



(10) **LT 5486 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5486** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 33/04**
- (21) Paraiškos numeris: **2006 062**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2006 07 20**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2007 10 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2008 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EG2004/000004**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2004 02 16**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2006 07 20**
- (30) Prioritetas: **2003121103, 2003 12 23, EG**
- (72) Išradėjas:
Ahmed Kotb Abdalla MAGD, EG
- (73) Patento savininkas:
Ahmed Kotb Abdalla MAGD, 5 Street 63, El Mokatam, 11571 Cairo, EG
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, Jasinskio g. 16B, Biurų centras Victoria, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Elementinės sieros vaistiniai produktai, skirti su glutathiono S transferazės fermentu susijusioms ligoms gydyti

- (57) Referatas:

Elementinė siera ir jos rūgšties prijungimo druskos ir dariniai yra fiziologiškai priimtini, nepakeičiami ir yra lengvai konvertuojami į priimtinas priešingas dalis nustatytomis procedūromis, jie yra farmakologiškai aktyvūs kepenims, plaučiams, hematopoetinei sistemai ir visoms kūno sistemoms ir todėl yra naudingi, kai skiriami šiltakraujams gyvūnams, kad indukuotų daugelio endogeninių ir egzogeninių metabolitų detoksifikaciją. Jie yra naudingi gydant ligas, susijusias su glutathiono S transferazės ir epoksido hidrolazės sutrikimais. Šie junginiai yra pagaminti kaip elementiniai arba kaip druskos arba kaip rūgšties prijungimo druskos ir junginių dariniai. Jie yra tiesiog elementiniai arba sukomponuoti į skirtingas daugybinės vaisto formų kompozicijas.

Technikos lygis

Aplinkos teršalai, tokie kaip epoksidai, areno oksidas, nitro-grupės, hidroksilaminai ir aflatoksinai, reikalauja konjugacijos su glutationu, kurioje endogeninė reaguojanti medžiaga yra glutationas, dalyvaujant glutationo S transferazei (citozolio mikrosomoms). Kadangi glutationas yra pagrindinis viduląstelinis tirpus sulfhidrilą turintis junginys, tai veiksniai, kurie reguliuoja biosintezę ir sudėtį, turi svarbią įtaką. Glutationo konjugacija yra įprastas kelias detoksikuoti pirminius metabolitus į redukuotą glutationą. Tokie vandenyje tirpūs antriniai metabolitai lengvai pašalinami per tulžį ir šlapimą. Glutationo konjugacijos sutrikimai veda į aplinkos teršalų susikaupimą organizme. To pasekoje įgytų ligų ir sindromų gydymas nukreiptas į vartojimą sieros kaip skirtingų organinių ir neorganinių sulfatų pavidalu su pašaliniu poveikiu, kurį iššaukia šios medžiagos. Medicinoje identifikuoti glutationo S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentų ir genų sutrikimai yra susiję su intoksikacija specifiniais toksinais arba specifiniais vaistais ir gydymo priemonėmis, ir yra valdomi natrio dikalcio edatu, dimerkaproliu, penicilaminu, deferoksaminiu arba cisteinu (naudojamu paracetamolio toksiškumo atveju). Tik penicilaminas, deferoksaminas ar cisteinas turi sierą (Goodman and Gillman's: The pharmacologic basis of Therapeutics 10th edition. Hardman J.G. and Limbird L.E. editors. USA, New York; McGraw-Hill, 2001, pp 1851–1875.) Dimerkaprolis, penicilaminas ir cisteinas turi sulfhidrilo grupę, kuri detoksikuoja sunkiuosius metalus *in vivo*, sudarydama chelatus. Jų panaudojimas yra ribotas dėl ryškių pašalinių poveikių.

Glutationo S transferazė priklauso sudėtingai veikiančių transferazių grupei. Jų yra kiekvienoje ląstelėje. Jos katalizuoja tripeptido glutationo (glicinas-glutamatas-cisteinas) konjugaciją su priešinga toksiškų junginių grupe. Reaktyvūs junginiai yra P450 fermentų elektrofiliniai metabolitai, kurie inicijuoja elektrofilinę cisteino sieros grupės ataką. Glicino ir glutamato liekanos tada suskaldomos ir molekulės acetilinimo rezultate gaunamas N-acetilcisteino konjugatas, kuris lengvai pašalinamas su šlapimu (Delany K.A.. Biochemical Principles. In: Goldfrank's Toxicologic emergencies 7th edition. Goldfrank L.R., Howland M.A., Flomenbaum

LT 5486 B

N.E., Hoffman RS, Lewin N.A., Nelson L.S. editors. USA, New York; McGraw-Hill, 2002, pp 202–215). Išskiriamas sunkiojo metalo – sulfhidrilo kompleksas arba toksino-sulfhidrilo kompleksas. Tačiau glutationo S transferazės ląstelės viduje yra pastovioje pusiausvyroje, kadangi jos būna oksiduotoje formoje GSSG (oksiduotas glutationas), po to redukuotoje formoje GSH (redukuotas glutationas), kad palaikytų viduląstelių baltymų oksidacijos būklę. Susidariusius laisvuosius oksidantų radikalus po to neutralizuoja epoksido hidrolazė (Voet D and Voet J.G.. Biochemistry 3rd edition. USA, John Wiley & Sons, Inc, 2004).

Elementinės neorganinės sieros arba jos sulfidų arba bet kurių junginių ar kompleksų anksčiau niekas nenaudojo, kaip aprašyta šiame patente. Sulfatų panaudojimas visada sukeldavo oksidacinį stresą dėl SO_n radikalo atpalaiduojamų laisvųjų deguonies radikalų ir po to pasireiškiančių daugybės pašalinių efektų. Nebuvo domimasi pramoniniu sieros plastikų panaudojimu medicininių intervencinių medžiagų gamybai.

Medicininiai būkliai, susijusieji su fermento glutationo S transferazės sutrikimais ir fermento epoksido hidrolazės sutrikimais, atveju elementinė siera ir jos rūgšties prijungimo ir bazės prijungimo sulfidai, tioliai, dariniai ir giminingi sieros junginiai yra efektyvūs kaip medicininiai produktai vaistų pavidale arba medicininių intervencinių medžiagų pavidale.

Minėtas elementas ir jo sulfidai, tioliai, dariniai ir giminingi sieros junginiai yra fiziologškai priimtini, esminiai ir lengvai paverčiami į priimtinas priešingas dalis žinomomis procedūromis; jie yra farmakologiškai aktyvūs kepenų, plaučių, hematopoetinės sistemos ir viso kūno sistemų ir piktybinių darinių atžvilgiu, ir autoimuninių ir imuninės sistemos medijuojamų sutrikimų atžvilgiu, ir tokiu būdu yra naudingi, įvedus juos šiltakraujams gyvūnams, siekiant indukuoti daugelio endogeninių ir egzogeninių metabolitų detoksikavimą. Jie tinka ligų, susijusių su fermento glutationo S transferazės ir fermento epoksido hidrolazės sutrikimais, sustabdymui.

Elementinė siera aprūpina kūno ir kepenų ląsteles būtina siera, surišant toksines medžiagas ir tokiu būdu eliminuojant jas per tulžį. Siera absorbuojama iš plonųjų žarnų.

Šioje paraiškoje aprašyti medicininiai produktai yra vaistai arba medicininės intervencinės medžiagos. Kaip vaistai, šie medicininiai produktai gali būti skirtingose

vaisto kompozicijos dozavimo formose. Kaip medicininės intervencinės medžiagos, šie produktai gali būti įvairių dydžių ir struktūrų.

