní terapie, aby se zvýšila míra přežití pacientů.<sup>xlvi</sup>

Přímý přístup do nádoru pomocí přípravku Intume by pravděpodobně nezpůsobil nepříznivé příhody jinde v těle, jako tomu bylo v případě pokusů na lidech s DFMO. V recenzním článku srovnávajícím léčbu nádorů jater: „Ačkoli je pro léčebnou ablaci obecně preferována chirurgická resekce, dlouhodobá míra přežití po resekci není o nic lepší než u lokálních ablací.“<sup>43, xlvii</sup> Po mnoho let byl výzkum rakoviny z velké části řízen názorem, že genetické mutace řídí růst nádoru. Rakovina však může být stejně chorobou narušeného mikroprostředí, jako je důsledkem narušených genů.<sup>xlvi</sup> Nádorové mikroprostředí složené z nerakovinových buněk a jejich stroma se stalo uznávaným jako hlavní faktor ovlivňující růst rakoviny.<sup>xxvii</sup> Změny tvaru buněk a okolí buněk mohou ve skutečnosti předcházet nástupu nádorů a dokonce iniciovat onemocnění.<sup>xlvi</sup> Oblast kolem konkrétního místa chirurgického zákroku by mohla být nasycena oxidačním roztokem s cílem zabránit

transformaci neoplazmů.

Nádory mohou být injikovány ultrazvukovými naváděcími jehlami podobnými vedeným bioptickým sondám nebo CD fluoroskopií. Je možné, že metastázované nádory mohou být léčeny injekcí jehly; a v případě velmi velkého nádoru lze mnoho injekcí provést v jednom terapeutickém sezení. Hypoxické jádro nádoru může být ideálním místem pro injekce oxidu chloričitého. Silný oxidant by nepochybně narušil nebo neutralizoval hypoxickou oblast již oslabenou nedostatkem krevního toku. Hypoxie, běžný stav v rakovinných tkáních, vyvíjí silný tlak na buňky, aby se oddělily od nádorového shluku a migrovaly do oběhu.

Injekcí okysličovadla Intume, a tím odstraněním přirozených redukcujících molekul, katalázy a glutathionu uvnitř a kolem rakovinné buňky, mohou být nádory snadněji léčeny, jak bylo uvedeno výše, relativně nízkými dávkami oxidačních terapií, jako je záření a chemoterapie. <sup>xi xlix</sup>

Ukázalo se, že DFMO i NSAIDS užívané orálně zvířaty (pouze u zvířat) snižují rakovinu. Tyto sloučeniny léčí neoplastická onemocnění, každá jinou chemickou cestou. <sup>xi</sup> Také pracovali aditivně při inhibici rakoviny tlustého střeva a střeva v myších modelech. <sup>xi</sup> Vzhledem k tomu, že Frontier's Intume by zřejmě zůstal aktivní pouze několik hodin po každé injekci, přidání těchto dvou možností pacientovi i ostatním na ústním základě by mohlo případně odstranit oslabené nebo vznikající nádorové buňky zbývající. Ačkoli interakce oxidační interakce může být relativně krátká, druh a rozmanitost nových molekul produkovaných v poli trosek může pravděpodobně nějakou dobu vyvolat imunitní odpověď. <sup>l</sup> Je pravděpodobné, že může mít také zdravý účinek na vzdálené metastázy. Athymické myši však nyní navržené pro první studie nádorů nemají žádnou aditivní ochrannou imunitní schopnost.

Imunosupresivní rebound, ke kterému někdy dochází v humánní protinádorové terapii, se nemusí v případě léčby Intume tak snadno vyskytnout, protože bude narušeno příliš mnoho transformované buňky a přidruženého prostředí. Existuje také přiměřená šance, že velké množství nových buněčných částic a molekul spolu s přílivem T buněk a neutrofilů by ucpalo krevní cévy a zásobu živin v nádoru. <sup>l</sup>

V roce 1978 byl současný vynálezce první, kdo patentoval myšlenku umístit ClO<sub>2</sub> do těla, aby vyléčil nemoc. Od té doby bylo vydáno více než 200 patentů pro místní aplikaci na zvířata. Aplikace se lišily od škrábanců po hluboké rány, od plísňových infekcí po virové a bakteriální. a kvasinky, od houby nehtů po keratózy slunce na pokožce hlavy. Ušní infekce a sinusové infekce. Od čištění ústní vody po špatné infekce akné. Nachlazení a bolest v krku a odstranění bradavic a hluboké rány.

Mnoho lidí, kteří byli ve FDA velmi znepokojeni, pili také ClO<sub>2</sub> pro interní aplikace, jako jsou onemocnění střev a žaludku, malárie a dokonce i autismus. Tyto aplikace jsou zcela pochybné a dokonce nebezpečné a jsou baleny a prodávány z Mexika. ClO<sub>2</sub> byl použit k čištění krve, přestože ClO<sub>2</sub> nemohl v krvi existovat a nebyl nikdy nalezen v krvi. Je to příliš silné oxidační činidlo. Krev je plná redukčních činidel, která by okamžitě neutralizovala ClO<sub>2</sub>: glutathion, kataláza, super oxididismutáza, vitamíny, minerály, abychom jmenovali alespoň některé. Jednou z dobře známých nevýhod topické aplikace ClO<sub>2</sub> je nutnost nejprve změřit dvě části, smíchat je a před aplikací obvykle počkat několik minut. Také v obvyklém průběhu aplikace ClO<sub>2</sub> musí být pH docela kyselé, obvykle pod 3, aby se uvolnilo potřebné množství ClO<sub>2</sub> z chloritanu sodného. Mnohokrát bylo pH příliš nízké pro aplikaci rány nebo nemoci. Konečně ClO<sub>2</sub> nelze snadno skladovat, protože se jedná o plyn a musí být uvolněn těsně před použitím. Protože uvolňování ClO<sub>2</sub> z chloritanu je nepřetržité, takže koncentrace je při aplikaci na nemoc pohyblivým cílem.

## STRUČNÝ POPIS VYNÁLEZU

[0001] Předkládaný vynález se týká způsobu léčení rakoviny, zejména rakovinného nádoru u pacienta nebo subjektu, který to potřebuje, zahrnující podávání přímé injekce do nádoru, ale alternativně do více míst v nádoru včetně jádra, účinného množství oxidu chloričitého, včetně komplexu oxidu chloričitého. K léčbě dochází často na základě jediné léčby rakovinovým nádorem, který se jednoduše rozpouští nebo rozptyluje v průběhu několika dnů bez dalšího léčení, nebo může nastat při více léčbách v průběhu několika dnů až několika týdnů nebo injekcemi prováděnými denně nebo méně často v závislosti na reakci pacienta. Nádor často zmizí po jedné léčbě, za několik dní až týdnů, ale občas je vyžadováno více než jedno ošetření během několika

dnů nebo několika týdnů nebo více. Výsledkem je obvykle úplná remise, a to i při obtížně léčitelných rakovinách a nedochází k metastázování nebo opětovnému výskytu rakoviny.

Oxid chloričitý pro použití v předkládaném vynálezu může být připraven ze dvou částí, tj. Ze soli chloritanu, jako je chloritan sodný nebo draselný, a kyseliny, s výhodou z kyseliny, jako je sůl bisulfátu, kyseliny fosforečné nebo silnější kyseliny, jako je jako kyseliny chlorovodíkové nebo  $H_2SO_4$ , mimo jiné, včetně organické kyseliny (např.  $C_2-C_{20}$  organická kyselina, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina salicylová atd., která může být v závislosti na provedení méně výhodná). Někdy může být přidáno disproporcionační činidlo a také výsledný roztok oxidu chloričitého může být případně stabilizován účinným množstvím močoviny, aby se zajistily stabilní roztoky oxidu chloričitého při skladování. V určitých provedeních se používá dvoudílná kompozice obsahující sůl chloritanu a případně disproporcionační činidlo v první části kompozice s kyselinou v druhé části kompozice.

V alternativním provedení k výše popsané dvoudílné kompozici lze jednodílný stabilní roztok oxidu chloričitého připravit skladováním nejprve kombinací soli chloritanu s močovinou nebo sloučeninou podobnou močovině, jako je thiomčovina nebo monomethylmočovina, a poté okyselením směsi za vzniku stabilizovaný oxid chloričitý (stabilizovaný močovinou). Celkové množství složek není kritické, protože jakékoli množství bude fungovat, ale s výhodou je močovina obsažena v množství (hmotnostním), které je přibližně stejné nebo větší než chloritan. Použití stejného poměru chloritanu a močoviny však poskytuje efektivní využití výchozích složek. V tomto provedení je roztok soli chloritu (např. Asi 2% až asi 15% hmotnostních vodného roztoku, častěji 4% až asi 10% roztok, ještě častěji asi 5-8% roztok, ještě častěji asi 6-7% roztok) se smísí s roztokem močoviny v asi 10-35% hmotnostních vodného roztoku, častěji asi 15-30% roztoku, ještě častěji asi 15% až asi 25%, nebo 20% po dobu dostatečnou pro důkladné promísení složek a do tohoto roztoku soli chloritanu a močoviny se přidá kyselina ke snížení pH roztoku na méně než 4,5, výhodně méně než 4,0, často přibližně 3,0 nebo méně nebo dokonce 2,5 nebo méně a roztoky se důkladně promísí, často několik hodin nebo

déle. Zůstane-li roztok ponechán v klidu po dostatečném časovém období, například přibližně za den, výsledný roztok oxidu chloričitého, který je výsledkem, je stabilní a připravený k použití při léčení rakovinových nádorů (stejně jako u mnoha dalších aplikací). Procentní procenta (%) se vztahují ke skutečnosti, že složka představuje to hmotnostní% celkového roztoku / konečné kompozice, která obsahuje tuto složku. Koncentrace oxidu chloričitého v roztoku se pohybuje od asi 5 dílů na milion do asi 1 000 dílů na milion, častěji asi 10 ppm až asi 750 ppm, asi 15 ppm až asi 500 ppm, asi 25 ppm až asi 200 ppm, asi 35 ppm až asi 150 ppm, asi 20 ppm až asi 100 ppm, asi 15 ppm až asi 150 ppm. Použitá koncentrace oxidu chloričitého bude záviset na povaze nádorového nádoru, jeho velikosti a umístění a na pacientovi / subjektu, který má být léčen. Koncentrace močoviny v kompozicích stabilních při skladování podle předkládaného vynálezu se bude výhodně pohybovat v rozmezí přibližně 1-50násobku koncentrace oxidu chloričitého v roztoku (tj. asi 5 ppm až asi 50 000 ppm), s výhodou asi 1-25krát (asi 5 ppm až asi 25 000 ppm), častěji asi 2 až 10 (asi 10 ppm až asi 10 000 ppm) krát koncentrace oxidu chloričitého v roztoku, aby pro vpravení stability do roztoku oxidu uhličitého. Kompozice stabilní při skladování také obsahují dostatečnou kyselinu pro snížení pH kompozice na méně než přibližně 4,5, méně než 4,0, 3,5, 3,0, 2,5 a 2,0.

Pro léčení rakoviny je kompozice podávána přímo do rakovinného nádoru, který má být léčen. Výhodně je prostředek převeden do injekční stříkačky nebo jiného injekčního zařízení (může být zapotřebí modifikace injekční stříkačky, aby se přizpůsobily gelové formulace) a injikoval se přímo do nádoru. Použité množství je účinné množství, které se může pohybovat v koncentraci, jak je uvedeno výše. I když je přijatelné injikovat kompozici přímo do jádra nádoru v jediné injekci, je často výhodné, když je kompozice injikována na několik míst v nádoru - kompozice je výhodně injikována do tolika oblastí nádoru, kolik je možné zejména na vnitřní stěně nádoru. Kompozice mohou být injikovány do nádoru denně, více než jednou denně nebo méně než denně, v závislosti na velikosti a povaze nádoru, odpověď pacienta / subjektu a účinek na terapii nádoru, který může být pečlivě sledován. Léčba je často ukončena během jednoho dne nebo několika dnů. Může se stát, že bude nutné několik měsíců v závislosti na

velikosti a povaze léčeného rakovinného nádoru.

## STRUČNÝ POPIS OBRÁZKŮ

OBR. 1-20 ukazují léčbu rakovinových nádorů za použití prostředků podle předkládaného vynálezu.

OBR. 1-6 ukazují vícenásobné injekce kompozice chlordioxidu stabilního při skladování do nádorů prsu, mozku a prostaty s použitím kompozice stabilní při skladování podle příkladu 1. Zejména bylo do nádorů injikováno 250 nebo 300 ul roztoku chlordioxidu z příkladu 1. OBR. 1-2 ukazují výsledky použití prostředku v nádoru prsu. OBR. 3-5 ukazují výsledky v mozkovém nádoru. OBR. 6 ukazuje výsledky v nádoru prostaty. V každém případě byl nádor odstraněn a bylo zahájeno hojení.

OBR. 7-9 svědčí o tom, že mozkové nádory (U87) u myší byly eliminovány za použití kompozic / metod podle předkládaného vynálezu (kompozice při pH 2,5) a rána se hojně zahojila, protože vykazuje téměř úplné uzavření (OBR. 9).

OBR. 10-18 ukazují výsledky léčby exogenních mozkových nádorů u athymických myší. OBR. 10 ukazuje exogenní mozkový nádor u atymické myši. OBR. 11 ukazuje, že jeden den po injekci kompozice podle předkládaného vynálezu již nádor nebyl přítomen. OBR. 12 ukazuje, že proces hojení začal, jak ukazuje granulační tkáň, s mírnou nekrózou na okrajích, 5 dní po počáteční injekci. OBR. 13 ukazuje další uzdravení o několik (3) dní později. OBR. 14 ukazuje, že léčení pokračovalo 5 dnů poté, co byla fotografie představena v OBR. 13. OBR. 15 ukazuje, že po šesti (6) dnech byla rána téměř úplně uzavřena. OBR. 16 ukazuje, že rána z eliminace mozkového nádoru byla zcela uzavřena za tři (3) týdny. OBR. 17 ukazuje, že myš je úplně zahojena a o dva měsíce později nedošlo k opětovnému růstu nádoru. OBR. 18 ukazuje úplné uzdravení nádoru mozku z jiného úhlu.

OBR. 19 a 20 ukazují průběh léčby a hojení za použití předkládaného vynálezu v průběhu 5 dnů. Na těchto obrázcích bylo do myšího nádoru (mozku) injikováno 300 ul kompozice z příkladu 1. Několik fotek v OBR. 19 a 20 překrytí. Tato čísla svědčí o tom, že po pouhých 5 dnech léčby je hojení

nádoru jasně vizualizováno.

OBR. 21 a 22 ukazují data získaná ze studií toxicity předkládaného vynálezu u laboratorních myší pro tuto kompozici (tabulka 1) ve srovnání s methylenovou modří (tabulka 2).

## PODROBNÝ POPIS VYNÁLEZU

Následující termíny jsou použity v popisu k popisu předkládaného vynálezu. Tam, kde výraz není v tomto dokumentu specificky definován, má být tomuto pojmu přiřazen stejný význam, jaký je chápán odborníky v oboru. Definice dané chorobným stavům nebo stavům, které mohou být léčeny pomocí jedné nebo více sloučenin podle předkládaného vynálezu, jsou ty, které jsou obecně známé v oboru.

