

WO 2014/116097 A2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional

WO 2014/116097 A2

(43) Fecha de publicación internacional  
31 de julio de 2014 (31.07.2014)

WIPO | PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
*A61K 33/04* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/MX2014/000029

(22) Fecha de presentación internacional:  
28 de enero de 2014 (28.01.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
13/751,429 28 de enero de 2013 (28.01.2013) US

(71) Solicitante: NUEVAS ALTERNATIVAS NATURALES THERMAFAT, S.A.P.I. DE C.V. [MX/MX]; Río Grijalva No. 208, Col. Mitrás Norte, Monterrey, Nuevo León 64320 (MX).

(72) Inventor: GOJON ROMANILLOS, Gabriel; Río Madeira 511, Col. del Valle, San Pedro Garza García, Nuevo León 66220 (MX).

(74) Mandatario: GÓMEZ-MAQUEO ARÉCHIGA, Manuel; Primera Cerrada del Pedregal No. 36, Col. Coyoacán, D.F. 04000 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE,

AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PATHOLOGICAL CONDITIONS RESULTING FROM OXIDATIVE STRESS AND/OR REDOX IMBALANCE

(54) Título : COMPOSICIONES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO DE CONDICIONES PATOLÓGICAS RESULTANTES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y/O DESEQUILIBRIO REDOX

(57) Abstract: Alterations in redox homeostasis in mammals form the basis of a number of symptoms, syndromes and diseases, including AIDS and cancer, which can be treated successfully with the administration, to a mammal, of therapeutically effective quantities of sulphide compounds and/or thiosulphate compounds and/or thionite compounds and/or thionate compounds and/or chemical species capable of supplying a sulphide compound, a thiosulphate compound, a thionite compounds or a thionate compound to a person requiring same. The unique compositions of the invention contain or more active sulphur substances combined with one another or with other therapeutic agents. The invention also relates to the variable modes of administering the therapeutic substances. In particular, the invention relates to a novel method for combining active ingredients with wet cellulose, allowing the wet cellulose to act as an enteric vehicle.

(57) Resumen: Alteraciones de homeostasis redox en mamíferos forman la base de un número de síntomas, síndromes y enfermedades, incluyendo SIDA y cáncer, los cuales pueden ser tratados exitosamente por administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de sulfuro y/o compuestos de tiosulfato y/o compuestos de tionita y/o compuestos de tionato y/o especies químicas capaces de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello un compuesto de sulfuro, compuesto de tiosulfato, compuesto de tionita, o compuesto de tionato. Las composiciones únicas de esta invención contienen una o más "sustancias de azufre activo" en combinación entre sí o con otros agentes terapéuticos. La invención también abarca los modos de administración variables de las sustancias terapéuticas. En particular, un método novedoso para combinar ingredientes activos con celulosa húmeda se proporciona, el cual permite que la celulosa húmeda funcione como un vehículo entérico.

**COMPOSICIONES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO DE**  
**CONDICIONES PATOLÓGICAS RESULTANTES DE ESTRÉS**  
**OXIDATIVO Y/O DESEQUILIBRIO REDOX**

5

**Antecedentes de la Invención**

La presente invención se refiere a composiciones novedosas para y métodos para tratar síntomas, síndromes, 10 condiciones patológicas y problemas asociados con enfermedad regulados por estrés oxidativo. Estas condiciones incluyen cáncer, SIDA, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Down, enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades neurodegenerativas, caquexia secundaria a infección de VIH-1, 15 caquexia secundaria a cáncer y complejo relacionado con SIDA (ARC), e hipercolesterolemia. También incluida es la preparación novedosa de ingrediente activo con un vehículo entérico.

Tiosulfatos y sulfitos inorgánicos han encontrado uso amplio en farmacología y/o en la formulación de formas de 20 dosificación finales como conservadores, antioxidantes, o biocidas. Por ende, tiosulfatos encuentran aplicación en el tratamiento de envenenamiento con cianuro, condiciones alérgicas y sensibilización a fármacos ocasionada por preparaciones de oro, arsénico, mercurio o bismuto en humanos, y en medicina 25 veterinaria como antídotos a cianuro, como "desintoxicantes generales" y también en hinchazón y, de manera externa, en el tratamiento de tiña o sarna. Se afirma que la inyección de soluciones acuosas de tiosulfato de sodio y L-cisteína o su sal de sodio es efectiva contra "bacterias y virus" en general. La

- 2 -

patente US 4,148,885 otorgada a Renoux et al., divulga el uso de tiosulfato de sodio y metabisulfito de sodio como inmunoes-timulantes, pero estrictamente dentro del contexto de "un proceso para estimular la inmunidad de un organismo viviente",  
5 aunque solamente ratones se mencionan y solamente administración sub-cutánea fue empleada.