Šios patentinės paraiškos išradimas įgyvendina tokį naujumą:

A. Žmogaus ir kitų gyvūnų kūno aprūpinimas kasdieniniu sieros poreikiu elementinės sieros pavidale arba jos prijungimo ir bazių prijungimo sulfidų, tiolių, darinių ir giminingų sieros junginių pavidale, kadangi šios medžiagos tam tikslui iki šiol nebuvo naudojamos, tiekiant peroraliai arba kitu būdu.

B. Elementinės sieros arba jos prijungimo ir bazių prijungimo sulfidų, tiolių, darinių ir giminingų sieros junginių panaudojimas kaip efektyvių priemonių valdymui sutrikimų, susijusių su glutathiono S transferazės arba epoksido hidrolazės fermentais, homozigotiniais arba heterozigotiniais, tiekiant peroraliai arba kitu būdu.

C. Visi šioje paraiškoje aprašyti farmaciniai produktai sumažina laisvųjų deguonies radikalų pristatymą į audinius.

D. Visi šioje paraiškoje aprašyti farmaciniai produktai sumažina citochromo P450 fermentų poreikį, sumažindami elektrofilinės atakos poreikį.

E. Visi šioje paraiškoje aprašyti farmaciniai produktai tiekia sierą, siekiant palaikyti viduląstelinio glutathiono kiekį ir išvengti glutathiono išsekimo, kad būtų palaikytas viduląstelinio baltymo oksidacijos būvis.

Išradimo naujumas

Elementinė siera reiškia tokią sieros būklę, kai jos oksidacijos laipsnis yra nulis (Chemistry. 4th edition, 2004. McMurry J., Fay R.C., editors. Singapore; Pearson Education Pte Ltd. Pp 115-15). Žinyne The Merck Index (The Merck Index, 14th edition, 2006, O'Neil, editor, Merck & CO., Inc, Rahway, NY, USA) aprašyta daug cheminių struktūrų, savo formulėse turinčių sierą. Elementinė siera aprašyta 8969 punkte. Elementinės sieros panaudojimas apsiriboja vietiniu išoriniu vartojimu. Visuose cituojamuose punktuose, apimančiuose SO_4^{2-} , S oksidacijos laipsnis yra +6, ir visuose punktuose, apimančiuose $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, S oksidacijos laipsnis yra +2. Taigi, reikia pripažinti, kad organiniai junginiai, turintys sulfidus, sulfatus ir sulfitus, kurie anksčiau buvo naudojami medicinos tikslams, pateikia „ne-elementinės“ sieros jonus. Tai yra esminis skirtumas tarp šios paraiškos išradimo ir anksčiau naudotų vaistų, turinčių sulfidus, sulfatus ir sulfitus, ir tai yra pirmasis šio išradimo naujumo požymis ir pirmasis išradimo lygis. The Merck Index aprašytos cheminės struktūros turi sierą katijonų pavidale. Tuo tarpu šio išradimo paraiškoje siera yra anijonų pavidale, ir tai

yra antrasis naujumo požymis ir antrasis išradimo lygio požymis. Šis išradimas yra susijęs su sieros anijonine būkle, ne katijonine. Čia vartojami terminai „anijoninis“ ir „katijoninis“ reiškia oksidacijos laipsnį monoatominio jono, poliatominiame jone arba molekuliniam junginyje (Chemistry. 4th edition, 2004. McMurry J., Fay R.C., editors. Singapore; Pearson Education Pte Ltd. Pp 115-157).

Šioje paraiškoje R-SH organiniuose junginiuose reiškia R, kuris yra rūgšties prijungimo sulfidas, arba rūgšties prijungimo vandenilio sulfidas, bazės prijungimo sulfidas ir vandenilio sulfidai. Tai reiškia, kad paraiška neapima alkoholių ir organinių rūgščių. Paraiška neapima The Merck Index punktuose 2781 (cisteinas), 3209 (dimerkaprolis), 7088 (penicilaminas), 9335 (tioglicerolis), 9360 (tiosalicilo rūgštis), 9366 (2-tiouracilas), aprašytų junginių (The Merck Index 14th edition, 2006, O'Neil, editor, Merck & CO., Inc, Rahway, NY, USA). Tai, kad šio išradimo organiniai junginiai, turintys anijoninę sierą, neapima alkoholio ir rūgšties OH⁻ ir COOH, atitinkamai, yra trečiasis šio išradimo naujumo ir išradimo lygio požymis.

Nurodoma (The Merck Index 14th edition, 2006, O'Neil, editor, Merck & CO., Inc, Rahway, NY, USA, punktas 8969), kad siera naudojama sieros rūgšties, anglies disulfido, sulfitų, insekticidų, plastikų, emalės, metalo-stiklo cemento gamyboje; vulkanizuojant kaučiuką; dažų sintezėje; parako, degtukų gamyboje; medienos masės, šiaudų, vilnos, šilko, kartono, linų balinimui. Šis šaltinis nemini sieros naudojimo kaip vaisto ar medicinos produkto (vaisto ar intervencinės medžiagos ar kitaip).

Taip pat žinoma (*ibid*, punktas 8977), kad siera kaip vaistas pasižymi keratolitiniu ir skabicidiniu veikimu, o veterinarijoje vartojama kaip antiseptinis ir paraziticidinis agentas losjonuose, tepaluose ir mirkaluose. Remiantis šiuo šaltiniu, sieros panaudojimas apsiriboja išoriniu vietiniu (topiniu) panaudojimu, ne kaip peroralinio arba parenteralinio vaisto, ir neapima sieros panaudojimo sisteminių ligų arba ligų, susijusių su glutathiono S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentais, ir ligų, susijusių su glutathiono S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentų geno sutrikimais, gydymui.

The Merck Index skyriuje „The Therapeutic Category and Biological Activity Index“ (*ibid.*, p. THER1 ÷ THER-31) sieros panaudojimas nurodomas tik keratolitikų kategorijoje.

The Merck Index (The Merck Index 14th edition, 2006, O'Neil, editor, Merck & CO., Inc, Rahway, NY, USA) cituojami neorganiniai sulfidai, kurie yra sieros druskos, būtent aluminio sulfidas (punktas 367), stibio trisulfidas (punktas 712), bario sulfidas (punktas 996), bismuto sulfidas (punktas 1287), kalcio sulfidas (punktas 1707), kobalto sulfidas (punktas 2449), vario (II) sulfidas (punktas 2655), vario (I) sulfidas (punktas 2667), geležies sulfidas (punktas 4058), švino sulfidas (punktas 5421), mangano sulfidas (punktas 5740), fosforo pentasulfidas (punktas 7354), kalio sulfidas (punktas 7675), seleno sulfidas (punktas 8436), silicio disulfidas (8494), sidabro sulfidas (punktas 8530), natrio sulfidas (punktas 8681), alavo (IV) sulfidas (punktas 8780), alavo (II) sulfidas (punktas 8791), stroncio sulfidas (punktas 8849), sieros chloridas (punktas 8970), tetrasieros tetranitridas (punktas 9241), talio sulfidas (punktas 9270), vanadžio sulfidas (punktas 9924), cinko sulfidas (punktas 10160).

The merck Index nenurodyti kiti neorganiniai sulfidai – magnio sulfidas ir ličio sulfidas, taip pat nėra aprašyti kaip vaistiniai produktai.