Je třeba poznamenat, že jak je použito v této specifikaci a připojených nárocích, singulární formy „a“, „an“ a „the“ zahrnují množné odkazy, pokud nejsou výslovně a jednoznačně omezeny na jednoho referenta. Například například odkaz na „sloučeninu“ zahrnuje dvě nebo více různých sloučenin. Jak se zde používá, výraz „zahrnuje“ a jeho gramatické varianty jsou zamýšleny jako neomezující, takže recitace položek v seznamu neznamená vyloučení jiných podobných položek, které lze nahradit, nebo jiných položek, které lze přidat do uvedené položky.

Termín "sloučenina", jak se zde používá, pokud není uvedeno jinak, se týká jakékoli specifické chemické sloučeniny popsané v tomto dokumentu a zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli. V rámci svého použití v kontextu se termín sloučenina obecně týká jediné sloučeniny, jako je kyselina, chloritanová sůl, močovina nebo disproporcionační činidlo.

Termín „pacient“ nebo „subjekt“ se používá v popisu v kontextu k popisu zvířete, obecně savce a přednostně člověka, kterému je léčba, včetně profylaktického ošetření (profylaxe, aby se zabránilo opětovnému výskytu rakovinného nádoru), s poskytuje se kompozice podle předkládaného vynálezu. Pro léčení takových infekcí, stavů nebo chorobných stavů, které jsou specifické pro konkrétní zvíře, jako je lidský pacient nebo pacient určitého pohlaví, jako je pacient mužského pohlaví nebo pacientky, se termín pacient

vztahuje na toto konkrétní zvíře nebo dané pohlaví . Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou užitečné pro léčbu, inhibici nebo profylaxi („snížení pravděpodobnosti“) rakoviny, včetně metastazující a recidivující rakoviny.

Termín „komplex oxidu chloričitého“ nebo „prostředek komplexu oxidu chloričitého“ se týká prostředku, který obsahuje oxid chloričitý, močovinu a kyselinu s pH s výhodou nižším než 4,5. Tato kompozice poskytuje komplex, který se s výhodou připravuje důkladným smísením soli chloritanu ve vodném roztoku s močovinou (buď čistou nebo výhodně jako roztok), následuje okyselení roztoku na pH menší než asi 4,5, 4,0, 3,5, 3,0 , 2,5 nebo dokonce méně než 2,0, důkladným promícháním a ponecháním konečné směsi stát několik hodin, aby se získal čirý roztok komplexu oxidu chloričitého, jak je zde popsáno jinak. Množství každé ze složek není kritické, ačkoliv soli chloritanu a močoviny se používají výhodně v koncentracích asi 1: 1 až asi 10: 1, častěji asi 1: 2 až asi 1: 3. 5, jak je zde popsáno jinak. Tato kompozice je výhodnou kompozicí pro provádění předkládaného vynálezu léčení rakovinových nádorů podle předkládaného vynálezu.

Termín „účinný“ se zde používá, pokud není uvedeno jinak, pro popis množství sloučeniny nebo kompozice (nejčastěji stabilizovaná kompozice oxidu chloričitého nebo stabilizovaného komplexu oxidu chloričitého), které se v kontextu používá k dosažení nebo dosažení zamýšleného výsledku , zda se tento výsledek týká inhibice rakoviny, včetně metastatické rakoviny nebo léčení subjektu pro sekundární stavy, chorobné stavy nebo projevy rakoviny, jak je zde popsáno jinak. Tento termín zahrnuje všechna další účinná množství nebo účinné koncentrace (včetně termínu „terapeuticky účinné“), které jsou jinak popsány v předkládané přihlášce.

Pojmy „léčit“, „léčit“ a „léčit“ atd., Jak se zde používají, se vztahují na jakýkoli úkon poskytující prospěch pacientovi s rizikem rakoviny, včetně metastázování nebo recidivy rakoviny, včetně zlepšení stavu snížením nebo potlačením alespoň jednoho symptomu, inhibicí růstu rakoviny, redukcí rakovinných buněk nebo tkání, prevencí nebo zpožděním v progresi metastázování rakoviny, prevencí nebo zpožděním nástupu chorobných stavů nebo stavů, které se vyskytují sekundárně po rakovině nebo remise nebo



vyléčení rakoviny, mezi ostatními. Léčení, jak je zde používáno, zahrnuje jak profylaktické, tak terapeutické léčení. Je třeba poznamenat, že ve výhodných provedeních předkládaný vynález poskytuje velmi rychlou a v mnoha případech úplnou remisi rakoviny, která se neobnovuje. Termín „profylaktický“, pokud je použit, "Prostředky" znamenají snížení pravděpodobnosti výskytu nebo závažnosti výskytu v souvislosti s léčbou rakoviny, včetně metastázování rakoviny, jak je výše popsáno jinak. Profylaxe se často týká léčení pacientů s rakovinou při remisi (naivní, metastazující nebo recidivující rakovina je v remisi) a kompozice se používá ke snížení pravděpodobnosti recidivy nebo další recidivy rakoviny.

Termín „nádor“ se používá k popisu maligního nebo benigního růstu nebo nádoru. Rakovinové / maligní nádory jsou nádory, které jsou předmětem léčby podle předkládaného vynálezu.

Termín „neoplázie“ označuje nekontrolované a progresivní množení nádorových buněk za podmínek, které by nevyvolávaly nebo nezpůsobovaly zastavení množení normálních buněk. Výsledkem neoplázie je „novotvar“, který je zde definován jako jakýkoli nový a abnormální růst, zejména nový růst tkáně, ve kterém je růst buněk nekontrolovaný a progresivní. Neoplázie tedy zahrnuje „rakovinu“, která se zde týká proliferace nádorových buněk majících jedinečný znak ztráty normálních kontrol, což vede k neregulovanému růstu, nedostatečné diferenciaci, invazi lokálních tkání a / nebo metastázování. Rakovina může být „naivní“, metastatická nebo recidivující a zahrnuje rakovinu rezistentní na léčivo a mnohočetné rezistentní na léčivo, přičemž všechny mohou být léčeny pomocí sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Jak se zde používá, neoplazmy zahrnují, aniž by byl výčet omezující, morfologické nepravidelnosti v buňkách v tkáni subjektu nebo hostitele, jakož i patologickou proliferaci buněk v tkáni subjektu ve srovnání s normální proliferací ve stejném typu tkáně. Kromě toho nádory zahrnují benigní nádory a maligní nádory (např. Nádory tlustého střeva), které jsou buď invazivní, nebo neinvazivní. Maligní novotvary se odlišují od benigních novotvarů tím, že první vykazují vyšší stupeň anaplasie nebo ztráty diferenciaci a orientace buněk a mají vlastnosti invaze a metastázy. Příklady zhoubných novotvarů

nebo neoplazií, ze kterých může být cílová buňka podle předkládaného vynálezu odvozena, zahrnují, bez omezení, karcinomy (např. Spinocelulární karcinomy, adenokarcinomy, hepatocelulární karcinomy, a karcinomy ledvinových buněk), zejména karcinomy močového měchýře, střev, prsu, děložního čípku, tlustého střeva, jícnu, hlavy, ledvin, jater, plic, krku, vaječnicků, slinivky břišní, prostaty, štítné žlázy a žaludku; leukémie; benigní a maligní lymfomy, zejména Burkittův lymfom a Non-Hodgkinův lymfom; benigní a maligní melanomy; myeloproliferativní onemocnění; sarkomy, zejména Ewingův sarkom, hemangiosarkom, Kaposiho sarkom, liposarkom, myosarkomy, periferní neuroepiteliom a synoviální sarkom; nádory centrálního nervového systému (např. gliomy, astrocytomy, oligodendrogliomy, ependymomy, glioblastomy, neuroblastomy, ganglioneuromy, gangliogliomy, meduloblastomy, nádory pineal buněk, meningiomy, meningeální sarkomy, neurofibromy); nádory zárodečné linie (např. rakovina tlustého střeva, rakovina prsu, rakovina prostaty, rakovina děložního čípku, rakovina dělohy / endometria, rakovina plic, rakovina vaječnicků, rakovina varlat, rakovina štítné žlázy, astrocytom, rakovina jícnu, rakovina pankreatu, rakovina žaludku, rakovina jater, rakovina tlustého střeva a melanom); smíšené typy neoplazií, zejména karcinomarkom a Hodgkinova choroba; a nádory smíšeného původu, jako je Wilmsův nádor a teratokarcinomy, které mohou být léčeny jednou nebo více sloučeninami podle předkládaného vynálezu. Viz (Beers a Berkow (eds.), The Merck Manuál pro diagnostiku a terapii, 17. vyd. (Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999) 973-74, 976, 986, 988, 991. smíšené typy neoplazií, zejména karcinomarkom a Hodgkinova choroba; a nádory smíšeného původu, jako je Wilmsův nádor a teratokarcinomy, které mohou být léčeny jednou nebo více sloučeninami podle předkládaného vynálezu. Viz (Beers a Berkow (eds.), The Merck Manuál pro diagnostiku a terapii, 17. vyd. (Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999) 973-74, 976, 986, 988, 991. smíšené typy neoplazií, zejména karcinomarkom a Hodgkinova choroba; a nádory smíšeného původu, jako je Wilmsův nádor a teratokarcinomy, které mohou být léčeny jednou nebo více sloučeninami podle předkládaného vynálezu. Viz (Beers a Berkow (eds.), The Merck Manuál pro diagnostiku a terapii, 17. vyd. (Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories, 1999) 973-74, 976, 986, 988, 991.

Termín „sůl chloritanu“ nebo „chloritanová sůl“ se v popisu používá k popisu soli chloritanu, která je snadno rozpustná ve vodném systému a která se snadno disociuje na chloritanový anion a protiion (obecně kov). Dvě zvláště výhodné soli chloritů pro použití v předkládaném vynálezu zahrnují chloritan sodný a chloritan draselný.

Pojem „kompozice oxidu chloričitého“ se v popisu používá k popisu prostředku, který obsahuje účinné množství oxidu chloričitého, jakkoli bylo vyrobeno, a které lze v tomto dokumentu použít k léčbě rakovinových nádorů. Kompozice oxidu chloričitého mohou být připraveny smícháním roztoku chloritové soli s kyselým roztokem, volitelně v přítomnosti disproportionačního činidla. S výhodou jsou kompozice oxidu chloričitého podle předkládaného vynálezu zaměřeny na prostředky stabilní při skladování, které jsou připraveny, jak je popsáno jinak, za použití roztoku chloritové soli, roztoku močoviny a samostatně kyselého roztoku za vzniku komplexu oxidu chloričitého v roztoku. Kompozice oxidu chloričitého může být formulována jako kapalný roztok nebo jako gelovaný produkt za použití účinného množství gelu, zejména glycerinu.

Termín „kyselina“ se v popisu používá k popisu protických kyselin, tj. Kyselin, které uvolňují vodíkové ionty v roztoku. Kyseliny pro použití při přípravě kompozic oxidu chloričitého podle předkládaného vynálezu zahrnují silné anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, sírová, sulfamová, fosforečná a dusičná.

Pojem „disproportionační činidlo“ nebo „aldehydové činidlo“ se používá k popisu řady disproportionačních činidel, která zvyšují rychlost disproportionace kyseliny chlorilové, aby se významně zvýšila množství vytvářeného oxidu chloričitého a minimalizoval zbytkový chloritanový iont. Dispergační činidla podle předkládaného vynálezu jsou vybrána pro jejich schopnost podstatně zvýšit rychlost a účinnost (výtěžek), při kterém je oxid chloričitý tvořen z kyseliny chlorovité (dokonce při relativně vysokých hodnotách pH a nízkých koncentracích kyseliny - to je zohlednění v provedeních, která minimalizovat korozi), když se kyselina a sůl chloritu kombinují ve vodném roztoku, pro jejich schopnost tvořit jejich biologicky kompatibilní v podstatě netoxické vedlejší produkty organické kyseliny a pro

jejich schopnost minimalizovat zbytkový chloritanový ion. Tím pádem,

Disproporcionační činidla pro použití v předkládaném vynálezu výhodně zahrnují aldehydy bez hydroxylových skupin, nejvýhodněji v podstatě netoxické aldehydy bez hydroxylových skupin, jako je acetaldehyd, benzaldehyd, glutaraldehyd, skořicový aldehyd, propionaldehyd, paraldehyd, 2-furfural (otrubový olej) a 5-hydroxymethyl -2-furfural (5HMF), mimo jiné. Výhodná disproporcionační činidla pro použití v předkládaném vynálezu zahrnují aldehydy, které jsou samy v podstatě netoxické a které jsou přeměněny během procesu disproporcionace na v podstatě netoxické vedlejší produkty. Pro použití v předkládaném vynálezu jsou zvláště výhodné aldehydy bez hydroxylových skupin acetaldehyd, benzaldehyd, glutaraldehyd a propionaldehyd.

Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“ nebo „sůl“ je používán v popisu při popisu formy soli jedné nebo více zde uvedených kompozic, které jsou předkládány ke zvýšení rozpustnosti sloučeniny za účelem podpory rozpouštění a biologické dostupnosti sloučenin. Mezi farmaceuticky přijatelné soli patří soli odvozené od farmaceuticky přijatelných anorganických nebo organických bází a kyselin. Mezi vhodné soli patří soli odvozené od alkalických kovů, jako jsou draslík a sodík, kovy alkalických zemin, jako jsou vápenaté, hořečnaté a amonné soli, mezi mnoha dalšími kyselinami dobře známými ve farmaceutickém oboru. Výrazem "sůl" se rozumí jakákoli sůl odpovídající použití sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Výraz „ve spojení s“ znamená, že se používá alespoň jedno další protirakovinné činidlo ve spojení s kompozicí oxidu chloričitého, avšak nikoli současně s ní. Dodatečné protirakovinné činidlo se často podává pacientovi v různých časech, aby se předešlo komplikacím vzhledem k široké reaktivitě oxidu chloričitého. Ačkoli kompozice oxidu chloričitého podle předkládaného vynálezu mohou být pacientovi podávány současně s určitým dalším protirakovinovým činidlem současně, zahrnuje tento termín podání nebo v různých časech. V některých případech mohou být sloučeniny oxidu chloričitého podle předkládaného vynálezu podávány s jedním nebo více dalšími protirakovinovými činidly nebo jinými činidly, která se používají k léčbě nebo zmírnění symptomů rakoviny, zejména rakoviny prostaty, včetně

metastatické rakoviny prostaty. V určitých výhodných aspektech a v mnoha případech se kompozice oxidu chloričitého podávají v nepřítomnosti dalšího protirakovinového činidla.