Los sulfitos también exhiben alguna actividad farmacológica contra los agentes responsables por ciertas condiciones parasíticas e infecciosas. Además, la patente alemana DE3419686 divulga soluciones de sulfito o bisulfito para tratar artritis o epilepsia. WO8402527 reclama actividad anti-tumor para adriamicina y daunomicina con la adición de sulfitos, sulfitos ácidos, pirosulfitos y/o ditionitas. La patente US 5,045,316 otorgada a Kaplan reclama que una combinación de un compuesto de vanadio iónico, un tiosulfato o sulfito, y opcionalmente selenio es útil para tratar tumores malignos, aterosclerosis y síndromes mentales en ancianos. Sin embargo, debe estar claro que en el estado de la técnica no se ha reclamado que ni tiosulfatos ni sulfitos actúen como se divulga en la presente por si mismos o en una mezcla entre sí y/o con compuestos de sulfuro, compuestos de tionita, o compuestos de tionato, cuando se entrega a un mamífero en necesidad de ello.

También deberá apreciarse que tanto tiosulfatos y sulfitos se descomponen rápidamente cuando se liberan en el estómago, tal que administración oral de soluciones acuosas, tabletas, o cápsulas conteniendo sulfitos o tiosulfatos no puede usarse para su entrega a las entrañas de un mamífero, a

- 3 -

menos de que un revestimiento entérico, vehículo entérico u otro sistema de entrega ad-hoc se emplee. Exactamente las mismas consideraciones aplican a ditionitas, las cuales se han usado (ver anteriormente) en combinación con adriamicina y daunomicina. Por otro lado, compuestos de sulfuro y compuestos de tionato no han sido, al mejor conocimiento del solicitante presente, ni reclamados para actuar como se divulga en la presente ni presentados como hipótesis por ser capaces de tal acción cuando se entregan a un mamífero.

Sin pretender limitarse por cualquier hipótesis o teoría particular, el pensamiento actual sobre la etiología de cáncer, SIDA, enfermedades cardiovasculares, diabetes, síndrome de Down, enfermedades inflamatorias crónicas y trastornos neurodegenerativos será revisado, en un intento por entender la base para el éxito sorprendente del método de tratamiento divulgado en la presente. Dado que diversas sustancias conteniendo azufre encontradas por el presente solicitante siendo farmacológicamente activas todas poseen propiedades reductoras, atención especial será dada a la posibilidad de que un eslabón exista entre los dos conjuntos de propiedades y para investigación que se basa en procesos de oxidación-reducción en células, especialmente si se enfoca en estrés oxidativo o sus manifestaciones patológicas.

En tejido humano saludable, un balance delicado entre proliferación celular y muerte celular existe, el cual cuando se perturba puede llevar a una enfermedad degenerativa (diabetes y sus complicaciones vasculares, anemia, artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral

- 4 -

Amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, distrofia muscular, distrofia miotónica, síndrome de fatiga crónica, ataxia de Friedreich, opacificación de lente ocular, nefrosis, necrosis hepática, dermatitis, déficit inmunológico pulmonar, encefalopatía hepática, degeneración macular, discapacidad de memoria relacionada con la edad, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, apoplejía, epilepsia, neuropatía periférica, neuropatía óptica, neuropatía anatómica, enfermedad neurogénica de intestinos, sordera sensorineural, disfunción de vejiga neurogénica, migraña, acidosis tubular renal, cardiomiopatía dilatante, falla hepática, acidemia láctica, envenenamiento con arsénico, silicosis, envenenamiento con paracetamol, asbestosis, asma, poliartritis reumática, síndrome de aflicción respiratoria adulta) en caso de pérdida celular prematura. De manera similar, perturbación de este balance puede llevar a una enfermedad hiper-proliferativa (cáncer, SIDA, infección por virus 1 de herpes simplex, patología vascular inducida por citomegalovirus, arteriosclerosis, ARC, hepatitis, tripanosomiasis, restenosis vascular, psoriasis, nefritis glomerular, rechazo de trasplante, etc.) en caso de sobre-acumulación celular. Deberá apuntarse que la función mitocondrial es la clave a este balance, dado que las mitocondrias regulan apoptosis - el mecanismo fisiológico para la eliminación de células en una manera controlada y oportuna.