Taigi, iki šios paraiškos siera nebuvo naudojama sisteminės ligos gydymui arba kaip vaistas, išskyrus vietinį išorinį vaistą keratolitiniiais tikslais. Jokioje nacionalinėje ar tarptautinėje rinkoje nėra sieros tablečių.

Patentinėse paraiškose WO 02/055025, WO 89/09604 ir patentuose US 6203820, US 6531506 aprašyti sulfatai ir organiniai junginiai, turintys sulfatus, kurie yra oksorūgščių druskos, ne sieros druskos. Šis išradimas minėtų produktų neapima.

Elementinė siera ir jos rūgšties prijungimo druskos ir dariniai yra skirti glutatono S transferazės heterozigotiniams ir homozigotiniams sutrikimams ir epksido hidrolizės heterozigotiniams ir homozigotiniams sutrikimams gydyti.

Pavadinimo elementas ir jo rūgšties prijungimo druskos ir dariniai yra fiziologiškai priimtini, nepakeičiami ir yra lengvai konvertuojami į priimtinas priešingas dalis nustatytomis procedūromis, jie yra farmakologiškai aktyvūs kepenyse, plaučiuose, hematopoetinėje sistemoje ir visose kūno sistemose ir visiems piktybiniams ir autoimuniniams ir imuniteto medijuojamiems sutrikimams gydyti ir todėl yra naudingi, kai skiriami šiltakraujams gyvūnams, kad indukuotų daugelio endogeninių ir heterogeninių metabolitų detoksifikaciją. Jie yra naudingi gydant ligas, susijusias su glutatono S transferazės ir epksido hidrolazės sutrikimais.

Elementinė siera aprūpina kūno ir kepenų ląsteles gamtine siera, kad surištų su toksine medžiaga, kuri yra pašalinama per tulžį. Siera yra absorbuota iš plonųjų

žarnų sulfatų su nepakeičiamomis aminorūgštimis pavidalu arba kaip kitų rūgščių druska.

Šie junginiai pateikiami kaip elementiniai arba kaip druskos arba kaip rūgščių prijungimo druskos ir darinių junginiai. Jie yra paprasčiausiai elementiniai arba sukomponuoti į skirtingas dozuotes – daugybines vaistų formų kompozicijas.

Detalus aprašymas:

Išradimas apima panaudojimą elementinės sieros arba jos rūgšties druskas derinyje ir/arba mišinyje su R, kaip vaistinio produkto. Terminas „druska“ reiškia bet kokią joninį junginį, neturintį oksido jono arba hidroksido jono (Brady J.E., Humiston G.E. Chemical bonding: general concepts. In: General Chemistry, principles and structure. Brady J.E., Humiston G.E., eds. John Wiley & Sons; New York 1986).

Sieros druskos apima:

visus sulfidus, pavyzdžiui, natrio sulfidą, kalio sulfidą ir kitus;

visus tiolius;

visus sieros junginius (ne visus sierą turinčius junginius), įskaitant sieros halogenidus, pavyzdžiui sieros chloridą, sieros fluoridą ir kitus;

nemetalų binarinius sulfidus, pavyzdžiui, silicio disulfidą, tetrasieros tetranitridą;

kitas druskos struktūras pareikštas 1-10 punktuose.

Išradimas apima junginius, galinčius galutinėje kompozicijoje atpalaiduoti elementinę sierą, pavyzdžiui, sieros plastiką arba bet kokią kitą sieros fizinę formą.

Sulfatai gali būti sumaišyti su bet kuriomis rūgštimis ir rūgščių druskų dariniais ir primaišyti arba sumaišyti su siera elementiniame pavidale arba esančioje rūgščių druskose. Tačiau atskirai sulfatai nėra pareiškiama.

Išradimas apima sieros rūgšties prijungimo druskas ir sieros bazines prijungimo druskas. (Rūgštinės druskos yra junginiai, gauti iš rūgšties ir bazės, kuriuose tik dalis rūgštinių vandenilių yra pakeisti baziniu radikalu, pavyzdžiui, rūgštus sulfatas HSO_4 . Bazinė druska yra druska, kurios molekulė turi, be normalaus rūgšties radikalo, vieną ar daugiau hidroksilo grupių (Sharma J.L., Garg N.K., Buldini P.L. Condensed Chemical Dictionary. First edition. 2002. Sharma J.L., Garg N.K., Buldini P.L., editors. India, New delhi, Satish Kumar Jain for CBS Publishers & Distributors, 11 Darya Ganj, p. 18.)

Grynasis sieros elementas ir/arba jos rūgšties prijungimo druskos ir dariniai yra pagaminti visomis pramonės metodikomis ir būdais, ir surišti bet kuriuo rišikliu.

Žinoma, kad siera pasižymi savybe sudaryti junginius ir darinius su polisulfidų jonais (M. Millar et al., Inorg. Chem. 1995, 34, 1981; T.B. Rauchfuss et al., J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6385). Cotton F., Wilkinson G., Murillo C.A., Bochmann M., editors. USA, New York, John Wiley & Sons, Inc., 2003 aprašo: elementinę sierą (12-3), elementų reakcijas (12-5), binarinius junginius, hidridus (12-6), paprastus chalkogenidus ir polichalkogenidus (12-7), ciklinius chalkogeno-azoto junginius (12-9), halogenidus (12-10), sieros oksorūgštis (12-13), chalkogenus ir chalkogeno junginius, kaip ligandus (12-16). Elementinei sierai būdinga savybė sudaryti polisulfido jonus, tiolatus, tioesterius tetratiometalatus ir sieros nitridus. Siera lydosi kaitinant apie 160 °C temperatūroje, po to, kaitinant aukštesnėse temperatūrose, polimerinasi. Kokybiškai sistemos virsmas yra jautrus tam tikrų priemonių, tokių kaip jodas, atžvilgiu, kuris gali stabilizuoti grandinės galus. S-S ryšiai sudaro linijinį polimerą. Šis sieros plastikas yra medžiaga, galinti būti panaudota pramonėje visų gaminių, išvardintų toliau apibrėžties 11 punkte, gavimui, būtent, invazinės medicinos medžiagoms, kur invazinės medicinos (vaskuliarinės, kardiologinės, endovaskuliarinės, urologinės, kepenų, neurologinės, virškinamojo trakto, kardiotorokalinės, ortopedinės) medžiagos apima:

- stentus (įskaitant endovaskulinius, plečiančius, šlaplės, šlapimtakio);
- kateterius, kaulo vamzdelius;
- krūtinės vamzdį;
- užpildus nelaikymui, refluksui;
- drenus, šuntus, nervų apkalos medžiagą;
- vamzdelius (įskaitant tracheostominius, įvares);
- chirurginę siuvimo medžiagą;
- sietus venų ir arterijų trombozei;
- plastiko maišelius kraujui, šlapimui ir kitai biologinei medžiagai;
- kanules, pagrindinius veninio spūdžio prietaisus;
- transplantus (įskaitant transplantus, pakeičiančius kaulų defektus ir kitus minkštųjų audinių defektus po užpildymo arba po traumos, arba apsigimus ir t.t.);
- protezavimo įtaisus (įskaitant varpos, krūties implantus, širdies vožtuvus ir t.t.);
- gipso tvarsčius, minkštus ir kietus;
- implantuos (įskaitant absorbuojamus implantus);
- plokšteles ir varžtus, vinis;
- skėtiklius;

- kaulų cementą;

apvadus, skirtus raiščio perrišimui, ir perrišimui visais medicinos atvejais, tokiais kaip kiaušintakio, gimdos kaklelio, išsiplėtusių venų perrišimui ir t.t., gaminti. (Cotton F., Wilkinson G., Murillo C.A., Bochmann M., editors. USA, New York, John Wiley & Sons, Inc., 2003 p. 500-501). Tame yra ketvirtasis šio išradimo naujumo požymis ir ketvirtasis išradimo žingsnis.