Výraz „protirakovinné činidlo“ nebo „další protirakovinné činidlo“ se týká sloučeniny jiné než chimérické sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které lze použít v kombinaci se sloučeninou podle předkládaného vynálezu pro léčbu rakoviny. Příkladná protirakovinová činidla, která mohou být podávána v kombinaci s jednou nebo více chimérickými sloučeninami podle předkládaného vynálezu, zahrnují například antimetabolity, inhibitory topoisomerázy I a II, alkylační činidla a inhibitory mikrotubulů (např. Taxol). Příklady protirakovinových sloučenin pro použití v předkládaném vynálezu mohou zahrnovat everolimus, trabectedin, abraxan, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN- 107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurin, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, KRX-0402, lucanthon, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracil, vorinostat, etoposid, gemcitabin, doxoricin, doxorinin, doxorinin, doxorinin 5'-deoxy-5-fluorouridin, vinkristin, temozolomid, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, kapecitabin, kyselina L-glutamová, N- [4- [2- (2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-5- yl) ethyl] benzoyl] - disodná sůl, heptahydrát, kamptothecin, irinotekan značený PEG, tamoxifen, citrát toremifenu, anastrozol, exemestan, letrozol, DES (diethylstilbestrol), estradiol, estrogen, konjugovaný estrogen, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR -258,); 3- [5- (methylsulfonylpiperadinemethyl) -indolyl]-chinolon, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetátová sůl [D-Ser (But) 6,2 -acetát  $[C_{59} H_{84} N_{18} O_{14} - (C_2 H_4 O_2)_x]$ , kde  $x = 1$  až 2,4], goserelin acetát, leuprolid acetát, triptorelin pamoát, medroxyprogesteron acetát, hydroxyprogesteron kaproát, megestrol acetát, raloxifen, bicalutamid, flutamid, nilutamid, megestrol acetát, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, ABX-EGF protilátka, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostin, NVP-LAQ824, kyselina suberoyl-anhydrid hydroxamová, kyselina valproová, trichostatin A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutethimid, amsakrin, anagrelid,

L-asparagináza, vakcína Bacillus Calmette-Guerin (BCG), vakcína busulfan, karboplatina, karmustin, chlorambucil, cisplatina, kladribin, klodronát, cyproteron, cytarabin, dakarbazin, dactinomycin, daunorubicin, diethylstilbestrol, epirubicin, fludarabin, fludrokortison, fluoxymesteron,

Kromě protinádorových činidel lze při léčbě rakoviny podávat společně s chimérickými sloučeninami podle předkládaného vynálezu řadu dalších činidel. Patří sem aktivní látky, minerály, vitamíny a výživové doplňky, které prokázaly určitou účinnost při inhibici rakovinové tkáně nebo její růstu nebo jsou jinak užitečné při léčbě rakoviny. Například v kombinaci s přítomným může být použit jeden nebo více dietních selenu, vitamínu E, lykopenu, sójových potravin, kurkuminu (kurkuma), vitamínu D, zeleného čaje, omega-3 mastných kyselin a fytoestrogenů, včetně beta-sitosterolu. sloučeniny k léčbě rakoviny.

Termíny „radioterapie“ a „radiační terapie“ se používají zaměnitelně a popisují terapii rakoviny, zejména včetně rakoviny prostaty, která může být použita ve spojení s předkládanými kompozicemi. Radiační terapie používá vysoké dávky záření, jako jsou rentgenové paprsky, ke zničení rakovinných buněk. Záření poškozuje genetický materiál buněk, takže nemohou růst. I když záření poškozuje normální buňky i rakovinné buňky, normální buňky se mohou samy opravit a fungovat, zatímco rakovinné buňky to nemohou.

Radiační terapie může být použita v kombinaci s nyní nárokovánými kompozicemi. Radiační terapie je nejúčinnější při léčbě rakovin, které se nešíří (metastazují). Může se však také použít, pokud se rakovina rozšířila do okolní tkáně. Záření se někdy používá po operaci ke zničení zbývajících rakovinných buněk a ke zmírnění bolesti z metastazujícího karcinomu.

Záření se dodává jedním ze dvou způsobů: Terapie externím paprskem a brachyterapií. Radiační terapie externím paprskem používá velký stroj k zaměření paprsku záření na nádor. Po identifikaci oblasti rakoviny se na kůži subjektu umístí inkoustové tetování, které není větší než špička tužky, takže paprsek záření může být při každém ošetření zaměřen na stejné místo. To pomáhá zaměřit paprsek na rakovinu a chránit zdravou tkáň v okolí před zářením. Externí radiační ošetření se obvykle provádí 5 dní v týdnu po dobu 4

až 8 týdnů nebo více. Pokud se rakovina rozšířila, mohou být specifickým oblastem poskytnuty kratší doby léčby, aby se zmírnila bolest.

V zásadě existují tři typy externí radiační terapie: konformní radioterapie (3D-CRT), intenzivní modulační radiační terapie (IMRT) a protonová terapie. Konformní radioterapie používá trojrozměrný plánovací systém k zacílení silné dávky záření na rakovinu. To pomáhá chránit zdravou tkáň před zářením. Intenzivně modulovaná radiační terapie používá pečlivě upravené množství záření. To chrání zdravé tkáně více než konformní radioterapie. Protonová terapie používá jiný druh energie (protony) než rentgenové paprsky. Tento přístup umožňuje vyšší množství specificky zaměřeného záření, které nejvíce chrání zdravé tkáně v okolí. Někdy je protonová terapie kombinována s rentgenovou terapií.

Radiační terapie může kombinovat brachyterapii s nízkými dávkami vnějšího záření. V ostatních případech kombinuje léčba chirurgii s vnějším zářením. V předkládaném vynálezu mohou být sloučeniny, které jsou jinak nárokovány, použity jako senzibilizátory záření ke zvýšení nebo zesílení účinku záření inhibicí schopnosti rakovinné tkáně opravit poškození způsobené radiační terapií.

Formulace podle vynálezu se používají v parenterálních lékových formách pro injekce do léčeného karcinomu. Parenterální formulace mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné ředidlo, nosič, solubilizátor, emulgátor nebo konzervační látku a / nebo adjuvans, ale v mnoha případech kompozice neobsahují další složky. Přijatelné přípravky jsou výhodně netoxické pro příjemce při použitých dávkách a koncentracích.

Formulace mohou být formulovány jako gel pro trvalou aktivitu a setrvání v nádoru, který má být léčen, s použitím farmaceuticky přijatelného gelovacího činidla, zejména včetně glycerinu v hmotnosti pohybující se od přibližně 0,01% do přibližně 50% hmotnostních, často přibližně od 1% do přibližně 10% jak je zde uvedeno jinak.

Farmaceutické přípravky podle vynálezu se obecně dodávají parenterálně injekcí přímo do léčeného rakovinného nádoru. Pokud se uvažuje o

parenterálním podání, mohou být terapeutické formulace pro použití v tomto vynálezu ve formě pyrogenního, parenterálně přijatelného vodného roztoku.

Je zajímavé, že nádorové injekce podle předkládaného vynálezu odstraní nádory bez pomoci imunitního systému. Experimenty to dokázaly použitím předkládaného vynálezu u athymických myší, kde byly nádory zničeny během jednoho dne a znovu se neobjevily. U myší nebyla zaznamenána žádná toxicita, když byl předkládaný vynález injikován v obvyklých koncentracích. Kromě toho předkládaný způsob snižuje pravděpodobnost metastáz. a léčí metastázy bez injekce formulace do metastatického karcinomu.

Při podobné léčbě normálního imunokompetentního zvířete by se dalo očekávat, že odstranění nádoru bude fungovat stejně dobře nebo lépe. Velká hmota a disperze celého nádoru intenzivní oxidací jímky pravděpodobně stimuluje silnou imunitní odpověď a mimo jiné odstraní neoplastické zbytky po injekčním procesu. Tkáňová dezintegrace pomocí injekce kompozice podle předkládaného vynálezu se jeví podobná té, která je produkována sonikací, kde jsou částice a buňky jemně separovány nebo zničeny. Celý nádor a některé okolní tkáně jsou zcela absorbovány do rány a mnoho druhů antigenů spojených s rakovinou je vystaveno jak uvnitř, tak vně rakovinné buňky. Zpracované úlomky nakonec vstoupí do lymfy a krevního oběhu s dobrou šancí stát se vakcínou pro tento konkrétní novotvar. Zdokonalení způsobů podle předkládaného vynálezu může také redukovat nebo se vyhnout metastázám a recidivě.

Cytokin Interleukin 12 (IL-12) jako adjuvans pro rakovinu může být injikován do oblasti nádoru den po injekci Intume. Bylo prokázáno, že tento cytokin stimuluje vrozenou i adaptivní imunitu, a ačkoli se neočekává, že odstraní primární nádor vlastním působením, přispěje ke stávajícímu potlačení rakoviny, zejména angiogeneze. Známým nepříjemným vedlejším účinkům IL-12 je možné se vyhnout přímou injekcí do nádoru, než využitím IP, IV nebo SC

Předkládaný vynález může podporovat další terapie rakoviny a nyní může být zkrácena doba léčby nebo chemické přísady aplikované následující



terapií. Stanovené nádory mají mnoho mechanismů pro potlačení protinádorové odpovědi, včetně poruchy T buněk a narušení prezentace antigenu. Ale hlavní mechanismus rakoviny, který je v současné době široce studován, vytváří „imunitní kontrolní body“, které zastavují přirozenou imunitní cestu těla k nádoru. Mnoho nových inhibitorů těchto kritických kontrolních bodů jsou protilátky, které byly vyvinuty nebo jsou připravovány. Za posledních deset let se náklady na výzkum a praktická aplikace odstraňování imunitních „kontrol“ dostaly do miliard dolarů. FDA schválila tři inhibitory kontrolních bodů a další desítky jsou ve vývoji.

Některé protilátky proti inhibitorům dramaticky zlepšily celkové přežití pacientů s pokročilým melanomem a rakovinou plic. V blízké budoucnosti se tento nový přístup k onkologii očekává hodně. Vědecký vývoj však nebyl při léčbě velkého procenta těchto pacientů zvláště úspěšný. Jedna nedávná studie melanomu ve fázi 111 měla za následek pouze 32% celkovou míru odpovědi a v jiné nedávné studii mělo 20% pacientů přežití pouze 3 roky.

Aplikace breakpoint protilátek s sebou přináší řadu jedinečných nežádoucích vedlejších účinků, které se jeví jako nepříjemné nebo nebezpečné jako u standardní chemoterapie nebo radioterapie. Bohužel také často dochází k velkému zpoždění, než se po iniciaci zlomené protilátky pozorují regrese nebo jiné povzbudivé výsledky. Časové zpoždění může být 6 měsíců nebo více, během nichž přirozená imunoterapie nefunguje. Odstranění primárního nádoru nebo nádorů produkujících nebo „kooptujících kontrolu“ by značně zkrátilo zpoždění.

Roztok oxidu chloričitého a gel, zejména zahrnující komplex chlordioxidu stabilní podle vynálezu při skladování, se obecně považují za nezánetlivé. Tento lék je vynikající antiseptikum pro hojení ran a nemocí zvířat a používá se experimentálně na lidech. Injekční terapie u lidských nádorů může být jednodušší než chirurgická resekce.

## PŘÍKLADY

Jednou aplikací, o které se nikdy nezmínily ani nenaznačovaly, byla injekce ClO<sub>2</sub> do nádorů. Jakmile je v nádoru, sloučenina oxiduje polyaminy nalezené ve velkém počtu ve všech nádorech. Při oxidaci polyaminů se v nádoru tvoří

akrolein a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Oba jsou jedovaté pro tkáň a mohou zničit nádor, i když samotný ClO<sub>2</sub> není toxický. Použití ClO<sub>2</sub> standardním způsobem, smíchání a kyselina s chloritanem pro uvolňování plynu, může být použito v předkládaném vynálezu, ale není praktické v prostředí nemocničního operačního sálu. Za účelem využití ClO<sub>2</sub> pro univerzální použití a zejména v operačním sále, vynálezce vyvinul způsob stabilizace plynu ve stabilním jediném roztoku nebo gelu. Roztok zůstává stabilní v širokém rozmezí pH, například 2 až 10, a zůstane stabilní při stoupající teplotě asi na 100 ° F. Zatímco obvyklý plynný ClO<sub>2</sub> se odpařuje při teplotách výrazně pod 100 stupňů. Roztok zůstane stabilní se změnou pH a zůstane stabilní, když se připraví v různých koncentracích. Přidání vody do nového komplexního roztoku zředí koncentraci podle očekávání, na rozdíl od ředění ClO<sub>2</sub> vyrobeného z tvorby kyseliny / chloritu, která ovlivňuje výchozí složky. Nový stabilní roztok může být připraven v jakékoli koncentraci a po výrobě může být upraven na jakékoli pH.

Tento stabilní komplex, když je použit v rakovině nebo aplikován na nádory, se nazývá Intume. Přidáním močoviny a smícháním a snížením pH v určitém čase (po důkladném promíchání složek ve vodném roztoku) se vyrábí do stabilního komplexu. Pro experimenty s nádory, jakmile jsou stabilizovány v komplexu, může být upraveno pH a naplněna injekční stříkačkou a koncentrace obsahu se nebude měnit v čase. Roztok může být naředěn podle potřeby obsluhou v místě léčby. Intume ClO<sub>2</sub> lze snadno manipulovat na operačním sále nebo v laboratoři, protože roztok je netoxický, neodolný a dobrý antiseptikum, které nemusí být sterilizováno jako většina kapalin a nástrojů na operačním sále.

#### Příklad 1 Skladování Stabilní oxid chloričitý

Pro praktické účely se skladovací stabilní kompozice podle předkládaného vynálezu (Intume) obvykle vyrábí v dávkách 5 galonů. Z tohoto koncentrátu jsou různé menší vzorky zředěny pro konkrétní účely a aplikace. Například Frontier's Earigant se ředí 6krát a dezinfekce zvířat v klecích 20krát. Plísňový červ na kočkách je obtížná aplikace a léky jsou plné síly. Infekce v oku se zředí 20krát a pH se upraví na 7. pH pro rány je 4,5 a ředění pro diabetické vředy je 2krát. Bradavice a houba nehtu jsou plné síly. Při tomto druhu

zředění je pH a změna koncentrace méně namáhavé u koncentrovaného složení, než u různých aplikací, počínaje různými množstvími přísad, a poté mícháním.

5 galonová nádoba je ideálně vyrobena z 6% chloritanu (hmotnostně), s výhodou chloritanu sodného, ačkoliv chloritan draselný může být snadno použit (vodný roztok) a 20% močoviny (hmotnost) (vodný roztok), jako aktivní složky. Chlorit se nejprve přidá do vody a míchá se přibližně 15 minut až hodinu, často 0,5 hodiny, aby se chlorit úplně rozpustil v roztoku. Poté se přidá roztok močoviny a směs se míchá po dobu 1/2 hodiny (všimněte si, že močovina může být přidána jako pevná látka nebo koncentrovaná kapalina do chloritanu, aby se získaly stejné nebo podobné výsledky). Potom se přidá kyselina fosforečná, čímž se pH sníží na 2,5. Tato směs se potom míchá při nízké rychlosti po dobu 1 hodiny, poté při vysoké rychlosti po dobu 4 hodin. Tato metoda produkovala nejmenší množství kouře a nejvyšší koncentraci komplexu při pH 3. Asi za den a 1/2 se roztok zcela vyčeří a nedochází k zápachu z oxidu chloričitého. Nyní máme stabilní komplex oxidu chloričitého. Pokud je pH sníženo na 2,5 spíše než 3, je výsledná oxidační síla komplexu větší. Pokud je snížena na 4, je oxidační síla menší. Zdá se, že v komplexu se při nižším pH vytvoří více ClO<sub>2</sub>. Pokud není pH vůbec sníženo, komplex bude slabý a čas potřebný k vytvoření komplexu může být týden.

Doposud byl veškerý výzkum prováděn na athymických myších. Nádory byly odstraněny během jednoho dne a často se nevrátily, a to i bez fungování imunitního systému. Musí být proveden další výzkum s cílem nalézt optimální komplexní koncentrace nezbytné pro různé typy nádorů a ideální množství řešení pro různé velikosti nádorů

In vitro se zdá, že oxidace pachů, ničení bakterií a působení na infekce jsou podobné mezi komplexem oxidu chloričitého a standardní dvoudílnou metodou uvolňování ClO<sub>2</sub>. Oba jsou netoxické a nedráždivé a oba jsou vynikající pro hojení hlubokých ran a infekcí uší. Protože komplex již není plynem, je gel nebo roztok ClO<sub>2</sub> stabilnější.