25 El mecanismo de defensa de un mamífero (inmunidad humoral/celular regulada por linfocitos no fagocíticos, leucocitos polimorfonucleares fagocíticos, y monocitos/macrófagos vorazmente fagocíticos) elimina cuerpos

- 5 -

extraños tales como microorganismos (bacterias, rickettsias, virus, hongos, protozoarios o metazoarios) y células anormales, incluyendo células neo-formadas capaces de volverse un tumor canceroso tales como un carcinoma, sarcoma, mioma o tumor linfoide a través de hiper-proliferación.

Tumores cancerosos y malignidades hematológicas son usualmente una amenaza para la vida. En humanos incluyen, entre otros, tumores en la próstata, colon, pecho, pulmón, riñón, hígado, linfoma del sistema nervioso central (SNC), leucemia, 10 pancreáticos, gástricos, esofágicos, de ovarios, uterinos, testiculares y de la piel. La mayoría de los cánceres humanos y animales involucran células de origen epitelial, cuya transformación maligna resulta en carcinomas, es decir, tumores de origen de células epiteliales.

15 El balance entre proliferación celular y muerte celular en un mamífero saludable depende críticamente en tanto un sistema inmunológico intacto, y un balance sistémico afinado de manera aguda entre antioxidantes y oxidantes, lo cual será referido a continuación en la presente como "homeostasis redox". Más aun, homeostasis redox también es esencial para que 20 los componentes del sistema inmunológico funcionen de manera adecuada.

Reducción en pasos de oxígeno molecular (dioxígeno) a agua dentro de células mamíferas es la fuente del ATP necesario por la célula para dar energía a sus múltiples actividades. Sin embargo, los intermediarios parcialmente reducidos formados durante este proceso (anión de radical superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroperoxi y

- 6 -

radical hidroxi) son altamente reactivos y su fuga puede ser la causa de inflamación, toxicidad a oxígeno, estrés oxidativo, y/o daño oxidativo a bio-moléculas y estructuras celulares complejas tales como membranas y mitocondrias; estas especies parcialmente reducidas son colectivamente conocidas como "intermediarios de oxígeno reactivos" (ROIs). Más aún, algunas células pertenecientes al sistema inmunológico generan ácido hipocloroso o ROIs ("explosión respiratoria") de modo de usarlos como armas contra cuerpos extraños. Desintoxicación de xenobióticos (incluyendo fármacos) es otra fuente común de ROIs, así como la síntesis enzimática de prostaglandinas, tromoboxanos, y leucotrienos a partir de ácidos grasos poliinsaturados en células epiteliales.

Durante la última década, se ha vuelto evidente que ROIs desempeñan un rol directo extremadamente importante en transducción de señal. La mayoría de las fuentes de los ROIs involucrados en transducción de señal parecen inicialmente generar superóxido, cuyo desproporcionamiento entonces produce peróxido de hidrógeno. Como se menciona por Powis et al. ("Redox signaling and the control of cell growth and death", en Helmut Sies (ed.) "Antioxidants in disease mechanisms and therapy", Academic Press, 1997), señalización redox intracelular es el resultado de cambios controlados en el estado redox intracelular. Esta señalización puede regular el ciclo celular, incluyendo el control de síntesis de ADN, activación de enzimas, y expresión de genes. La señalización redox opera mediante cambiar la conformación de proteínas clave mediante cambiar el estado de oxidación de residuos cisteína en estas

- 7 -

proteínas. Estos cambios de conformación afectan la función biológica de la proteína. Estas proteínas sensibles a conformación directamente afectan crecimiento y diferenciación celular, así como apoptosis celular.

5 Una variedad de resultados experimentales, reportados entre 1994 y 2000, ilustran la importancia de estado redox/ROIs en sistemas de señalización celular y salud de mamíferos. Metalotioneína-III (MT-III) es una metalotioneína específica del cerebro, la cual se reduce marcadamente en el cerebro de 10 pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y otras enfermedades degenerativas. Estrés oxidativo parece ser uno de los principales factores que modulan expresión de ARNm (Ácido Ribonucleico Mensajero) de MT-III. Tensoactivo pulmonar, una mezcla de fosfolípidos y proteínas de tensoactivo (SP-A y SP-B) reduce 15 tensión superficial en la interfaz aire-líquido y protege la superficie epitelial grande del pulmón a partir de organismos infecciosos. Oxidantes celulares reducen expresión proteína de tensoactivo. También, antioxidantes reducen expresión de ciclo-oxigenasa-2, producción de prostaglandina y proliferación en 20 cáncer colorrectal.

Sobre-expresión de transportadores tipo mdr-1 en células de tumor contribuye a resistencia multi-fármacos. La inducción de ARNm de mdr-1 y de P-glicoproteína tipo mdr1 funcionalmente activa por elevación en niveles intra-celulares 5 de especies de oxígeno reactivas y la represión de ARNm de mdr-1 intrínseco y sobre-expresión de P-glicoproteína por antioxidantes soportan la conclusión que la expresión de las P-glicoproteínas mdr-1b reguladas en una manera sensible a redox.