Šis išradimas apima sieros gaminimą, apdorojimą jos elementiniame pavidale arba sieros druskų pavidale, ir/arba sieros rūgščių druskų, ir/arba sieros baziųjų druskų pavidale, derinyje ir/arba mišinyje su Y medicininio produkto pavidale visose formose kaip vaistas, gydomasis maistas, dirbtinis pienas, visi medikamentai ir medicininės intervencinės medžiagos. Produktas yra sudarytas iš $X_n + Y_m$, kur X reiškia sierą jos elementiniame pavidale arba sieros druskų pavidale, ir/arba sieros rūgščių druskų, ir/arba sieros baziųjų druskų pavidale, n yra sveikas skaičius, lygus 1 arba daugiau, m yra sveikas skaičius, lygus 0 arba daugiau. Produktas yra efektyvus ligų, susijusių su glutathiono S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentų sutrikimais, atveju ir ligų, susijusių su glutathiono S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentų genų sutrikimais, atveju, taip pat su glutathiono išsivikvojimu susijusių sindromų ir ligų atveju. Šioje paraiškoje X reiškia elementinę sierą, įskaitant visas elementinės neorganinės gamtinės sieros formas, įskaitant visas ir bet kurią atviros grandinės arba ciklinės S_n formas, skystą, sierą katenano pavidale, precipituotą sierą, sublimuotą sierą, kur $n = 6, 7, 9-15, 18$ ir 20 , ir bet kurias kitas elementinės neorganinės sieros formas. Šioje paraiškoje X yra sieros druskos, kurios reiškia neorganinės sieros druskas su Periodinės elementų lentelės elementais, įskaitant metalus, aktinidus, lantanidus, pereinamuosius elementus ir halogenus ir apima:

1. struktūras, turinčias R-sulfido (R-S) formulę,
2. struktūras, turinčias R-vandenilio sulfido (R-SH) formulę neorganiniuose junginiuose,
3. struktūras, turinčias formulę sierą-R (S-R),
4. struktūras, turinčias sieros-azoto katijonų ir anijonų (R-SN) formulę,
5. struktūras, turinčias disulfido (RSSR) formulę,
6. struktūras, turinčias turi R-ditiokarbamato, R-ditiokarboksilato, R-ditiofosfinato, R-tioksantato, R-tritiokarbonato formulę,
7. struktūras, turinčias R-tetratiometalato formulę,
8. struktūras, turinčias R-ditiolenų formulę,

LT 5486 B

kur R reiškia vieną ar daugiau periodinės elementų lentelės elementą. (Pavyzdžiai apima: visus fosforo sulfidus, visus kalio sulfidus, sieros halogenidus, įskaitant sieros chloridus, sieros fluoridą (pvz., SF_4 , FSSF , SSF_2 , SF_6 , S_2F_{10}), sieros amidą (S_4N^-), tetrasieros tetranitridą, S_xN_y junginius ir t.t., sieros sulfidus (pvz., Fe_6S_7), anglies sieros kompleksus, Se_2S_6 , feredoksinus, NSCl , $\text{S}_4\text{N}_3\text{Cl}^-$, $\text{S}_2\text{N}_3\text{Cl}^-$, $\text{S}_2\text{N}_2\text{H}_2$, NS^+AlCl_4 , $\text{SNBr}_{0,4}$, $\text{SF}_3^+\text{BF}_4^-$, NbSBr_3 , amonio sulfidą).

Šioje patentinėje paraiškoje X yra organinė druska arba esteris, turintis formulę R-tiolis (R-SH), neturintis azoto N arba NH, arba NH_2 pavidale.

Šioje patentinėje paraiškoje vaistinis produktas yra sudarytas iš $\text{X}_n + \text{Y}_m$. Y yra struktūra, o m yra sveikas skaičius. Ką Y struktūros apima, tai yra:

1. Bet kuris ir visi periodinės elementų lentelės elementai, įskaitant: metalus, aktinidus, lantanidus, pereinamuosius elementus ir halogenus (pavyzdžiai: visi fosforo sulfidai, visi kalio sulfidai, sieros chloridai, sieros amidai (S_4N^-), S_xN_y junginiai ir t.t., anglies sieros kompleksai).

2. Periodinės elementų lentelės elementų bet kuri ir visos druskos, oksidai ir hidroksidai, kai elementai apima: metalus, aktinidus, lantanidus pereinamuosius metalus ir halogenus (pavyzdžiai: natrio chloridas, kalio chloridas, fosforo sulfidai, visi kalio sulfidai, sieros chloridai, sieros amidas (S_4N^-) tetrasieros teranitridas, S_xN_y junginiai, ir t.t., anglies sieros kompleksai, rūgščių druskos, oksorūgštys, kalio sulfatas ir t.t.).

3. Bet kuri ir visos aminorūgštys (nepakeičiamos ir pakeičiamos), pirminiai aminai, antriniai aminai, tretiniai aminai, arilaminai, heterocikliniai aminai, aromatiniai aminai, iminai, poliiiminai, makrocikliniai aminai.

4. Bet kuris ir visi lipoproteinai, apolipoproteinai, leticinai, eikonazoidai, glikolipidai, aliejai, trigliceridai.

5. Bet kuri ir visos riebalų rūgštys, alkanai, alkenai, alkinai, aromatiniai junginiai, alkilhalogenidai, halogenalkenai, alkoholiai, eteriai, aminai, aldehydai, ketonai, karboksirūgštys, esteriai, amidai, nitrilai, alkilai, arilai, η^6 -arenai, acetilenai ir alilai.

6. Bet kuris ir visi izoprenoidai, steroidai, cholesterolis ir jo biosintezės pakopų produktai.

7. Bet kuris ir visi vandenyje tirpūs vitaminai ir riebaluose tirpūs vitaminai (pavyzdys: piridoksino sulfidas-tiolis, pantotenato sulfidas-tiolis ir t.t.).

8. Kazeinas, olivovitelinai.

9. Bet kuris ir ketonai, polihidroksialdehydai.

LT 5486 B

10. Bet kuris ir visi D ir L gliceraldehidai, pieno rūgštis, vyno rūgštis, arabinozė.
11. Bet kuris ir visi karbohidratai, kaip monosacharidai (įskaitant aldehidus, ketonus), kaip triozės, tetrozės, pentozės, heksozės, disacharidai, urono rūgštys, cukraus rūgštys, anhidridai, dianhidridai, glikozidai, cikliniai acetaliai, aldozės, ulozės, aldono rūgštys.
12. Bet kuris ir visi invertuoti cukrai (pavyzdys: dekstrozė –sulfidas arba tiolis, levuliozė – sulfidas arba tiolis, ir t.t.).
13. Bet kuris ir visi glikoproteinai kaip gliukozamino sulfidas arba tiolis ir gliukurono rūgštis, galaktozaminas.
14. Bet kuri ir visos fosfatidilrūgštys, fosfatidilcholinaai, fosfatidiletanolaminai.
15. Bet kuris ir visi fosfatidilserinai, fosfatidilinozitoliai.
16. Bet kuris ir visi hormonai ir biologiniai mediatoriai (pavyzdys: neurotransmiteriai, adrenalinas, amfetaminas, dopaminas, serotoninas, tiroksinas).
17. Bet kuris ir visi oligomeriniai baltymai (įskaitant angiotenziną II, vazopresiną, oksitociną, bradikininą, gastriną, medžiagą P, endoteliną ir t.t.).
18. Bet kuris ir visi užpildantys agentai ir sklerozuojantys agentai (pavyzdys: lytinių ir šlapimo organų sistemai, varikozinei skleroterapijai).
19. Bet kuri ir visos tulžies rūgštys ir jų esteriai ir druskos (pavyzdys: cholio rūgštis, deksoksicholio rūgštis, taurocholio rūgštis, glikocholio rūgštis, litocholio rūgštis, chenodeoksicholio rūgštis ir t.t.).
20. Maistas, gėrimai, pienas, natūralus medus, sirupai ir aliejai.