Doposud byl komplex aplikován na nádory lidského mozku, nádory prsu a prostaty rostoucí u athymických myší. Tato zvířata nádory neodmítají. Úspěch

přišel poměrně rychle, asi za jeden rok experimentování jsem se zaměřil na přibližnou koncentraci komplexní oxidace potřebné k odstranění nádorů a objemu roztoku, aby se nádory zničily, ale nepoškodily okolní tkáň. Například v nádoru asi 1 a 0,5 palce ve všech třech rozměrech je dobrým výchozím bodem asi 250 mikrolitrů s koncentrací ekvivalentní asi 200 (100 až 1000, s výhodou 100 až 800) ppm C102. Vynálezce zjistil, že existují dva dobré způsoby injekce: umístěte jehlu stříkačky na jednu stranu nádoru úplně do malé vzdálenosti od středu v 5 bodech injekce a pomalu vytáhněte jehlu úplně ven, jak se injikuje malé množství přípravku. To by způsobilo 5 pruhů. Southern Research takto operoval myši a nádory se zhroutily za jeden den. Univerzita Stony Brook University umístila po vnitřní stěně nádoru malá množství přísady (perio), která nádor odstranila během jednoho dne. V tomto druhém případě se nádor nevrátil. Neutralizace tkáně kolem vnější strany nádoru s nižší koncentrací může způsobit rozdíl. Okolní tkáň je zjevně také zkažená a bylo zde dostatek proudu pro neutralizaci centra nádoru. V jiných provedeních je roztok injikován do nádoru, aby se dosáhlo vynikajících výsledků.

Následující den po aplikaci Stony Book je vidět vnitřní část těla. Den poté začalo léčení a za 5 týdnů znovu „vypadalo nové“.

Pro zahuštění roztoku, aby se zabránilo úniku roztoku Intume, je glycerin jednou z mála přísad pro tento účel, netoxický, neoxidovatelný a kompatibilní s většinou tkání. Množství se může pohybovat od méně než přibližně 0,011 do přibližně 50% hmotnostních roztoku, často přibližně 1% až přibližně 10% hmotnostních.

## Ošetření zvířat

Účelem následujícího experimentu bylo zhodnotit protinádorovou aktivitu intratumorálních injekcí specializovaných sloučenin oxidu chloričitého zvaných Intume. Dvanáct myším bylo implantováno lidské nádory prostaty a všech dvanáct nádorů bylo úplně nebo částečně odstraněno den po první injekci. Koncentrace Intume a počet injekcí se měnily, aby bylo možné sledovat tento protinádorový účinek. Nebyla zaznamenána žádná toxicita s výjimkou jedné myši, která zemřela po druhé injekci s nezřetěleným

intumem. Myši byly usmrceny, když se objevily vředy nebo když se nádory zvětšily, jak to vyžadují pravidla ošetření zvířat. Oxidované nádory, zničené Intume, byly potenciálně interně absorbovány. Žádný nádor u intratumorálních injekčních kontrolních myší nevykazoval účinek pozorovaný u Intume.

## 2. Materiály a metody

### 2.1. Péče o zvířata

Šest týdnů staré samce athymických myší NCr nu / nu byly zakoupeny od Charles River Laboratories (Frederick, Md.) a aklimatizovány v laboratořích po dobu 10 dnů před experimentováním (odhadované datum narození: 15. srpna 2014; datum příjezdu) : 30. září 2014). Zvířata byla chována v klecích mikroizolátorů, až pět v kleci, v 12hodinovém cyklu světlo / tma. Zvířata dostala filtrovanou Birminghamskou městskou vodu a sterilizovala dietu hlodavců Teklad Global 16% protein hlodavců (2016S, Harlan Laboratories, Inc.) ad libitum. Nebylo poskytnuto žádné spotřební obohacení. V každé kleci byly umístěny obohacené role papíru (Andersons Lab Bedding Products, Maumee, Ohio). Klece byly měněny dvakrát týdně. Zvířata byla denně pozorována a byly zaznamenány klinické příznaky. Všechny experimentální postupy byly schváleny Výborem pro ústavní péči o zvířata a jejich použití v Southern Research. Zvířecí laboratoře Southern Research jsou akreditovány AAALAC.

### 2.2. Model nádoru

Celkem 21 myší bylo implantováno fragmenty lidského nádoru prostaty PC-3 z pasáže in vivo. Každá myš byla implantována SC blízko pravého boku 30 až 40 mg fragmentu nádoru s použitím trokarové jehly o velikosti 13. Den nádorových fragmentů implantaci byl označen jako den 0. Jednotlivé nádory 12 zvířat zvýšil na 392-500 mg hmotnosti (392 až 500 mm<sup>3</sup> ve velikosti) 18. den po implantaci fragmentů tumoru, den zahájení léčby pro experiment FPI-1. Zvířata byla zařazena do skupin tak, aby střední hmotnost nádoru ve všech čtyřech skupinách v den 18 byla co nejbližší sobě (střední hmotnost nádoru byla 445 až 447 mg, průměrná hmotnost nádoru byla 430 až 447 mg). Ze zbývajících devíti myší bylo šest myší s nádory 512-1 089 mg

přiřazeno k experimentu FPI-1A v den 20 po implantaci fragmentů tumoru, což je den zahájení léčby.

### 2.3. Skladování léčiv

Lahvička s Intume byla přijata při teplotě okolí a byla skladována v zakryté velké strupovité tkáni počínaje 21. dnem; zvíře bylo usmrceno v den 32 v důsledku ulcerovaného nádoru s otevřenou ranou.

#### Pokus FPI-1A.

U obou injikovaných zvířat bylo tolerováno podávání dávky v dávce 0,5 mg / kg / injekci podle schématu Q2Dx1 (skupina 1, den 20). Jedno zvíře bylo usmrceno 7 dní po injekci s nádorem částečně odstraněným / absorbovaným), který měl vřed, který zůstal otevřenou ranou v důsledku ošetření Intume, které nedosáhlo hodnotícího bodu. U přežívajícího zvířete došlo k počátečnímu nárůstu tělesné hmotnosti, po kterém následovalo progresivní úbytek tělesné hmotnosti s průměrnou maximální ztrátou tělesné hmotnosti 28% (8,7 g, den 70), dokud zvíře nezemřelo v den 72. Nádor přežívajícího zvířete dosáhl zdvojnásobení hmoty nádoru za 25,3 dne, což bylo o 18,3 dne déle než jakýkoli kontrolní nádor. Nádor byl částečně odstraněn / absorbován v důsledku léčby Intume, nádorová oblast byla pokryta velkou strupou začínající čtyři dny po léčbě (den 24).

U obou injikovaných zvířat bylo tolerováno podávání dávky v dávce 0,5 mg / kg / injekci podle schématu Q2Dx2 (skupina 2, dny 20 a 22). Jedno zvíře bylo eutanizováno 7 dní po ošetření (nedosáhlo hodnotícího bodu) a druhé zvíře bylo eutanizováno 11 dní po prvním ošetření (den 31) s odstraněným / absorbovaným nádorem, který měl vředy, které zůstaly otevřenou ranou v důsledku léčby Intume. . Zvíře usmrcené v den 31 mělo střední maximální ztrátu tělesné hmotnosti 9% (2,2 g, den 31). Nádor zvířete utraceného v den 31 dosáhl jednoho zdvojnásobení hmoty nádoru za 8,1 dne, což bylo jen o 1,1 dne delší než jakýkoli kontrolní nádor z FPI-1. Oba nádory byly odstraněny / absorbovány v důsledku léčby Intume, nádorová oblast byla pokryta velkou strupou začínající čtyři dny po léčbě (den 24).

U obou injikovaných zvířat bylo tolerováno podávání dávky v dávce 0,5 mg /

kg / injekci podle schématu Q2Dx3 (skupina 3, dny 20, 22 a 24). Jedno zvíře bylo eutanizováno 11 dní po ošetření (den 31) s odstraněným / absorbovaným nádorem, který měl vřed, který zůstal otevřenou ranou v důsledku ošetření Intume, které nedosáhlo hodnotícího bodu. Druhé zvíře bylo usmrceno 14 dní po prvním ošetření (den 34) s prolapovaným penisem. Zvířata měla průměrnou maximální ztrátu tělesné hmotnosti 10% (2,8 g, 31. den před tím, než bylo zvíře ze studie odstraněno). Nádor zvířete utraceného v den 34 dosáhl jednoho zdvojnásobení hmoty nádoru za 12,1 dní, což bylo o 5,1 dne déle než jakýkoli kontrolní nádor z FPI-1.

## ZÁVĚRY

### Experiment FPI-1.

- Příjem byl dobře tolerován u S ze 6 zvířat s jednou smrtí pozorovanou 2 dny po injekci.
- Injekční injekce způsobila odstranění / absorpci všech 6 nádorů za jeden den.
- Žádné nádory u kontroly nevykazovaly stejnou odpověď. [SEP] Pokus FPI-1A.
- U všech šesti zvířat byla příjem dobře tolerována.
- Injekce zředěného Intume způsobila odstranění / absorpci všech 6 nádorů, což bylo méně výrazné než nezředěný Intume, což naznačuje odezvu na dávku.
- Nádory rostly u všech 6 zvířat po injekci Intume a dosáhly hodnotícího bodu od 8,1 dne do 25,3 dne (méně než jakýkoli kontrolní nádor). [SEP] Další příklad léčby rakoviny u athymických myší

Experimenty byly provedeny v divizi živočišných zdrojů Stony Brookové (DLAR). Roztok pro ošetření nádoru oxidu chloričitého (příklad 1) byl poskytnut společností Frontier Pharmaceutical Inc., Melville, NY. V těchto studiích jsme injektovali myši nesoucí nádor, abychom ukázali, že roztok oxidu chloričitého v příkladu snadno rozpustil nádory. Léčenými nádory byly mozek, prsa a prostata implantované do boků athymických myší pomocí přímých injekcí do nádoru. Zpočátku byly injekce provedeny do středu nádoru, což mělo za následek, že části nádoru stále zůstávaly, takže zůstaly

vyvýšeniny a převislá tkáň nádoru. U těchto myší bylo nutné injikovat zbývající nádorovou tkáň 3krát nebo více, aby se úplně odstranily nádory větší velikosti.

Bylo vyzkoušeno množství různých formulací a injekčních technik. Ukázalo se, že koncentrace účinné složky, stejně jako objem dávky, způsobily rozdíl ve výsledku léčby, stejně jako způsob, jakým byla injekce do nádoru provedena.

V poslední sérii experimentů byly nádory odstraněny a neobnovily se po jediné léčbě. To bylo provedeno injekcí nádoru na více místech kolem okrajů nádoru. Zdálo se, že to byl docela úspěch, protože myši neměly imunitní systém, který by pomohl odstranit nádor.

Vyšetřovatelé o takové reakci dosud neviděli ani neslyšeli. Tento experiment by měl být opakován s mnoha dalšími myšmi a také většími zvířaty, aby se stmelily současné zajímavé nálezy.

OBR. 19 a 20 ukazují úplné odstranění nádoru za 24 hodin s použitím 300 ul Intume™, kompozice z příkladu 1.

## Experimenty toxicity

Toxicita komplexu oxidu chloričitého na zdravé orgány u myší

Úvod:

Hlavní univerzita experimentuje s léčbou nádoru na laboratorních zvířatech dva roky. Toxicita je pozorována u injikovaných myší, pokud koncentrace a objemy předkládaného prostředku jsou vyšší než 2 nebo 3krát větší, než je potřeba pro účinné odstranění nádoru. Účelem této studie je zhodnotit toxicitu předkládaného přípravku, když se injikuje přímo do zdravých myších orgánů.

Postup:

Část 1 - Pět zdravých myší (SK1PYMT 4913 x SK1FVB) bylo anestetizováno isothiaminem, oholeno a chirurgicky otevřeno, aby se vystavil orgán, který má být injikován testovaným produktem. Vyhodnoceným testovaným produktem bylo ošetření nádoru Intume™ (šarže #: 3489) dodané společností Frontier Pharmaceutical, Inc. koncentrace. Myši zůstaly po injekci pod anestézií a byly



sledovány po dobu 30 minut, aby se pozorovaly hrubé známky toxicity.

Část 2 - Po dokončení části 1 byla do stejných myší, kterým byla injikována Intume v části 1, injikována methylenová modrá (MB). Účelem bylo zjistit, jak a kde se testovaný produkt šíří po celém těle. Myši byly usmrceny, aby bylo možné prozkoumat vnitřní dutinu. Orgány byly rozříznuty na polovinu pro kontrolu rozsahu nasycení.

Výsledky: Viz tabulky 1 a 2, OBR. 21 a 22.

## ZÁVĚR

### Část 1

Intume byl injikován do zdravých orgánů v koncentracích 25%, 50% a 100%. Myši byly hodnoceny po dobu 30 minut. U myší nebo jednotlivých orgánů nebyla pozorována žádná toxicita při žádné koncentraci.

### Část 2

Vstříkování barviva methylenové modři odhalilo, že různé orgány absorbují a distribuují barvivo odlišně od sebe. Celá ledvina byla nasycena a barvivo se dostalo do moči, ale nerozšířilo se po celém těle. Celá slezina byla nasycena barvivem, ale žádný z ostatních orgánů to neudělal. Barvivo se neroztáhlo kolem místa vpichu v játrech.

### Celková diskuse

INumedte nádorové injekce odstraní nádory úplně a bez pomoci imunitního systému. Experimenty to dokázaly injekcí roztoku Intume Cancer Solution do athymických myší; nádory jsou zničeny za jeden den a neopakují se. Mechanismus účinku využívá silnou oxidaci oxidem chloričitým - vodním netoxickým antiseptikem, po mnoho let používaným jako ošetření na zvířecích ranách a anekdotálně na lidech. Pokud by injekce zvířat obsahujících intaktní imunitní systém, dalo se očekávat, že odstranění nádoru podobnou injekcí by fungovalo stejně dobře nebo lépe. Dispergování velké nádorové hmoty intenzivní oxidací povede k mnoha cizím sloučeninám, které pravděpodobně stimulují imunitní odpověď. (Ton N Schumacher, „Neoantigeny v imunoterapii

rakoviny," SCIENCE, 3. dubna 2015).

Tkáňová dezintegrace pomocí INTume se jeví jako podobná akci produkované sonikací, kde jsou částice a buňky jemně separovány nebo zničeny kavitací. Celý nádor a část okolní tkáně jsou absorbovány do rány spolu s buněčnou stěnou. T buňky a B buňky přicházejí do úzké souvislosti s antigeny ve směsi. Tento proces pak může stimulovat imunogenní buněčnou smrt, která by trénovala imunitní buňky ke změně buňkám nebo neoantigenům. (Lucillia Bezu, „Kombinatorické strategie pro indukci imunogenní buněčné smrti“, Front. Immunol, 24. dubna 2015). Imunitní buňky s touto pamětí mohou cirkulovat tělem a ničit nádory na jiných místech. Případně nádorové zbytky nakonec vstupují do lymfy a krevního oběhu, včetně antigenů, dendritických buněk a T buněk,

Jak je známo, nádor zavádí imunosupresivní mechanismy, nepochybně je obtížné vytvořit funkční vakcínu a další protirakovinové aktivity. (Adeegbe, Dennis, „Přírodní a vyvolaný T regulační rakovina,“ Hranice v buňkách v imunologii, 2013). Potlačující regulační uspořádání se skládá z Treg a myeloidních buněk, které se často vyskytují ve vysokém počtu v mikroprostředí nádoru, a pokud zůstanou na místě, inhibují okamžitou imunitní terapii, ale také ovlivňují růst nových nádorů v budoucnosti. („Jaký je vztah mezi nádory a imunitní tolerancí,“ Quora, <https://www.quora.com/31-11-2014>). Zkažená tkáň mikroprostředí by mohla být pravděpodobně inaktivována dalším vstříkáním nižší koncentrace Intume do okolní oblasti.