Šioje patentinėje paraiškoje numatomi vaistiniai produktai apima visas vaisto, dozių ir pavidalo formas visų žinomų medikamentų, skirtų peroraliam įvedimui arba parenteraliniam ar kitokiam įvedimui, arba gydomųjų maisto produktų arba gėrimų, arba dirbtinio pieno ir visų medikamentų, išskyrus keratolitikus. Vaistinis produktas taip pat apima medicininę intervencinę medžiagą, sudarytą iš $X_n + Y_m$, kur X reiškia sieros plastiką, ir Y reiškia visus rūgštinius prijungimo sulfidus, bazinius prijungimo sulfidus ir vandenilio sulfidus; n reiškia sveiką skaičių, lygų 1 arba daugiau, m reiškia sveiką skaičių, lygų 0 arba daugiau. Medicininė intervencinė medžiaga (vaskuliarinė, kardiologinė, endovaskuliarinė, urologinė, kepenų, neurologinė, skrandžio ir žarnų, širdies ir krūtinės ląstos, ortopedinė) apima:

1. Stentus, įskaitant endovaskulinius, plečiančius, šlapimo takų, lytinių organų);

LT 5486 B

2. Kateterius, ostromijos vamzdelius;
3. Krūtinės vamzdelius;
4. Užpildančius agentus (šlapimo nelaikymui, refliuksui ir t.t.);
5. Drenus, šuntus, nervų apvalkalus;
6. Vamzdelius, įskaitant tracheostomijos įvoves, nazogastrinius vamzdelius;
7. Chirurgines susiuvimo medžiagas;
8. Dirbtinius tinklelius (pavyzdžiui, organų aproksimavimui), kaulų formos implantus;
9. Sietus veninei ir arterinei trombozei;
10. Plastikinius maišelius kraujui, šlapimui ir bet kokiai kitai biologinei medžiagai;
11. Kaniules, centrinius veninio kraujospūdžio įtaisus;
12. Implantus (įskaitant implantus, pakeičiančius kaulų trūkumą ir minkštųjų audinių trūkumą po pašalinimo arba po traumos);
13. Protezų įtaisus (įskaitant penio, krūties implantus, širdies vožtuvus ir t.t.)
14. Gipso tvarsčius, minkštus ir kietus;
15. Implantus, įskaitant absorbuojamus implantus;
16. Plokšteles, varžtus, kabes;
17. Plėtiklius;
18. Kaulų cementą;
19. Juostas užveržimui, ligatūrą visiems medicininiams tikslams, tokiems kaip kiaušintakio, gimdos kaklelio, stemplės, veninio mazgo užveržimas ir t.t.;
20. Endoskopijos įmonas, paklodes, termometrus ir t.t., švirkštus, pientraukius;
21. Lubrikanto terpę (pvz., kateterio įvedimui, ultragarsiniam tyrimui, ir t.t.);
22. Švirkštus;
23. Velkamą tinklą, svetimkūnio gaudymo kapsules, krepšelius arba tinklus ir t.t.;
24. Tyrimo vamzdelius ir laboratorinę įrangą.

Pagaminimo metodai**I. Farmacinių medžiagų pagal šį išradimą pagaminimo metodai.**

Norint pagaminti produktą, sudarytą iš $X_n + Y_m$,

LT 5486 B

vienos arba daugiau grupės X cheminių medžiagų kiekis pridedamas į kiekį vienos arba daugiau Y grupės cheminių medžiagų;

vienos arba daugiau grupės X cheminių medžiagų kiekis pridedamas į kiekį vienos arba daugiau X grupės cheminių medžiagų;

kiekiai vienos arba daugiau grupės X cheminių medžiagų ir vienos arba daugiau Y grupės cheminių medžiagų apjungiami;

apjungus, mišinys pasidaro homogeniškas ir šis homogeniškas derinys yra pareiškiamas produktas.

Kiekiai paskaičiuojami molekulinės masės arba moliarinių kiekių arba molinių koncentracijų pagrindu pagal laukiamą farmacinį produktą arba pagal bet kurią žinomą kiekių paskaičiavimo metodiką;

apjungimo būdai apima visus ir bet kurį žinomus pramoninės gamybos metodus;

kai susidarantis derinys turi skysčio, kietą, dujinę, garų ir bet kokio dalelių dydžio miltelių arba granulių formą;

kai susidaręs homogeninis derinys reiškia farmacinį produktą, kuris turi bet kokią medicinoje žinomą pavidalą pagal formą, koncentraciją arba dydį.

2. Vaisto formos gavimo metodas.

Leidžiami visi dozių režimai.

Visi čia aprašyti farmaciniai preparatai yra vienkartinės ir daugkartinės dozių pavidale. Kadangi nustatytas eliminavimo laikas yra apie 6-8 valandas, pagal klinikinę situaciją, kurioje reikalinga vienkartinė arba daugkartinė dozė pagal galutinę lėto atpalaidavimo arba greitai veikiančią vienkartinę dozę turėtų svyruoti nuo 30 iki 100 mg/kg suaugusiems ir vaikams, kur pagrindinė suaugusio dozė yra pagrįsta 60 kg, ne 30 kg, mase. Daugkartinių dozių režime, kur kreatinino klirensas yra normalus, rekomenduojama 60-200 mg/kg/24 val. dozė per 2 arba 3, arba 4 kartus.

Visuose įvedimo būduose leidžiamos užtaiso dozės. Rekomenduojama pagal šį išradimą: rektalinės arba vaginalinės žvakutės atveju, parenteraliniame arba aerosoliniame įvedime, greitas veikimas palaikomas daugkartinės dozės režimu iš 2 arba 3 kartų per 24 valandas. Rekomenduojama dozė turėtų būti 40-120 mg/kg pradinė užtaiso dozė, po to 30-100 mg/kg po 2 valandų, paskirstyta per 22 valandas, pasiekiant bendrą dozę 70-220 mg/kg/24 valandas.

Visos aprašytos sieros fizinės formos ir struktūros ir visi čia aprašyti chemikalai ir jų aktyvūs biologiškai transformuoti ingredientai, eliminuojami pagrinde per

skrandžio ir žarnų traktą, mažesniu laipsniu per šlapimo traktą ir odą. Juos naudoja kiekviena kūno ląstelė.

3. Gamybos metodai

Naudojamas bet kuri ir visa žinoma farmacinės pramonės įranga ir metodikos.

Pavyzdžiai.

Granuliavimo būdas, įskaitant sausą ir drėgną granuliavimą. Granuliavimo mechanizmas apima dalelių sujungimo mechanizmus, adhezijos ir kohezijos jėgas nemobiliose plėvelėse, sąlyčio paviršiaus jėgas mobiliose skystose plėvelėse, kietus tiltelius, dalinį lydymąsi, ištirpintų medžiagų kristalizaciją ir traukiančias jėgas. Granulės susiformavimo mechanizmas apima branduolio susidarymą, moduliavimą, rutuliuko augimą, susiliejamą, nutrūkimą, šlifavimą ir sluoksniavimą. procesas apima drėgnus granulatorius (šlyties granulatorius, didelio greičio mikserius/granulatorius, verdančio sluoksnio granulatorius, džiovavimo purškiant, rutuliukų sudarymo ir plokštelių sudarymo), ekstruzijos granulatorius, sausus granulatorius (plaktukinius, rutulinius kompaktorius) ir rotorinius granulatorius.

Džiovinimas (konvekcinis, kondukcinis, radiacinis ir džiovinimas šaldant). Procesas apima panaudojimą fiksuoto sluoksnio konvekcinių džiovinimą, dinaminį konvekcinių džiovinimą, vakuuminę krosnį ir vakuuminį vartomąjį džiovintuvą, būgninio džiovintuvo panaudojimą, purškiamąjį džiovintuvą, mikrobangų arba infraraudonosios spinduliuotės ir įvairias liofilizacijos metodikas.

Tabletės gamyba, įskaitant tiesioginį suspaudimą ir tabletės gaminimą per granuliavimą. Naudojami tabletės formavimo žingsniai apima formos užpildymą, tabletės suformavimą ir išmetimą. Naudojami tabletės presai visokių pavidalų, įskaitant ekscentrinius, rotorinius ir kompiuterizuotus hidraulinius presus. Formuojamos įvairių tipų tabletės. Suspaudimas taip pat naudojamas. Tabletės būna padengtos ir nepadengtos formos. Padengimui naudojamos visos metodikos, įskaitant padengimą plėvele, padengimą cukrumi, padengimą presuojant ir funkcinių padengimą (kontroliuojamo atpalaidavimo dangos, dangos iš dalelių, enetrinė plėvelė ir padengimas cukrumi).

Visų dydžių kapsulių gamyba, naudojant želatiną, dažiklius ir pagalbines medžiagas. Naudojamos visos kapsulės užpildymo kompozicijos. Naudojami visi minkšto ir kieto gelio gamybos procesai.

Naudojamos visos miltelių gamybos, aerosolių gamybos, kremų gamybos, ir transderminio tiekimo sistemų farmacinės metodikos. Taip pat naudojama

LT 5486 B

kristalizacija, adsorbcija, sumaišymas, dalelių susmulkinimas, dispersija, sedimentacija, fluidizacija, skysčio filtravimas, suplanuotos operacijos, sukamo disko reaktoriai, mikroinkapsuliavimas, emulsijos, sulydymas). Naudojamos visos parenterinio preparato metodikos.

Visos žinomos primityvios ir pramoniniu požiūriu naujos metodikos, įskaitant purtymą, judinimą ir visas mažos ir pramoninės gamybos metodikas, taip pat naudojamos.

Visose gamybos stadijose naudojamos kokybės kontrolės priemonės.

Visos rekombinantinės technologijos, apimančios bakterijas, grybelius, virusus ir visas biologinės medžiagos formas taip pat naudojamos A grupės sulfidų, paminėtų anksčiau, pramoninėje gamyboje. Naudojamos visos mikrobiologinės metodikos.

Pateikti pavyzdžiai yra iliustracinio pobūdžio ir neriboja išradimo apimtį.

I. Galutinio farmacinio produkto forma.

Galutinio farmacinio produkto forma apima visas ir bet kurią vaisto formą. Pateikti pavyzdžiai yra iliustracinio pobūdžio ir neriboja išradimo apimtį. Visos žinomos farmacinės formos peroraliniam, rektaliniam, parenteraliniam, vartojimui, per odą, inhaliacijos pagalba, ginekologiškai, vietiniu būdu, per lytinius ir šlapimo organus, hematogeniniu būdu, į kaulą, akių lašų pavidale, vietiniam, per pažeistą vietą ir sisteminiam vartojimui.

Pavyzdžiai:

I. Tirpalai

II. Suspensijos

III. Emulsijos

IV. Granulės

V. Kristalai

VI. Precipitai

VII. Visų tipų tabletės (nedengtos, dengtos, dengtos enterine danga) kaip suyrančios, kramtomos, putojančios, čiulpiamos, poliežuvinės ir burnos, praplėsto atpalaidavimo (difuzijos kontroliuojamo atpalaidavimo pagrindu, ištirpimo kontroliuojamo atpalaidavimo pagrindu, erozijos kontroliuojamo atpalaidavimo pagrindu ir osmozės kontroliuojamo atpalaidavimo pagrindu)

VIII. Žvakutės (rektalinės ir vaginalinės)

IX. Mišrūs milteliai

LT 5486 B

- X. Mišiniai (pozityvūs ir negatyvūs)
- XI. Kapsulės (kietos ir minkštos)
- XII. Aerosoliniai produktai (į plaučius ir į nosį)
- XIII. Kontroliuojamo atpalaidavimo vaisto formos
- XIV. Įvedami per pažeistą vietą preparatai
- XV. Skleroduojantys preparatai
- XVI. Užpildančių medžiagų preparatai
- XVII. Vietiniai kremai, geliai, pastos, kremai, losjonai, putos ir aerosoliai
- XVIII. Transderminės terapinės sistemos (įskaitant transderminius pleistrus, tepalus, miltelius, gelius, pastas, kremus, losjonus, putas ir aerosolius)
- XIX. Sausų miltelių inhaliatoriai
- XX. Per nosį įvedami vaistai
- XXI. Akių lašai, geliai, kremai ir tepalai.

Atpalaidavimo sistemų vaisto formų pavyzdžiai:

uždelsto atpalaidavimo

pakartotino veikimo

pailginto veikimo

sulaikyto atpalaidavimo

ištęsto atpalaidavimo

kontroliuojamo atpalaidavimo

modifikuoto atpalaidavimo.

II. Galutinio farmacinio produkto koncentracija

Visi šioje paraiškoje aprašyti chemikalai yra visose koncentracijose, svyruojančiose nuo dešimtųjų iki vienetų ir dešimčių. Pavyzdžiai: 0,0015 %, 0,1%, 3%, 30%, 70% ir 100% koncentracija.