Cytokin Interleukin 12 (IL-12), adjuvans pro rakovinu, když se přímo vstříkne do oblasti nádoru, se vyhýbá závažným vedlejším účinkům obvykle vyvolávaným cytokiny. Vrozená i adaptivní imunita je teoreticky stimulována, ačkoli se neočekává, že odstraní primární nádor, přidá IL-12 ke stávající supresi rakoviny (Colombo MP, „Množství interleukinu 12, které je k dispozici v místě nádoru, je rozhodující pro regresi nádoru,“ Cancer Res., 2531-2534, 1996). Zdá se, že injekce vyvolávají silnější protinádorové odpovědi, pokud jsou umístěny do místa, kde se nachází nádor, spíše než IP, IV nebo SC (Interleukin 12: „stále slibný kandidát na imunoterapii nádorem?“ Witold Lasek, Cancer Immunol Immunother, únor 2014). Očekává se, že cytokin Interleukinu 12 překoná imunosupresivní mechanismy působící v reaktivním

mikroprostředí (Fransen MF, Arens R, "Místní cíle pro imunoterapii rakoviny," Int J rakovina, 2013; 132: 1971-76).

Intence odstranění nádoru může podporovat stávající terapie rakoviny. Čas léčby a protinádorové sloučeniny běžně používané ve standardní terapii lze nyní zkrátit, pokud se nevyloučí. Zavedené nádory mají mnoho mechanismů pro potlačení protinádorové odpovědi, jako je porucha T buněk a narušení prezentace antigenu. Hlavní mechanismus rakoviny, v současné době široce studovaný, stanoví „imunitní kontrolní body“, které zastavují obvyklou imunitní cestu těla k nádoru. Pravděpodobně bez primárního nádoru nebo místa nádoru vysílajícího imunitu, kontrolní body přirozeně zmizí pro tento novotvar, jistě pomoc při prevenci metastáz.

Mnoho nových inhibitorů (nebo blokování) kritických kontrolních bodů jsou protilátky komerčně vyvinuté nebo připravované. Za posledních deset let se náklady na výzkum a praktická aplikace odstraňování imunitních „kontrol“ dostaly do miliard dolarů. FDA schválila čtyři inhibitory a další desítky jsou ve vývoji. Globální trh s onkologickými drogami se nyní blíží 100 miliardám dolarů ročně (podle IMS Health, společnosti pro lékařské údaje). Náklady na léčbu inhibitorem protilátek mohou být 150 000 USD ročně.

Některé protilátky proti inhibitorům dramaticky zlepšily celkové přežití pacientů s pokročilým melanomem a rakovinou plic. V blízké budoucnosti tohoto blokádního přístupu k onkologii se očekává hodně. Vědecký vývoj však nebyl u velkého procenta těchto pacientů zvláště úspěšný. Jedna nedávná studie s melanomem fáze III měla za následek pouze 32% celkovou míru odezvy a v jiné nedávné studii mělo 20% pacientů přežití 3 roky.

Aplikace breakpoint protilátek s sebou přináší řadu jedinečných nežádoucích vedlejších účinků, které se jeví jako nepříjemné a nebezpečné jako u standardní chemoterapie nebo radiační terapie. Například inhibitory Checkpoint mohou zpomalit životně důležité orgány - hypofýzu, nadledvinky a štítnou žlázu. Bohužel také často dochází k velkému zpoždění, než se po iniciaci protilátky objeví regrese nebo jiné povzbudivé výsledky. Časové zpoždění může být 6 měsíců nebo více, během nichž přirozená imunoterapie nefunguje. Dalo by se předpokládat, že toto časové zpoždění by bylo

zkráceno s primárním nádorem pryč.

INUMUJE roztok nebo gely oxidu chloričitého použité v minulosti, lze na rozdíl od cytotoxicity běžnějších oxidantů, peroxidu vodíku, bělidla považovat za netoxické a nezánetlivé. ozon nebo kyselina peroctová. Úspěšné injekce nádoru budou pravděpodobně vyžadovat pouze jednu relaci a budou ukončeny s relativně malým počtem vedlejších účinků. Když je třeba se vyhnout chirurgickému zákroku nebo léčbě taxolem, může být možnost injekce nádorů cenná i bez příslibu imunologického zásahu.

## Nároky (23)

Skrýt závislé

Nárokovaný vynález je:

1. Způsob léčení rakovinného nádoru u pacienta nebo subjektu v nouzi, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku obsahujícího roztok oxidu chloričitého stabilizovaného močovinou, thiomčovinou nebo monomethylmočovinou, přičemž uvedený prostředek se podává přímo do léčeného nádoru.
2. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého obsahuje močovinu nebo thiomčovinu.
3. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého obsahuje močovinu.
4. Metoda podle nárok 3 kde uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého je připraven kombinací roztoku chloritanu a močoviny v roztoku, důkladným promícháním za vzniku směsného roztoku chloritanu / močoviny a přidáním kyseliny do roztoku chloritanu močoviny, důkladným promícháním za poskytnutí konečného roztoku chloritanu / močoviny / kyseliny a umožnění vyčištěného finálního roztoku za poskytnutí stabilizovaného roztoku oxidu chloričitého.
5. Metoda podle nárok 1 kde uvedená kompozice oxidu chloričitého je vodný roztok oxidu chloričitého.
6. Metoda podle nárok 1 kde uvedená kompozice oxidu chloričitého je

gelovaný roztok oxidu chloričitého.

7. Metoda podle nárok 6 přičemž uvedený gelovaný roztok obsahuje glycerin v účinném množství jako gelující činidlo.

8. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého jednorázově přímo do uvedeného rakovinného nádoru.

9. Metoda podle nárok 8 kde uvedený způsob zahrnuje injektování uvedené kompozice přímo do jádra rakovinného nádoru.

10. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého na více místech v rakovinném nádoru.

11. Metoda podle nárok 1 kde uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého v celém uvedeném rakovinném nádoru.

12. Metoda podle nárok 1 kde uvedený rakovinový nádor je rakovina vybraná ze skupiny sestávající z karcinomu, lymfomu, melanomu a sarkomu.

13. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je spinocelulární karcinom, adenokarcinom, hepatocelulární karcinom nebo karcinom ledvinových buněk.

14. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je rakovina močového měchýře, střev, prsu, děložního čreva, tlustého střeva, jícnu, hlavy, ledvin, jater, plic, krku, vaječnicků, slinivky břišní, prostaty nebo žaludku, Burkittův lymfom, non-Hodgkinův lymfom, melanom, Ewingův sarkom, hemangiosarkom, Kaposiho sarkom, liposarkom, myosarcomas, periferní neuroepithelioma, synoviální sarkom, gliom, astrocytom, oligodendrogliom, ependymom, glioblastoma, neuroblastom, ganglioneuroma, ganglioglioma, meduloblastom, nádoru šišinka buňka, meningiom, meningeální sarkomy, neurofibrom, schwannom.

15. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je rakovina tlustého střeva, rakovina prsu, rakovina prostaty, rakovina děložního čípku, rakovina dělohy / endometria, rakovina plic, rakovina vaječnicků, rakovina varlat, rakovina štítné žlázy, rakovina jícnu, rakovina pankreatu, rakovina žaludku, rakovina jater, rakovina tlustého střeva, melanom , Hodgkinova choroba, Wilmsův tumor a teratokarcinom.

16. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedená léčba je kombinována s radiační terapií.

17. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedená kompozice je podávána společně

s alespoň jedním dalším protirakovinovým činidlem.

18. Metoda podle nárok 17 kde uvedeným dalším protirakovinovým činidlem je antimetabolit, inhibitor topoisomerázy I a II, alkylační činidlo, inhibitor mikrotubulů nebo jejich směs.

19. Metoda podle nárok 17 kde uvedeným dalším protirakovinovým činidlem je everolimus, trabectedin, abraxan, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurin, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, inhibitor FLT-3, inhibitor VEGFR, inhibitor EGFR TK, aurora kináza inhibitor, modulátor PIK-1, inhibitor Bcl-2, inhibitor HDAC, inhibitor c-MET, inhibitor PARP, inhibitor Cdk, inhibitor EGFR TK, inhibitor IGFR-TK, protilátka proti HGF, Inhibitory PI3 kinázy, inhibitor AKT, inhibitor JAK / STAT, inhibitor kontrolního bodu 1 nebo 2, inhibitor fokální adhezní kinázy, inhibitor kinázy Map kinase (mek), protilátka proti VEGF, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicin, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batubulin, ofatumumab (Arzerra), zanolimumab, edotecarin, tetrandrin, rubitecan, tesmilifen, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, c gimatecan, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR<sub>1</sub>KRX-0402, lucanthon, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracil, vorinostat, etoposid, gemcitabin, doxoricin, doxorinin, doxorinin, doxorinin 5'-deoxy-5-fluorouridin, vinkristin, temozolomid, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, kapecitabin, kyselina L-glutamová, N- [4- [2- (2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-5- yl) ethyl] benzoyl] - disodná sůl, heptahydrát, kamptothecin, irinotekan značený PEG, tamoxifen, citrát toremifenu, anastrozol, exemestan, letrozol, DES (diethylstilbestrol), estradiol, estrogen, konjugovaný estrogen, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR -258,); 3- [5- (methylsulfonylpiperadinemethyl) -indolylyl]-chinolon, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetátová sůl [D-Ser (But) 6,2 -acetát [C<sub>59</sub> H<sub>84</sub> N<sub>18</sub> O<sub>4</sub> - (C<sub>2</sub> H<sub>4</sub> O<sub>2</sub>)<sub>x</sub> kde x = 1 až 2,4], goserelin acetát, leuprolid acetát, triptorelin pamoát, medroxyprogesteron acetát, hydroxyprogesteron kaproát, megestrol acetát, raloxifen, bicalutamid, flutamid, nilutamid, megestrol acetát, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, ABX-EGF protilátka, erbitux, EKB-569, PKI-166,

GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostin, NVP-LAQ824, kyselina suberoyl-anhydrid hydroxamová, kyselina valproová, trichostatin A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutethimid, arnsakrin, anagrelid, L-asparagináza, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), vakcína busulfan, karboplatina, karmustin, chlorambucil, cisplatina, kladribin, klodronát, cyproteron, cytarabin, dakarbazin, dactinomycin, daunorubicin, diethylstilbestrol, epirubicin, fludarabin, fludrokortison, fluoxymesteron,

20. Způsob léčení rakovinného nádoru u pacienta nebo subjektu v nouzi, vyznačující se tím, že se do nádoru podává účinné množství kompozice oxidu chloričitého obsahující oxid chloričitý v množství pohybujícím se od asi 5 dílů na milion do asi 1 000 dílů na milion, močovina. v množství v rozmezí od přibližně 5 dílů do milionu do přibližně 50 000 dílů na milion a kyseliny účinné pro snížení pH kompozice na méně než 4,5.

21. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována přímo do jádra nádoru.

22. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována do více míst nádoru.

23. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována do uvedeného nádoru.

## REFERENCE

- <sup>i</sup> Walker H, et al. Lokální použití gelu chloritanu sodného a kyseliny mléčné u pseudomonas spálí sepsu rány. US Army Institute of Surgical Research, Fort Sam Houston Tex. 1981
- <sup>ii</sup> Kenyon A, et al. Řízená oprava rány u morčat pomocí antimikrobiálních látek, které mění fibroplazii. Am J Vet Res, sv. 47, č. 1. ledna 1986
- <sup>iii</sup> Kenyon K, et al. Porovnání antipseudomonadové aktivity gelu obsahujícího oxid chloričitý / kyselina chlorilová s komerčně dostupnými antiseptiky. Am J Vet Res, sv. 47, č. 5, květen 1986.
- <sup>iv</sup> Lubbers, J, et al. Účinky chronického orálního podávání oxidu chloričitého, chlorečnanu, chloritanu a chloraminů normálním zdravým dobrovolníkům; Řízená studie. The Pharmacologist, sv. 22, č. 3, 1980.

- <sup>v</sup> Mohammad A, et al. Klinická a mikrobiologická účinnost oxidu chloričitého při léčbě chronické atrofické kandidózy: otevřená studie. *International Dental Journal* (2004) 54, 154-158.
- <sup>vi</sup> Chapnick A. Zpráva od veterinárního lékaře, který provedl více než 100 zvířecích operací. Veterinární zdravotničtí spolupracovníci. 3025 Dundee Rd, Zimní útočiště, Fl. 33884.
- <sup>vii</sup> MB Research Labs. Vaginální toxicita u králíků. Projekt #MB 99-7837.22 Spinnerston, Pa., 4. ledna 2000
- <sup>viii</sup> Ministerstvo zdravotnictví a lidských služeb USA. Toxikologický profil pro oxid chloričitý a chlorit. Zář 2004. 141 stran
- <sup>ix</sup> Soda K. Mechanismy, kterými polyaminy urychlují šíření nádoru. *Žurnál experimentálního a klinického výzkumu rakoviny* 2011, 30:95
- <sup>x</sup> Luk GD, Casero RA Jr. Polyaminy v normálních a rakovinných buňkách. *Adv Enzyme Regul.* 1987; 26: 91-105
- <sup>xi</sup> Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyaminy a rakovina: staré molekuly, nové porozumění. *Nature Reviews, Cancer* Vol 4, říjen 2004, 781-792
- <sup>xii</sup> Bachrach U. Polyaminy a karcinogenita. *Vědecký časopis Lékařské fakulty v Niš* 2012; 29 (4): 165-174
- <sup>xiii</sup> Hesselink TL, et al. Věda za léčbou. O mechanismech toxicity oxidů chloru vůči maláriickým parazitům - přehled. *Genesis II, Kostarika*. 6. září 2007. [Http://genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/](http://genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/)
- <sup>xiv</sup> DeGruyter W. Genová terapie - indukovaná polyaminy. *ACTA Facultatis Medicae Naissensis*, 2012, sv. 29, č. 4. str. 172
- <sup>xv</sup> Alarcon R A. Protirakovinový systém vytvořený akroleinovým a hydroxylovým radikálem vytvářeným enzymatickou oxidací sperminu a dalšími biochemickými reakcemi. *Med Hypotheses*. 2012 říjen; 79 (4): 522-30.
- <sup>xvi</sup> Frei B, Lawson S. Vitamin C a rakovina znovu. *Sborník Národní akademie věd*. Sv. 105, č. 32. 5. srpna 2008.
- <sup>xvii</sup> Contreras E Sr. Výzkum metabolické integrační terapie Contreras. Kapitola 5: oxidace rakoviny na smrt. Oasis of Hope Hospital Integrative Regulatory Therapy Research. [http://www.oasisofhope.com/irt\\_ch5\\_oxidizing\\_cancer.php](http://www.oasisofhope.com/irt_ch5_oxidizing_cancer.php)
- <sup>xviii</sup> Halliwell B, et al. Peroxid vodíku v lidském těle. *GAIA Organics*. FEBS