3. Medicininių intervencinių medžiagų pagal šį išradimą gamyba.

Sieros plastikas ir visi grupėje A aprašyti sieros junginiai suformuojami kaitinant ir atšaldant, be oksiduojančių agentų. Susidariusiam plastikui tada gali būti suteikta bet kokia forma. Visuose žinomuose pramoniniuose modeliuose arba kitokiuose modeliuose, bet kurio dydžio, gali būti įgyvendintos visos formos suteikimo, lydymo ir

struktūrizavimo metodikos. Visos intervencinės medicininės medžiagos gali būti pagamintos iš sieros plastiko ir visų sierą turinčių medžiagų, esančių grupėje A. Intervencinė medicininė medžiaga (vaskuliarinė, kardiologinė, endovaskuliarinė, urologinė, kepenų, neurologinė, skrandžio ir žarnų, širdies ir krūtinės ląstos, ortopedinė) apima:

- i. Visų formų, diametrų, ilgio ir pavidalo stentus, įskaitant endovaskulinius, plečiančius, gimdos kaklelio, šlapimo takų
- ii. Švirkštus
- iii. visus mėgintuvėlius ir laboratorinę įrangą
- iv. kateterius, ostomijos vamzdelius
- v. krūtinės vamzdelius
- vi. užpildančius agentus, pvz., nelaikymui, refluiksui ir t.t.
- vii. drenus, šuntus, nervų apvalkalus;
- viii. vamzdelius, įskaitant tracheostomijos įvoves, nazogastrinius vamzdelius;
- ix. dirbtinį velkamą tinklą, svetimkūnio gaudymo kapsules, krepšelius arba tinklus ir t.t.;
- x. chirurgines susiuvimo medžiagas;
- xi. tinklelius (pavyzdžiui, organų aproksimavimui), kaulų formos implantus;
- xii. Sietus veninei ir arterinei trombozei;
- xiii. Plastikinius maišelius kraujui, šlapimui ir bet kokiai kitai biologinei medžiagai;
- xiv. kaniules, centrinius veninio kraujospūdžio įtaisus;
- xv. implantus (įskaitant implantus, pakeičiančius kaulų trūkumą ir minkštųjų audinių trūkumą po pašalinimo arba po traumos);
- xvi. protezų įtaisus (įskaitant penio, krūties implantus, širdies vožtuvus ir t.t.)
- xvii. gipso tvarsčius, minkštus ir kietus;
- xviii. implantus, įskaitant absorbuojamus implantus;
- xix. plokšteles, varžtus, kabes;
- xx. plėtiklius;
- xxi. kaulų cementą;
- xxii. juostas užveržimui, ligatūrą visiems medicininiams tikslams, tokiems kaip kiaušintakio, gimdos kaklelio, stemplės, veninio mazgo užveržimas ir t.t.;
- xxiii. endoskopijos įmovas, paklodes, termometrus ir t.t., švirkštus, pientraukius;
- xxiv. lubrikanto terpę (pvz., kateterio įvedimui, ultragarsiniam tyrimui, ir t.t.).

Panaudojimo metodai

Visi aprašyti farmaciniai produktai yra efektyvūs ligų, susijusių su glutationo S transferazės fermento ir geno sutrikimu, ir ligų, susijusių su epoksido hidrolazės fermento ir geno sutrikimu, atveju.

Visi aprašyti farmaciniai produktai gali būti naudojami kaip vaistai peroraliai, rektaliai, aplikacijų nuriavimo būdu, parenteraliai, per pažeistą vietą, perkutaniniu būdu, vietiniu būdu, kaip skleroduojanti medžiaga, kaulų implanto medžiaga, medicininė chirurginė intervencinė medžiaga ir bet kokia medicininė intervencinė medžiaga.

Pramoninis pritaikymas:

Elementinės sieros ir/arba jos rūgšties prijungimo druskų ir darinių įjungimas į glutationo S transferazės heterozigotinių ir homozigotinių sutrikimų ir epoksido hidrolazės heterozigotinių ir homozigotinių sutrikimų, ir su glutationo sueikvojimu susijusių sindromų, vadybos protokolus.

PAVYZDŽIAI

1. Kalcio sulfido ir kalio sulfido suspensija.

Šiame preparate naudojami ekvimoliariniai tūriai. Kalcio sulfidas yra fosforescuojantis junginys, mažai tirpstantis vandenyje ir skylantis virinant. Jis sumaišomas su sorbitoliu (lyd. temp. 55 °C), paruoštu tirpale. Maišymas tęsiamas, kol pasiekiamas maksimalus ištirpimas ir netgi suspensija. Šis mišinys gali turėti iki 85 % cukrų, kad osmotinio efekto dėka būtų sustabdytas bakterijų augimas. Po to į mišinį maišymo inde pridedama kalio sulfido, tęsiant maišymą. Tirpimo greitis yra ypatingai lėtas, bet, siekiant geriausio rezultato nepaveikus mišinio savybių, neleidžiama šildyti virš 40 °C. Produktas turi išlikti pakankami homogeniškas bent jau laiku tarp talpos purtymo ir kalio sulfido pridėjimo. Tada pridedama iš anksto ištirpintos precipituotos sieros miltelių. Siera menkai tirpsta sorbitolyje, tačiau galima gauti netgi suspensiją. Tirpimo ir homogenizacijos procesą greitina kietos medžiagos dalelių dydžio sumažinimas, tuo padidinant paviršiaus plotą. Kad produktas būtų nerupus, suspenduotos dalelės turi būti labai mažos. Produkto klampumas yra santykinai didelis, ir sorbitolio pridėjimas maišant leidžia sumažinti klampumą. Suspensija yra priimtina peroraliniam vartojimui. Tokia pat suspensija, tik didesnio

LT 5486 B

klampumo, gali būti pagaminta kaip minkšta arba kieta želatinos kapsulė peroraliniam įvedimui, sumažinus pridedamo sorbitolio kiekį. Nevirškinamo aliejaus pridėjimas leidžia vykti absorbcijai iš virškinamojo trakto, įvykus vaisto pasiskirstymui iš disperguotos aliejinės fazės, ir pasireikšti didesniui bioprieinamumui. Kai produktas yra minkštose želatinos kapsulėse, išvengiama kristalų susiformavimo suspensijoje, ypač jei vyksta temperatūrų svyravimai. Kalcio arba kalio sulfido arba sieros miltelių tekėjimas vyksta šuoliais, todėl visos naudotos talpos neturi kvadratinio pagrindo, kad būtų išvengta miltelių užsistovėjimo talpos šonuose ir klaidingo naudojimų kiekių paskaičiavimo. Galutinis produktas yra 30 mg sieros/kg/per dieną (15-45 mg sieros/kg/per dieną).

Tie patys principai tinka geležies sulfido ir sieros suspensijos sorbitolyje gamybai.

2. Sieros emulsija dažinio dygmino aliejuje, skirta intraveniniam vartojimui.

Šiame preparate naudojami ekvimoliariniai tūriai. Emulsija pagaminama taip, kad būtų griežtai aliejaus emulsija vandenyje. Užtikrinamas hidrofilinis lipofilinis balansas stabiliai emulsijai. Patenkinamai emulsijai pagaminti pakanka aliejaus ir vandens paprasto sumaišymo su tinkama emulgento sistema. Homogenizatoriai naudojami mažesniems globulių dydžiams gauti. Labai mažam vidutinio lašelio dydžiui gauti taip pat naudojama fazių inversijos metodika, kur pradžioje pagaminama vandens emulsija aliejuje, bet, pridedant daugiau vandeninės fazės, emulsija invertuoja. Vandeninė fazė lėtai pridedama į aliejinę fazę. Svarbu, kad vandeninė fazė būtų pašildoma iki tos pačios temperatūros, kad būtų išvengta išankstinio aliejaus sukietėjimo dėl šalto vandens primaišymo. Tai taip pat padeda sumažinti sistemos klampumą, įgalinant lengviau perduoti šlyties jėgas. Dėl emulgento molekulių didesnio kinetinio judėjimo aliejau-vandens fazių riboję būtina šaldant toliau maišyti, kad išvengtume deemulsifikavimo. Šios emulsijos gavimui taip pat tinka koloidiniai malūnai. Intensyvus produkto maišymas tarp rotorius ir statoriaus duoda labai mažo dydžio globulių emulsijas. Kad išvengtume mikrobino užterštumo galimybių, pridedama, kaip konservantų, natrio bisulfito arba natrio metabisulfito 0,13-0,2 ir 0,025-0,66 % m/t, atitinkamai.