- Letters, 486 (1), 2000 Federace evropských biochemických společností.
- <sup>xix</sup> Douglas DM, et al. Mechanismus účinku potenciální sloučeniny pro hojení ran, Alcide. Prezentováno na druhém mezinárodním sympoziu o biologických a chemických aspektech tkáňových oprav. 13. května 1987.
  - <sup>xx</sup> Ruttimann J. Makrofágy a oxid dusnatý: Smrtelná kombinace. Žurnál experimentální medicíny. JEM Home, Archiv 2007, 24. prosince, Ruttimann 204 (13): 3057
  - <sup>xxi</sup> Liou GY, Storz P. Reaktivní druhy kyslíku u rakoviny. Zdarma Radic Res. 2010 květen; 44 (5): 479-96
  - <sup>xxii</sup> Gibellini L., a kol. Interference s ROS metabolismem v rakovinných buňkách: potenciální role kvercetinu. Cancer 2010, 2 (2) 1288-1311
  - <sup>xxiii</sup> DiStefano JF, et al. Úloha serinových proteáz vázaných na membránu nádorových buněk v cílové cytolýze vyvolané nádorem. Cancer Research 42, 207-218, leden 1982.
  - <sup>xxiv</sup> Dánsko-čínské centrum pro proteázu a rakovinu. Národní vědecká nadace Číny. Dánská národní výzkumná nadace. Proteasy a rakovina. [www.proteaseandcancer.org](http://www.proteaseandcancer.org)
  - <sup>xxv</sup> Brinckerhoff CE, et al. Intersticiální kolagenázy jako markery progresu nádoru. Clin Cancer Res. Dec. 2000 6; 4823
  - <sup>xxvi</sup> Weiss SJ, et al. oxidační autoaktivace latentní kolagenázy lidskými neutrofily. Věda. 15. února 1985; 227 (4688): 747-9
  - <sup>xxvii</sup> Hanchen Li, et al. Mikroprostředí nádoru: Úloha nádorové strómy v rakovině. Journal of Cellular Biochemistry. Sv. 101, vydání 4, strany 805-815, 1. července 2007
  - <sup>xxviii</sup> Bremnes RM, et al. Úloha nádorové strómy v progresi a prognóze rakoviny: důraz na fibroblasty spojené s karcinomem a nemalobuněčný karcinom plic. J Thorac Oncol. 2011 leden; 6 (1): 209-17
  - <sup>xxix</sup> Khamis ZI, et al. Aktivní role nádoru Stroma v metastázování rakoviny prsu. Int J of Cancer Cancer, sv 2012 (2012), ID článku 574025, 10 stran. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/574025>
  - <sup>xxx</sup> Waldner MJ, et al. Interleukin-6 - klíčový regulátor vývoje kolorektálního karcinomu. Int J Biol Sci 2012; 8 (9): 1248-1253
  - <sup>xxxi</sup> Balendiran G K, et al. The role of glutathione in cancer. Cell Biochemistry and Function. Vol 22, issue 6, pages 343-352, November/December

2004.

- <sup>xxxii</sup> Estrela J M, et al. Glutathione in cancer biology and therapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2006, Vol. 43, No. 2 Pages 143-181.
- <sup>xxxiii</sup> Grob H S, Dean. Research report. Adelphi University. Nov. 26 1980.
- <sup>xxxiv</sup> Lanham J W, Section Chief, Life Sciences. Research report. McDonnell Douglas Astronautics Company, St. Louis Division. Jan. 5, 1981
- <sup>xxxv</sup> Cagan K. Research report. Naples Laboratories Microbiologists, Long Beach Calif. Dec. 1 1979
- <sup>xxxvi</sup> Barber T L, Research Veterinary Medical Officer. Research report. US Dept of Agriculture, Science and Education Administration. Agricultural Research Western Region. Arthropod-borne Animal Diseases Research, Denver, Colo. Oct. 3, 1980.
- <sup>xxxvii</sup> Scatina J, et al. Pharmacokinetics of Alcide, a Germicidal compound in rat. *Journal of Applied Toxicology* Vol 3, No. 3 1983. Pg 150-
- <sup>xxxviii</sup> Lubbers J R, et al. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 46, pp. 57-62, 1982
- <sup>xxxix</sup> Abdel-Rahman, et al. Metabolism and Pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environmental health Perspectives*. Vol 46, pp. 19-23, 1982
- <sup>xl</sup> Carlton BD, et al. Reprodukční účinky u potkanů Long Evans vystavených oxidu chloričitému. *Environ Res* 1991. December; 56 (2): 170-7
- <sup>xli</sup> Ohnishi K, et al. Prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající perkutánní injekci kyseliny octové a perkutánní injekci ethanolu u malého hepatocelulárního karcinomu. *Hepatology* sv. 27, č. 1 1998, str. 67-72
- <sup>xlii</sup> Curley SA, et al. Nechirurgické terapie pro lokalizovaný hepatocelulární karcinom: radiofrekvenční ablace, perkutánní injekce ethanolu, termální ablace a kryoablace, Wolters Kluwer Health
- <sup>xliii</sup> Fartoux L, et al. Léčba malého hepatocelulárního karcinomu perkutánní injekcí kyselinou octovou. Jeden zážitek z francouzského centra. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. Vo. 29, č. 12, prosinec 2005
- <sup>xliv</sup> American Cancer Society. Sporné metody léčby rakoviny: peroxid vodíku

- a další terapie hyperoxygenací. CA Cancer J Clin. 1993; 43: 47-56
- <sup>xlv</sup> Schultz S, et al. Léčba ozonem / kyslíkem-pneumoperitoneem vede k úplné remisi králičích skvamocelulárních karcinomů. Int J Cancer 2008; 122(910): 2360-7
  - <sup>xlvi</sup> Danila M, et al. Perkutánní injekční terapie ethanolem při léčbě hepatokarcinomu - výsledky byly získány ze série 88 případů. Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Univ. of Medicine and Pharmacy Timisoara, Rumunsko. J Gastrointest Liver Dis. Zář 2009 sv. 18, č. 3, 317-322
  - <sup>xlvii</sup> Shi-Ming Lin, perkutánní lokální ablace u malého jaterního karcinomu, jaterní výzkumná jednotka, Chang Memorial Hospital, Taipei, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan
  - <sup>xlviii</sup> Piccolo S. Twist of Fate. Vědecký Američan. Říjen 2014, stránky 75–81
  - <sup>xlix</sup> Vaupel P. Role hypoxií indukovaných faktorů v progresi nádoru. Onkolog. Listopad 2004 sv. 9 Dodatek 5 10-17
  - <sup>l</sup> Mahoney DJ, et al. Virová terapie rakoviny. Scientific American, listopad 2014. Strany 54-59.

## Nároky (23)

Skrýt závislé

Nárokovaný vynález je:

1. Způsob léčení rakovinného nádoru u pacienta nebo subjektu v nouzi, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství prostředku obsahujícího roztok oxidu chloričitého stabilizovaného močovinou, thiomočovinou nebo monomethylmočovinou, přičemž uvedený prostředek se podává přímo do léčeného nádoru.
2. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého obsahuje močovinu nebo thiomočovinu.
3. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého obsahuje močovinu.
4. Metoda podle nárok 3 kde uvedený stabilizovaný roztok oxidu chloričitého je připraven kombinací roztoku chloritanu a močoviny v roztoku, důkladným promícháním za vzniku směsného roztoku chloritanu / močoviny a přidáním kyseliny do roztoku chloritanu močoviny, důkladným promícháním za

poskytnutí konečného roztoku chloritanu / močoviny / kyseliny a umožnění vyčištěného finálního roztoku za poskytnutí stabilizovaného roztoku oxidu chloričitého.

5. Metoda podle nárok 1 kde uvedená kompozice oxidu chloričitého je vodný roztok oxidu chloričitého.

6. Metoda podle nárok 1 kde uvedená kompozice oxidu chloričitého je gelovaný roztok oxidu chloričitého.

7. Metoda podle nárok 6 přičemž uvedený gelovaný roztok obsahuje glycerin v účinném množství jako gelující činidlo.

8. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého jednorázově přímo do uvedeného rakovinného nádoru.

9. Metoda podle nárok 8 kde uvedený způsob zahrnuje injektování uvedené kompozice přímo do jádra rakovinného nádoru.

10. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého na více místech v rakovinném nádoru.

11. Metoda podle nárok 1 kde uvedený způsob zahrnuje podávání uvedené kompozice oxidu chloričitého v celém uvedeném rakovinném nádoru.

12. Metoda podle nárok 1 kde uvedený rakovinový nádor je rakovina vybraná ze skupiny sestávající z karcinomu, lymfomu, melanomu a sarkomu.

13. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je spinocelulární karcinom, adenokarcinom, hepatocelulární karcinom nebo karcinom ledvinových buněk.

14. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je rakovina močového měchýře, střev, prsu, děložního čreva, tlustého střeva, jícnu, hlavy, ledvin, jater, plic, krku, vaječnicků, slinivky břišní, prostaty nebo žaludku, Burkittův lymfom, non-Hodgkinův lymfom, melanom, Ewingův sarkom, hemangiosarkom, Kaposiho sarkom, liposarkom, myosarcomas, periferní neuroepithelioma, synoviální sarkom, gliom, astrocytom, oligodendrogliom, ependymom, glioblastoma, neuroblastom, ganglioneuroma, ganglioglioma, meduloblastom, nádoru šišinka buňka, meningiom, meningeální sarkomy, neurofibrom, schwannom.

15. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedeným rakovinným nádorem je rakovina tlustého střeva, rakovina prsu, rakovina prostaty, rakovina děložního čípku, rakovina dělohy / endometria, rakovina plic, rakovina vaječnicků,

rakovina varlat, rakovina štítné žlázy, rakovina jícnu, rakovina pankreatu, rakovina žaludku, rakovina jater, rakovina tlustého střeva, melanom , Hodgkinova choroba, Wilmsův tumor a teratokarcinom.

16. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedená léčba je kombinována s radiační terapií.

17. Metoda podle nárok 1 přičemž uvedená kompozice je podávána společně s alespoň jedním dalším protirakovinovým činidlem.

18. Metoda podle nárok 17 kde uvedeným dalším protirakovinovým činidlem je antimetabolit, inhibitor topoisomerázy I a II, alkylační činidlo, inhibitor mikrotubulů nebo jejich směs.

19. Metoda podle nárok 17 kde uvedeným dalším protirakovinovým činidlem je everolimus, trabectedin, abraxan, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258 , GSK461364, AZD 1152, enzastaurin, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, inhibitor FLT-3, inhibitor VEGFR, inhibitor EGFR TK, aurora kináza inhibitor, modulátor PIK-1, inhibitor Bcl-2, inhibitor HDAC, inhibitor c-MET, inhibitor PARP, inhibitor Cdk, inhibitor EGFR TK, inhibitor IGFR-TK, protilátka proti HGF, Inhibitory PI3 kinázy, inhibitor AKT, inhibitor JAK / STAT, inhibitor kontrolního bodu 1 nebo 2, inhibitor fokální adhezní kinázy, inhibitor kinázy Map kinase (mek), protilátka proti VEGF, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicin, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batubulin, ofatumumab (Arzerra), zanolimumab, edotecarin, tetrandrin, rubitecan, tescmilifen, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gossypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, c gimatecan, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR, KRX-0402, lucanthon, LY 317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsin, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracil, vorinostat, etoposid, gemcitabin, doxoricin, doxorinin, doxorinin, doxorinin 5'-deoxy-5-fluorouridin, vinkristin, temozolomid, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, kapecitabin, kyselina L-glutamová, N- [4- [2- (2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidin-5- yl) ethyl] benzoyl] - disodná sůl, heptahydrát, kamptothecin, irinotekan značený PEG, tamoxifen, citrát toremifenu, anastrozol, exemestan, letrozol, DES (diethylstilbestrol), estradiol, estrogen, konjugovaný estrogen, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR -258,); 3- [5- (methylsulfonylpiperadinemethyl)

-indolylj-chinolon, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetátová sůl [D-Ser (But) 6,2 -acetát [C<sub>59</sub> H<sub>84</sub> N<sub>18</sub> O<sub>i4</sub> - (C<sub>2</sub> H<sub>4</sub> O<sub>2</sub>)<sub>x</sub> kde x = 1 až 2,4], goserelin acetát, leuprolid acetát, triptorelin pamoát, medroxyprogesteron acetát, hydroxyprogesteron kaproát, megestrol acetát, raloxifen, bicalutamid, flutamid, nilutamid, megestrol acetát, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, ABX-EGF protilátka, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostin, NVP-LAQ824, kyselina suberoyl-anhydrid hydroxamová, kyselina valproová, trichostatin A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutethimid, arnsakrin, anagrelid, L-asparagináza, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), vakcína busulfan, karboplatina, karmustin, chlorambucil, cisplatina, kladribin, klodronát, cyproteron, cytarabin, dakarbazin, dactinomycin, daunorubicin, diethylstilbestrol, epirubicin, fludarabin, fludrokortison, fluoxymesteron,

20. Způsob léčení rakovinného nádoru u pacienta nebo subjektu v nouzi, vyznačující se tím, že se do nádoru podává účinné množství kompozice oxidu chloričitého obsahující oxid chloričitý v množství pohybujícím se od asi 5 dílů na milion do asi 1 000 dílů na milion, močovina. v množství v rozmezí od přibližně 5 dílů do milionu do přibližně 50 000 dílů na milion a kyseliny účinné pro snížení pH kompozice na méně než 4,5.

21. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována přímo do jádra nádoru.

22. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována do více míst nádoru.

23. Metoda podle nárok 20 přičemž uvedená kompozice je injikována do uvedeného nádoru.

### Citované patenty (3)

Číslo	publikace Datum	priority Datum	zveřejnění	Zadavatel
<a href="#">US20020098246A1</a> *	2001-01-22	2002-07-25	Howes Randolph M.	Složení, metody, přístroje
<a href="#">US20110262525A1</a> *	2006-12-13	2011-10-27	Schering Corporati	Metody léčby

			on	
Citace rodiny s rodinou				
<a href="#">AU2012325370A1</a> *	2011-06-10	2014-01-30	Ramscor, Inc.	Pohodně injektovatelné s prodlouženým uvolňováním

\* Citováno zkoušejícím, † Citováno třetí stranou

### Citovaná nepatentová literatura (76)

Titul
9 Slabé stránky, na které se zaměřit při boji proti rakovině, a jak je využít ve svůj prospěch. <a href="http://www.drstallone.com/cancer_article4.htm">www.drstallone.com/cancer_article4.htm</a> .
9 Slabé stránky, na které je třeba se zaměřit při boji proti rakovině, a jak je využít ve svůj prospěch. <a href="http://www.drstallone.com/cancer_article4.htm">www.drstallone.com/cancer_article4.htm</a> .
Abdel-Rahman, et al. Metabolismus a farmakokinetika alternativních dezinfekčních prostředků.
Agus DB, a kol. Oxidace stromálních buněk: mechanismus, kterým nádory získávají vitamín C.
Léčba AIDS antivirovou sloučeninou CIDERM. ARCO Research, Inc. 1996.
Alarcon RA. Protirakovinový systém vytvořený akroleinem a hydroxylovým radikálem vytvořeným z kyseliny askorbové v reakcích. <i>Med Hypotheses</i> , 2012; 79 (4): 522-530 A.
Alliger H, a kol. Léčivé a dezinfekční vlastnosti systému DioxiCare. Srovnávací hodnocení šesti dezinfekčních prostředků.
American Cancer Society. Sporné metody léčby rakoviny: peroxid vodíku a další terapie hydrogenu peroxidu.
Atiyah TS. Hodnota lokální aplikace roztoku peroxidu vodíku v místě rány po mastektomii pro prevenci infekce. <i>Int J Surg</i> , 2010; 8 (3): 3-13.
Bachrach U. Polyaminy a karcinogeneze. <i>Vědecký časopis Lékařské fakulty v Nis</i> , 2012; 29 (1): 1-10.
Balendiran GK, et al. Role glutathionu u rakoviny. <i>Cell Biochemistry and Function</i> , 2004; 22 (1): 1-10.
Holič TL. Výzkumný veterinární lékař. Zpráva o výzkumu. Ministerstvo zemědělství, vědy a lesnictví. Denver, CO, 3. října 1980.
Baruchel S, Ginette Viau. In vitro selektivní modulace buněčného glutathionu pomocí izolátů buněk a karcinomu mléčné žlázy potkana. <i>Anticancer Research</i> , 1996; 16: 1095-1100.
Bremnes RM, et al. Úloha nádorové strómy v progresi a prognóze rakoviny: důraz na fibrocyty. <i>Int J Cancer</i> , 2011; 6 (1): 209-217.
Brinckerhoff CE, et al. Intersticiální kolagenázy jako markery progresu nádoru. <i>Clinical Cancer Research</i> , 2004; 10 (1): 1-10.
Cagan K. Research Report. Neapol Laboratories Microbiologists, Long Beach California. 1. října 1980.
Carlton BD, a kol. Reprodukční účinky u potkanů Long Evans vystavených oxidu chloričitému. <i>Toxicology</i> , 1980; 15 (1): 1-10.
Cerven DR. Vaginální toxicita u králíků. Project #MB 99-7837.22 Spinnerston, PA. 4. ledna 1999.
Klinický zkušební stav multikine pro vyšetřovací terapii (leukocytový interleukin, injekce). 9. října 1980.

<a href="http://www.cel-sci.com/multikine_uses_effibility_and_clinical_trial_status.html">http://www.cel-sci.com/multikine_uses_effibility_and_clinical_trial_status.html</a> .
Informace o léčích kolagenázy. Seznam léků Medicare, červenec 2014 <a href="http://medicaredrug">http://medicaredrug</a>
Colombo MP. Množství interleukinu 12 dostupného v místě nádoru je rozhodující pro regres
Contreras E Sr. Contreras výzkum metabolické integrativní terapie. Kapitola 5: oxidace rako Research. <a href="http://www.oasisofhope.com/irt_ch5_oxidizing_cancer.php">www.oasis ofhope_com / irt_ch5_oxidizing_cancer.php</a> .
Cook JA, et al. Měření buněčného glutathionu a thiolu z lidského plicního nádoru a normáln
Curley SA, et al. Nechirurgické terapie pro lokalizovaný hepatocelulární karcinom: radiofrek kryoablace. Wolters Kluwer Health, červenec 2014.
Danila M., et al. Perkutánní injekční terapie ethanolem při léčbě výsledků hepatokarcinomu Univ of Medicine and Pharmacy Timisoara, Rumunsko. J Gastroinstin Liver Dis, 2009; 18 (3)
Danila M., et al. Perkutánní injekční terapie ethanolem při léčbě hepatokarcinomu - výsledk hepatologie, Univ of Medicine and Pharmacy Timisoara, Rumunsko. J Gastroinstin Liver Di
Dánsko-čínské centrum pro proteázu a rakovinu. Národní vědecká nadace Číny. Dánská na rakovina. <a href="http://www.proteaseandcancer.org">www.proteaseandcancer.org</a> 26. dubna 2014.
Degruyter W. Genová terapie indukovaná polyaminy. ACTA Facultatis Medicae Naissensis.
Degruyter W. Genová terapie - indukovaná polyaminy. ACTA Facultatis Medicae Naissensi
Distefano JF, a kol. Úloha serinových proteáz vázaných na membránu nádorových buněk v
Douglas DM, et al. Vliv alcidu, nové antimikrobiální sloučeniny, na leukocytovou chemotaxi 1987.
Douglas DM, et al. Mechanismus účinku potenciální sloučeniny pro hojení ran, Alcide. Prez chemických aspektech tkáňové opravy. 13. května 1987.
EPA. Toxikologický přehled oxidu chloričitého a chloritu. 2000.
Estrela JM, a kol. Glutathion v biologii rakoviny a terapii. Critical Reviews in Clinical Laborat
Fartoux L., et al. Léčba malého hepatocelulárního karcinomu perkutánní injekcí kyselinou o et Biologique, 2005; 29 (12).
Fransen MF, Arens R. Místní cíle pro imunoterapii rakoviny. Int J Cancer, 2013; 132: 1971-
Frei B, Lawson S. Vitamin C a rakovina znovu. Sborník Národní akademie věd, 2008; 105 (
Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyaminy a rakovina: staré molekuly, nové porozumění. Natu
Gibellini L, et al. Interference s ROS metabolismem v rakovinných buňkách: potenciální role
Halliwell B, et al. Peroxid vodíku v lidském těle. GAIA Organics. FEBS Letters, 2000; 486 (1
Hesselink TL, et al. Věda za léčbou. O mechanismech toxicity oxidů chloru proti parazitům <a href="http://genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/">genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/</a> .
Hesselink TL, et al. Věda za léčbou. O mechanismech toxicity oxidů chloru vůči maláriickým <a href="http://genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/">genesis2costarica.org/science-of-chlorine-dioxide/</a> .
Kenyon A, a kol. Řízená oprava rány u morčat pomocí antimikrobiálních látek, které mění fi
Kenyon K, et al. Porovnání antipseudomonadové aktivity gelu obsahujícího oxid chloričitý /



1986; 47 (5).
Khamis ZI, et al. Aktivní role nádoru Stroma v metastázování rakoviny prsu. Int J rakoviny p
Lanham JW, vedoucí sekce, vědy o životě. Zpráva o výzkumu. Louis McDonnell Douglas A
Li H, a kol. Nádorové mikroprostředí. Role nádorové strómy v rakovině. Journal of Cellular I
Lin SM, Lin DY. Perkutánní lokální ablace u malého hepatocelulárního karcinomu. Chang G
Liotta LA, a kol. Role kolagenáz při invazi nádorových buněk. Cancer Metastasis Rev, 1982
Liou GY, Storz P. Reaktivní druhy kyslíku u rakoviny. Free Radic Res, 2010; 44 (5): 479-49
Lubbers J, et al. Účinky chronického orálního podávání oxidu chloričitého, chlorečnanu, chl
studie. The Pharmacologist, 1980; 22 (3): 171.
Lubbers JR, et al. Kontrolované klinické hodnocení oxidu chloričitého, chloritanu a chlorečn
Luk GD, Casero RA Jr. Polyaminy a rakovinné buňky. Adv Enzyme Regul, 1987; 26: 91-100.
Mahoney DJ, et al. Virová terapie rakoviny. Scientific American, 2014; 311: 54-59.
Mahvi DM, et al. Intratumorální injekce DNA plazmidu IL-12 - výsledky klinické fáze I / IB. C
Mahvi DM, et al. Intratumorální injekce plazmidové DNA IL-12 - výsledky chlinické studie fá
Mohammad A, a kol. Klinická a mikrobiologická účinnost oxidu chloričitého při léčbě chroni
2004; 54: 154-158.
Ohnishi K, et al. Prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající perkutánní in
hepatocelulárního karcinomu. Hepatology, 1998; 27 (1): 67-72.
Ortega AL, et al. Glutathion v rakovinné buněčné smrti. Cancer, 2011; 3: 1285-1310.
Kyslíková terapie. Www.cancer.org červenec 2014.
Pegg AE. Metabolismus polyaminu a jeho význam v růstu neoplastických buněk jako cíl pro
Metabolismus polyaminů v regulovaných normálních a abnormálních buněčných funkcích. I
Redding WR, Booth LC. Účinky chlorhexidin-glukonátu a chlordioxidu-chlordioxidu na koňš
306-310.
Ruttimann J. Makrofágy a oxid dusnatý: Smrtelná kombinace. Žurnál experimentální medic
Sarin PS, et al. Inaktivace lidského T-buněčného lymfotropického retroviru (HTLV-II) pomoc
Scatina J, a kol. Farmakokinetika alcidu, germicidní sloučeniny na potkanech. Journal of Ap
Schultz S, a kol. Léčba ozonem / kyslíkem-pneumoperitoneem má za následek kompletní r
2360-2367.
Simmons PA, et al. Účinky experimentálního dezinfekčního čocky na kultury epitelu králičí r
Soda K. Mechanismy, kterými polyaminy urychlují šíření nádoru. Journal of Experimental a
Americké ministerstvo zdravotnictví a lidských služeb. Toxikologický profil pro oxid chloričity
Vaupel P. Role hypoxií indukovaných faktorů v progresi nádoru. The Oncologist, 2004; 9 (5
Waldner MJ, et al. Interleukin-6-A klíčový regulátor vývoje kolorektálního karcinomu. Int J B

Waldner MJ, et al. Interleukin-6 - klíčový regulátor vývoje kolorektálního karcinomu. Int J Bi  
Walker H, et al. Lokální použití gelu chloritanu sodného a kyseliny mléčné u pseudomonas  
Houston TX. 1981.  
Weiss SJ, a kol. Oxidační autoaktivace latentní kolagenázy lidskými neutrofily. Science, 199  
Witold Lasek, Interleukin 12: „stále slibný kandidát na nádorovou imunoterapii“. Cancer Imn

\* Citováno zkoušejícím, † Citováno třetí stranou

## Podobné dokumenty

	Datum	vydání
<a href="#">Lapolla a kol.</a>	2011	Přehled protokolů fototerapie pro léčbu lupénky
<a href="#">Harris a kol.</a>	2012	Fotodynamická terapie založená na kyselině 5-aminolevulinové a látky
<a href="#">Madrid a kol.</a>	2010	Osteoradionekróza: aktualizace
<a href="#">Buentzel a kol.</a>	2006	Intravenózní amifostin během chemoradioterapie u rakoviny hlavy placebem kontrolovaná studie fáze III
<a href="#">Del Fabbro a kol.</a>	2015	Autologní koncentrát destiček pro osteonekrózu související s bisfosfonáty. Systematický přehled literatury
<a href="#">EP2785349B1</a>	2019-10-16	Kombinovaná léčba rakoviny
<a href="#">Sanghera a kol.</a>	2008	Chemoradioterapie pro rakovinu konečníku: aktualizovaná analýza patologickou odpověď
<a href="#">Bygott et al.</a>	2009	Praziquantel: zanedbaná droga? Neúčinné zacházení? Nebo tera hydatických chorob?
<a href="#">JP2848556B2</a>	1999-01-20	Kombinovaný lék proti
<a href="#">AU2001242581 B2</a>	2005-03-03	Kombinované terapie s poškozením cév
<a href="#">EP1778215B1</a>	2009-12-09	Zesilovač protinádorových účinků
<a href="#">Salama a kol.</a>	2006	Dlouhodobý výsledek souběžné chemoterapie a reiradiace pro re spinocelulární karcinom hlavy a krku

<a href="#">Simões a kol.</a>	2009	Laserová fototerapie jako lokální profylaxe proti orální mukositidě způsobené rakovinou hlavy a krku: Porovnání laserů s nízkým a v
<a href="#">Sutherland a kol.</a>	2001	Profylaxe orální mukozitidy u ozářených pacientů s rakovinou hlavy a krku: Schémata intervencí a metaanalýzy randomizovaných kontrolovan
<a href="#">AU774568B2</a>	2004-07-01	Použití extraktu serenoa repens pro výrobu léčiva k léčbě rakoviny
<a href="#">Taylor a kol.</a>	2009	Praktičnost fotodynamické terapie u akné vulgaris
<a href="#">Withrow a kol.</a>	2010	Křížová diskuse od domácích mazlíčků k lidem: translační léčba o
<a href="#">Withrow a kol.</a>	1993	Intraarteriální cisplatina s ozařováním nebo bez ozařování končet
<a href="#">Recinos a kol.</a>	2010	Kombinace intrakraniálního temozolomidu s intrakraniálním karmu srovnání se samotnou léčbou na modelu gliomu hlodavce
<a href="#">Alterio a kol.</a>	2007	Orální mukozitida vyvolaná rakovinou
<a href="#">Siemann a kol.</a>	2015	Modulace vaskulatury tumoru a oxygenace pro zlepšení terapie
<a href="#">Sanovic a kol.</a>	2011	Nízká dávka hypericinu-PDT indukuje úplnou regresi nádoru u BA karcinom tlustého střeva CT26
<a href="#">MX2007009960 A</a>	2008-03-11	Kombinace a způsoby podávání terapeutických látek a kombinova
<a href="#">Nagpal</a>	2012	Role polymerních oplatek BCNU (Gliadel) při léčbě maligního gli
<a href="#">JP2003292459A</a>	2003-10-15	Kompozice léčiva s nosičem léčiva

## Priorita a související aplikace

### Aplikace pro děti (1)

	Datum priority	aplikace	Datum	podání
<a href="#">US16 / 124,391</a>	2016-04-01	2018-09-07	Pokračování	Způsob a kompozici

### Prioritní aplikace (3)

	Datum priority	aplikace	Datum
US201662317330P	2016-04-01	2016-04-01	<i>Prozatímní aplikace</i>
US201662337073P	2016-05-16	2016-05-16	<i>Prozatímní aplikace</i>
<a href="#">US15 / 475,704</a>	2016-04-01	2017-03-31	Metoda a kompozice pro léčbu nádorů

### Žádosti o uplatnění priority (2)

	Datum podání	příhlášky
<a href="#">US15 / 475,704</a>	2017-03-31	Způsob a kompozice pro léčbu rakoviny
<a href="#">US16 / 124,391</a>	2018-09-07	Způsob a kompozice pro léčbu rakoviny

### Právní události

Datum	Kód	Název	Popis
2018-10-03	STCF	Informace o stavu: udělení patentu	<b>Text ve volném textu</b>

### Koncepty

strojně vytěžený

[Stažení](#) Filtrační tabulka

Název	Obrázek
Neoplazma	
směsi	
rakovina	
Oxid chloričitý	

Oxid chloričitý	
oxid chloričitý	
oxid chloričitý	
oxid chloričitý	
řešení	
chloritanová močovina	
inhibiční účinky	
inhibitor	
chloritan	
kyselina	
karbamid	
chloritan	
chloritová skupina	
močovina	
Protilátky	
Protilátky	
radioterapie	
antineoplastická činidla	
Interleukin-12	

vodný roztok	
melanom	
Intaxel	
Interleukin-12	
Interleukin-12	
Maligní melanom	
Paclitaxel	
Prostaty	
Hepatocelulární karcinom	
hepatocelulární karcinom	
ADRIAMYCIN	
Doxorubicin	
Irinotecan	
Játra	
irinotecan	
taxol	
Prsa	
Rakovina prsu	
Rakovina prostaty	

rakovina jater	
(2S, 3S) -2 - [(2S, 4R, 5R, 6R) -4 - [(2S, 4R, 5R, 6R) -4 - [(2S, 4S, 5R, 6R) -4,5-dihydroxy -4,6-dimethyloxan-2-yl] oxy-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl] oxy-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl] oxy-3 - [(1S, 3S, 4R ) -3,4-dihydroxy-l-methoxy-2-oxopentyl] -6 - [(2S, 4R, 5S, 6R) -4 - [(2S, 4R, 5S, 6R) -4,5-dih	
2- (4-hydroxyfenyl) -3-methyl-l - [[4- (2-piperidin-l-ylethoxy) fenyl] methyl] indol-5-ol	
Altretamin	
Bevacizumab	
Chloditan	
Chlormethine	
Cilengitide	
Dvojtečka	
Cytosar	
DAUNOMYCIN	
Daunorubicin	
Dexrazoxan	
Diethylstilbestrol	
Droloxifen	
Droloxifen	
EPO	