3. Sieros tabletės.

Sieros milteliai suspaudžiami suspaudimo cikle. Sieros milteliai duoda mažo mechaninio atsparumo tabletes. Žymiam bendro tankio padidinimui naudojamas sausas granuliavimas. Drėgnas granuliavimas taip pat gali būti naudojamas, kadangi pridėjus natūralaus medaus arba sirupo, kaip rišiklių, padidėja sieros miltelių kompaktiškumas. Pagrindinė ir efektyviausia farmacinių granulių gavimo procedūra yra miltelių maišymas konvekcijs, esant natūralaus medaus arba sirupo, ir po to išdžiovinimas. Naudojamas smulkaus malimo mikseris, po to malant plaktukiniu malūnu arba presuojant per sietelį vibraciniame granuliatoriuje. Gaunamos granulės, kurių dydis svyruoja nuo 100 iki 800 μm . Šioje stadijoje, prieš tabletavimą, gali būti įterpiamas sumaišymas su natrio laurilsulfatu, kaip lubrikantu. Galutinis produktas gali būti staigaus veikimo, ilgalaikio veikimo ir uždelsto atpalaidavimo tabletės. Difuzijos, ištirpinimo ir erozijos kontroliuojamos sistemos taip pat gali būti naudojamos. Procese naudojamas padengimas cukrumi ir poliravimas bičių ir karnaubo vašku.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Neorganinės gamtinės sieros bet kurioje jos formoje, tokioje kaip linijinės arba ciklinės S_n rūšys, skystis, sierra katenano pavidale, kur $n=6,7,9-15,18$ ir 20 , ir bet kurios kitos elementinės neorganinės sieros formos panaudojimas vaistinių produktų ir medicininių intervencinių medžiagų, skirtų su glutationo S transferazės ir epoksido hidrolazės fermentų ir genų sutrikimais susijusių ligų gydymui, gamyboje.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-sulfido (R-S) formulę.

3. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-vandenilio sulfido (R-SH) formulę neorganiniuose junginiuose.

4. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-tiolio (R-SH) formulę organiniuose junginiuose, neturinti azoto N ar NH ar NH_2 , kur R yra bet kuris iš grupės, susidedančios iš bet kokių rūgščių ar rūgštinių druskų darinių.

5. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi formulę sierra-R (S-R) .

6. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi sieros-azoto katijonų ir anijonų (R-SN) formulę.

7. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi disulfido (RSSR) formulę.

8. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-ditiokarbamato, R-ditiokarboksilato, R-ditiofosfinato, R-tioksantato, R-tritiokarbonato formulę.

9. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-tetratiometalato formulę.

10. Panaudojimas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad sieros rūgštinės ar bazinės druskos struktūra turi R-ditiolenų formulę.

11. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-10 punktą, kur vaistinis produktas yra sudarytas iš sieros ir/arba sieros rūgščių prijungimo druskų ir arba sieros bazių prijungimo druskų R, kur R yra:

LT 5486 B

a) visi Periodinės lentelės elementai, apimant: metalus, aktinidus, lantanidus, pirmos, antros ir trečios grupės pereinamuosius elementus ir halogenus ;

b) aminorūgštys (bet kurios nepakeičiamos ir pakeičiamos), pirminiai aminai, antriniai aminai, tretiniai aminai, arilaminai, heterocikliniai aminai, aromatiniai aminai);

c) lipoproteinai, apolipoproteinai, leticinai, eikozanoidai;

d) riebalų rūgštys, alkanai, alkenai, alkinai, aromatiniai junginiai, alkilhalogenidai, halogenalkenai, alkoholiai, eteriai, aminai, aldehydai, ketonai, karboksirūgštys, esteriai, amidai, nitrilai;

e) izoprenoidai, steroidai, cholesterolis ir jo biosintezės pakopų produktai;

f) vandenyje tirpūs vitaminai ir riebaluose tirpūs vitaminai (tokie, kaip piridoksino sulfidas-tiolis, pantotenato sulfidas-tiolis, ir t.t.);

g) kazeinas, olivovitelinai;

h) ketonai, polihidroksialdehydai;

i) D ir L gliceraldehydai, pieno rūgštis, vyno rūgštis, arabinozė;

j) karbohidratai, tokie kaip monosacharidai, (apimant aldehydus, ketonus) kaip triozės, tetrozės, pentozės, heksozės, disacharidai, urono rūgštys, aro rūgštys, anhidridai, dianhidridai, glikozidai, cikliniai acetaliai, aldozės, ulozės, aldono rūgštys;

k) invertuotasis cukrus (tokie, kaip dekstrozė, levuliozė, t.t.);

l) gliukozaminas ir gliukurono rūgštis;

m) fosfatido rūgštys, fosfatidilcholinai, fosfatidiletanolaminai;

n) fosfatidilserinai, fosfatidilinozitoliai;

o) hormonai ir biologiniai mediatoriai (tokie, kaip: neurotransmiteriai, adrenalinas, amfetaminai, dopaminas, serotoninas, tiroksinas);

p) oligomeriniai baltymai (apimant angiotenziną II, vazopresiną, oksitociną, bradikininą, gastriną, P substanciją, endoteliną ir t.t.);

q) užpildai ir struktūriniai agentai;

r) tulžies rūgštys (pavyzdys: cholio rūgštis, deoksicholio rūgštis, taurocholio rūgštis, glikocholio rūgštis, litocholio rūgštis, chenodeoksicholio rūgštis ir t.t.).

11. Sieros ir visų rūgšties prijungimo sulfidų, rūgšties prijungimo vandenilio sulfidų, bazės prijungimo sulfidų ir vandenilio sulfidų plastikai, skirti gaminti visoms intervencinės medicinos medžiagoms, kur intervencinės medicinos (vaskuliarinės, kardiologinės, endovaskuliarinės, urologinės, kepenų, neurologinės, virškinamojo trakto, kardiotorakalinės, ortopedinės) medžiagos apima:

- stentus (įskaitant endovaskulinius, plečiančius, šlaplės, šlapimtakio);

- kateterius, kaulo vamzdelius;
- krūtinės vamzdį;
- užpildus nelaikymui, refliuksui;
- drenus, šuntus, nervų apkalos medžiagą;
- vamzdelius (įskaitant tracheostominius, įvoves);
- chirurginę siuvimo medžiagą;
- sietus venų ir arterijų trombozei;
- plastiko maišelius kraujui, šlapimui ir kitai biologinei medžiagai;
- kaniules, pagrindinius veninio spūdžio prietaisus;
- transplantus (įskaitant transplantus, pakeičiančius kaulų trūkumą ir kitus minkštųjų audinių defektus po pašalinimo arba po traumos, arba apsigimus ir t.t.);
- protezavimo įtaisus (įskaitant varpos, krūties impantus, širdies vožtuvus ir t.t.);
- gipso tvarsčius, minkštus ir kietus;
- implantus (įskaitant absorbuojamus impantus);
- plokšteles ir varžtus, kabes;
- plėtiklius;
- kaulų cementą;
- juostas užveržimui, ligatūrą visiems medicininiams tikslams, tokiems kaip kiaušintakio, gimdos kaklelio, stemplės, veninio mazgo užveržimas.