Erbitux	
Erlotinib	
Erlotinib	
Erythropoetin	
Erythropoetin	
Estrogeny	
Everolimus	
Flutamid	
Gemcitabin	
Imatinib	
Ledviny	
L01XE03 - Erlotinib	
Leuprorelin	
Zhoubný nádor plic	
Mechlorethamin	
Megestrol acetát	
Methylprednisolon	
Mitotane	
Nilotinib	



Nilutamid	
Pegfilgrastim	
Pentostatin	
Pentostatin	
Plicamycin	
Kyselina retinová	
Sunitinib	
Topotekan	
Vatalanib	
[(8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R) -17-acetyl-6,10,13-trimethyl-3-oxo-2,8,9,11,12,14,15,16-oktahydro-1H -cyklopenta [a] fenanthren-17-yl] acetát	
altretamin	
bevacizumab	
diethylstilbestrol	
erythropoetin	
everolimus	
flutamid	
gemcitabin	
glycerol	

rakovina plic	
methylprednisolon	
nilutamid	
pegfilgrastim	
topotecan	
vinorelbin	
vinorelbin	
Astrocytom	
Melphalan	
Spinocelulární karcinom	
Thiomočovina	
karcinom	
leuprolid	
melfalan	
(+) - Tetrandrine	
(+) - Tetrandrine	
(1R, 3S, 5Z) -5- {2 - [(1R, 3aS, 4E, 7aR) -1 - [(2R) -6-hydroxy-6-methylheptan-2-yl] -7a-methyl-oktahydro- 1 H-inden-4-yliden] ethyliden} -4-methylidenecyklohexan-1,3-diol	
(2S)-N-[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2R)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[(2S)-2-[(2-amino-2-oxoethyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-yl]-5-(diaminomethylideneamino)-1-oxopentan-2-yl]amino]-4-methyl-1-oxopentan-2-yl]amino]-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxopropan-2-yl]amino	

]-3-(	
(2S)-N-[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[[[(2R)-1-[[[(2S)-1-[[[(2S)-5-(diaminomethylideneamino)-1-[(2S)-2-(ethylcarbamoyl)pyrrolidin-1-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-4-methyl-1-oxopentan-2-yl]amino]-3-[(2-methylpropan-2-yl)oxy]-1-oxopropan-2-yl]amino]-3-(4-hy	
(3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-30-ethyl-33-[(E,1R,2R)-1-hydroxy-2-methylhex-4-enyl]-1,4,7,10,12,15,19,25,28-nonamethyl-6,9,18,24-tetrakis(2-methylpropyl)-3,21-di(propan-2-yl)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecacyclotritriacontane-2,5,8,11,14,17	
(4R,7S,10S,13R,16S,19R)-10-(4-aminobutyl)-19-[[[(2R)-2-amino-3-phenylpropanoyl]amino]-16-benzyl-N-[(2R,3R)-1,3-dihydroxybutan-2-yl]-7-[(1R)-1-hydroxyethyl]-13-(1H-indol-3-ylmethyl)-6,9,12,15,18-pentaoxo-1,2-dithia-5,8,11,14,17-pentacycloicosane-4-carboxa	
(5S,5aR,8aR,9R)-5-[[[(2R,4aR,6R,7R,8R,8aS)-7,8-dihydroxy-2-thiophen-2-yl-4,4a,6,7,8,8a-hexahydropyrano[3,2-d][1,3]dioxin-6-yl]oxy]-9-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5a,6,8a,9-tetrahydro-5H-[2]benzofuro[6,5-f][1,3]benzodioxol-8-one	
(5Z)-5-(dimethylaminohydrazinylidene)imidazole-4-carboxamide	
(7R,8R,9S,13S,14S,17S)-13-methyl-7-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-3,17-diol	
(E)-N-hydroxy-3-[4-[[2-hydroxyethyl-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]prop-2-enamide	
1,4-Butanediol, dimethanesulfonate	
17-Hydroxyprogesterone caproate	
17 $\beta$ -estradiol	
2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)benzenesulfonamide	
2-(4-benzylphenoxy)-N,N-diethylethanamine	
2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]-3-(4-isothiocyanatophenyl)propyl]-[2-[bis(carboxym	

ethyl)amino]propyl]amino]acetic acid	
3-[13-[1-[1-[8,12-bis(2-carboxyethyl)-17-(1-hydroxyethyl)-3,7,13,18-tetramethyl-21,24-dihydroporphyrin-2-yl]ethoxy]ethyl]-18-(2-carboxyethyl)-8-(1-hydroxyethyl)-3,7,12,17-tetramethyl-22,23-dihydroporphyrin-2-yl]propanoic acid	
5-flurouricil	
6-Mercaptoguanine	
6-[(R)-amino-(4-chlorophenyl)-(3-methylimidazol-4-yl)methyl]-4-(3-chlorophenyl)-1-methylquinolin-2-one	
AMRUBICIN	
ANDROGENS	
ASPG	
ASPG family	
Abraxane	
Acolbifene	
Acolbifene	
Adenocarcinoma	
Afimoxifene	
Alemtuzumab	
Alprazolam	
Amifostine	
Amifostine	

Aminoglutethimide	
Aminoglutethimide	
Anagrelide	
Anastrozole	
Angiostatin	
Angiostatins	
Angiostatins	
Aprepitant	
Aromasine	
Arzerra	
Arzoxifene	
Arzoxifene	
Atrasentan	
Azacitidine	
BAY-43-9006	
Bacillus Calmette–Guérin vaccine	
Batabulin	
Belustine	
Bleomycin	

Bleomycin	
Burkitt Lymphoma	
Buserelin	
CALCITRIOL	
COL18A1	
CSF2	
CSF3	
Camptothecin	
Camptothecin	
Canertinib	
Canertinib	
Canertinib	
Capecitabine	
Capecitabine	
Carboplatin	
Carboplatin	
Casopitant	
Cervix Uteri	
Cervix carcinoma	

Cetuximab	
Chlorambucil	
Chlorambucil	
Cilengitide	
Cisplatin	
Cladribine	
Clodronic Acid	
Clodronic acid	
Colon cancer	
Cortisol	
Cortisone	
Cyclosporine	
Cyclosporine	
Cyproterone	
Cytarabine	
Dactinomycin	
Dactinomycin	
Darbepoetin alfa	
Decitabine	

Depacane	
Dexamethasone	
Dexamethasone	
Dexrazoxane	
Diphenhydramine	
Docetaxel	
Dolasetron	
Dronabinol	
Droperidol	
Droperidol	
EPIRUBICIN	
EPIRUBICIN	
Edotecarin	
Edotecarinum	
Endometriální rakovina	
Endostatin	
Endostatiny	
Enzastaurin	
Enzastaurin	



Ependymom	
Epoetin Alfa	
Epoetin alfa	
Jícen	
Estradiol	
Estramustine	
Estramustine	
Etoposide	
Etoposide	
Everolimus	
Ewing Sarcoma	
Finasterid	
Floxuridin	
Floxuridin	
Fludrokortison	
Fludrokortison	
Fluorouracil	
Fluoxymesteron	
Fluoxymesteron	

Fokální adheze protein-tyrosinkinázy	
Fokální adheze protein-tyrosinkinázy	
Fulvestrant	
Rakovina žaludku	
Gefitinib	
Gimatecan	
Gimatecan	
Gliom	
Kyselina glutamová	
Goserelin acetát	
Gossypol	
Granisetron	
Granisetron	
Faktor stimulující kolonie granulátu	
Faktor stimulující kolonie granulátu	
Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů	
Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů	
Haloperidol	
Hlava	

Hemangiosarkom	
Hodgkinova nemoc	
Hydroxyzin	
IL11	
IL2	
Idarubicin	
Idarubicin hydrochlorid	
Idoxifen	
Idoxifen	
Ifosfamid	
Ifosfamid	
Interferon Alfa-2a	
Interferon Alfa-2b	
Interleukin-11	
Interleukin-11	
Interleukin-11	
Interleukin-2	
Interleukin-2	
Ipilimumab	

Isotretinoin	
Isotretinoin	
Kaposiho sarkom	
Ketokonazol	
Kyselina L-glutamová	
Kyselina L-glutamová	
L-methotrexát	
L01XE01 - Imatinib	
L01XE02 - Gefitinib	
L01XE04 - Sunitinib	
L01XE05 - Sorafenib	
L01XE08 - Nilotinib	
L01XE11 - Pazopanib	
L01XE12 - Vandetanib	
Rodina LPP60	
Lasofoxifen	
Lenalidomid	
Letrozol	
Leuprolid	

Leuprolid	
Leuprolid acetát	
Levotetramisol	
Liposarkom	
Lorazepam	
Lymfomy	
Podrodina kinázy kinázy MAP	
Marimastat	
Marimastat	
Medulloblastom	
Meningioma	
Mesna	
Metoclopramid	
Inhibitory mikrotubulů	
Proteinové kinázové kinázy aktivované mitogenem	
Mitomycin	
Mitoxantron	
Mitoxantron	
Myosarkom	

Mytomicin	
N-methylmočovina	
N-methyl-N-fenacylnitrous amid	
Netupitant	
Neurilemmoma	
Neuroblastom	
Neuroektodermální nádory, primitivní, periferní	
Neurokinin-1 receptory	
Neurokinin-1 receptory	
Nitrumon	
Nolatrexed	
Nolatrexed	
Non-Hodgkinovy lymfomy	
Octreotid	
Octreotid	
Karcinom jícnu	
Ofatumumab	
Ofatumumab	
Ondansetron	

Ondansetron	
Orange GGN	
Oregovomab	
Rakovina vaječníků	
Vaječník	
Oxaliplatina	
Palonosetron	
Kyselina pamidronová	
Slinivka břišní	
Karcinom pankreatu	
Panitumumab	
Pipendoxifen	
Prednisone	
Primitivní neuroektodermální nádor	
Prokarbazin	
Prochlorperazin	
Raloxifen	
Raloxifen	
Renální buněčný karcinom	

Rituximab	
Rubitecan	
Rubitecan	
Sarkom	
Seliciclib	
Seliciclib	
Sirolimus	
Spironolakton	
Squalamin	
Squalamin	
Žaludek	
Streptozocin	
Streptozotocin	
Strontium-89	
Synoviální sarkom	
TACR1	
Talampanel	
Talampanel	
Tamoxifen	



Tamoxifen	
Targretin	
Temodal	
Temsirolimus	
Teniposid	
Teratokarcinom	
Tesmilifen	
Rakovina varlat	
Testosteron	
Testosteron	
Testostosteron	
Tetrahydrokanabinol	
Thalidomid	
Thalidomid	
ThioTEPA	
Thioguanin	
Thiotepa	
Tipifarnib	
Tomudex	

Toremifen	
Toremifen citrát	
Trastuzumab	
Tretinoin	
Trichostatin A	
Trihydroxyarsenit (lii)	
Triptorelin Pamoate	
Topoisomerázy DNA typu I	
Topoisomerázy DNA typu I	
Topoisomerázy DNA typu II	
Topoisomerázy DNA typu II	
U-18 496	
Uramustine	
Močový měchýř	
Rakovina dělohy	
Valrubicin	
Vandetanib	
Vatalanib	
Vinblastin	

Vinblastin	
Vinblastin	
Vincristine	
Vindesine	
Vindesine	
Vorinostat	
Vorinostat	
Wilms Tumor	
Wortmannin	
Zanolimumab	
acetát	
acetátové soli	
kyselina octová; (2S) -N - [(2S) -1 - [[(2S) -1 - [[(2S) -1 - [[(2S) -1 - [[(2R) -1 - [[ (2S) -1 - [[(2S) -1 - [(2S) -2 - [(karbamoylamino) karbamoyl] pyrrolidin-1-yl] -5-(diaminomethylidenamino) -1-oxopentan-2-yl] amino] -4-methyl-1-oxopentan-2-yl] amino] -3 - [(2-methylpropan-2-yl) oxy] -1-oxopro	
aktinomycin D	
alemtuzumab	
alkylační činidla	
alprazolam	
amrubicin	

anagrelid	
anastrozol	
androgen	
angiosarkom	
anti-metabolit	
antimetabolit	
aprepitant	
oxid arzenitý	
oxid arzenitý	
atrasentan	
inhibitor aurora kinázy	
bexaroten	
bicalutamid	
bicalutamid	
bleomycin A2	
buserelin	
busulfan	
kalcitriol	
kalcitriol	

karmustina	
kasopitant	
rakovina děložního hrdla	
cetuximab	
cyklosporin	
cisplatina	
kladribine	
clotrimazol	
koenzym M	
kortison	
cyproteron	
dakarbazin	
darbepoetin alfa	
decitabine	
delta1-THC	
denileukin diftitox	
denileukin diftitox	
difenhydramin	
docetaxel	

dolasetron	
doxifluridin	
dronabinol	
rakovina jícnu	
příkladný	
finasterid	
fludarabin	
fludarabin fosfát	
gangliogliom	
ganglioneuroma	
gastrointestinální karcinom	
gefitinib	
želatinační činidlo	
gemtuzumab	
gemtuzumab	
gossypol	
gossypol	
haloperidol	
heptahydráty	

histrelin	
histrelin	
hydrokortison	
hydroxykarbamid	
hydroxyprogesteron kaproát	
hydroxymočovina	
hydroxymočovina	
hydroxyzin	
imatinib	
ipilimumab	
ketokonazol	
lasofoxifene	
lenalidomid	
letrozol	
levamisol	
lomustine	
lorazepam	
lucanthone	
lucanthone	

medroxyprogesteronacetát	
medroxyprogesteronacetát	
megestrol	
megestrol	
meninges sarkom	
merkaptopurin	
merkaptopurin	
methotrexát	
metoclopramid	
modifikující	
nefroblastom	
netupitant	
neurofibrom	
nilotinib	
oblimersen	
oblimersen	
ofatumumab	
oligodendrogliom	
oregovomab	



oxaliplatina	
palonosetron	
pamidronát	
rakovina slinivky	
panitumumab	
pazopanib	
pazopanib	
peginterferon alfa-2a	
peginterferon alfa-2b	
pemetrexed	
pemetrexed	
inhibitor fosfatidylinositol 3 kinázy	
inhibitor fosfotransferázy	
prednison	
prokarbazin	
prochlorperazin	
inhibitor protein kinázy b	
raltitrexed	
razoxan	

antagonisty receptoru	
rituximab	
romidepsin	
romidepsin	
romidepsin	
sirolimus	
sorafenib	
spironolakton	
rakovina žaludku	
stroncium-89	
sunitinib	
temozolomid	
temsirolimus	
rakovina varlat	
rakovina štítné žlázy	
tioguanin	
tositumomab	
trabektedin	
trabektedin	

trastuzumab	
tremelimumab	
triptorelin pamoate	
tropisetron	
tropisetron	
uracil hořčice	
kyselina valproová	
valrubicin	
vandetanib	
vinkristin	
zanolimumab	
Brassica	
Brassica cretica	
Brassica rupestris	
Lonafarnib	
Lonafarnib	
Jiné lymfomy	
Schwannoma	
leuprolid acetát	

injekce	
metastastický	
<a href="#">Zobrazit všechny koncepty z popisné části</a>	

Údaje poskytnuté IFI CLAIMS Patent Services

[O Odeslat zpětnou vazbu Podmínky Veřejné datové sady Zásady ochrany osobních údajů](#)