- 8 -

En queratinocitos cultivados, hidroperóxido de hidroxitolueno butilado (BHTOOH) estimula un incremento dependiente del tiempo en actividad de enzima ornitina descarboxilasa (ODC) en paralelo por inducción de ARNm de ODC (ARNm que dirige síntesis de ODC), sugiriendo regulación de transcripción de ODC por BHTOOH. Agotamiento de glutationa intracellular ocasionó un potenciamiento de 5 veces de sensibilidad de queratinocitos a BHTOOH y consecuentemente, de promoción de tumores.

ROIs también pueden actuar indirectamente como transductores de señales mediante modificar la bio-disponibilidad de óxido nítrico (NO). Por ende, citoquinas inflamatorias tales como factor de necrosis de tumor alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (ILs) inducen sobre-producción de NO (óxido nítrico). NO es un mensajero sintetizado de manera endógena por una variedad de células de mamíferos incluyendo neuronas, células de músculo liso, macrófagos, neutrófilos, y plaquetas. De hecho hay comunicación cruzada entre ROIs y NO, dado que los efectos del último son influenciales sobre trayectorias de señalización reguladas por status redox tiólico.

Sin embargo, si superóxido y NO tienen interacción, un oxidante no radical poderoso, peroxinitrito (PN) se forma fácilmente. PN es capaz de oxidar un número de bio-moléculas y estructuras de célula complejas incluyendo enzimas tales como catalasa y glutamina sintetasa, proteínas contenido residuos de tirosina, ADN, mitocondrias cerebrales y lípidos de membrana tales como membranas sinaptosomales.

NO por si mismo ha estado implicado en una variedad

- 9 -

de trastornos neurodegenerativos y es un mediador en daño a neuronas excitotóxico y post-hipóxico. Rompimiento de cadena de ADN es inducido de manera sinérgica por NO y una catecolamina.

La mayoría de los organismos vivientes han evolucionado 5 mecanismos de defensa antioxidantes bien integrados, los cuales incluyen tanto enzimas antioxidantes tales como catalasa, superóxido dismutasas, glutationa peroxidases, quinona reductasa, diaforasa y ceruloplasmina y antioxidantes de bajo peso molecular (LMWAOs) tales como ácido pirúvico, glutationa 10 (GSH), ácido dihidrolipoico (DHLA), beta-caroteno, vitamina C, vitamina E y tioredoxina (TRX, una proteína portadora de hidrógeno, ditiólica, relativamente pequeña, ubicua).

Mientras que vitaminas antioxidantes y beta-caroteno 15 deben suministrarse a través del consumo de alimentos (v.gr., en frutas y vegetales), tanto el tripéptido tiólico glutationa y DHLA son antioxidantes endógenos, así como ácido pirúvico.

Ácido pirúvico, siendo un metabolito de tejido normal, es probablemente no tóxico y su alta efectividad como un "despojador de peróxido" está bien documentada; más aún, 20 después de despojar peróxido de hidrógeno o hidroperóxidos orgánicos se convierte en ácido acético, lo cual significa que es intrínsecamente incapaz de actuar como un pro-oxidante. A pesar de estos atributos, el rol del ácido pirúvico como un 25 antioxidante endógeno ha sido ampliamente sub-estimado: es probablemente un contribuyente importante pero sub-valorado a la capacidad de "amortiguamiento redox" de suero sanguíneo.

Glutationa (L-gamma-glutamil-L-cisteinilglicina) es un tiol intra-celular ubicuo en casi todos los tejidos mamífe-

- 10 -

ros; el hígado tiene niveles intra-celulares muy altos de GSH.

Además de mantener la integridad celular mediante llevar a efecto un ambiente reductor, GSH tiene funciones múltiples incluyendo desintoxicación de xenobióticos; síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos a través de su acción como una co-enzima; y prevenir que otros antioxidantes se vuelvan pro-oxidantes.

GSH lleva a efecto un ambiente intra-celular reductor mediante actuar como un despojador excelente de radicales libres tanto centrados en oxígeno y centrados en nitrógeno (intermediarios de nitrógeno reactivos, RNIs) y mediante fácilmente convertir oxidantes no radicales (PN, peróxidos, hidroperóxidos) hacia compuestos inofensivos. Después de actuar como una co-enzima o despojar ROIs o PN, GSH se oxida a GSSG (disulfuro de glutationa), a partir del cual GSH se regenera enzimáticamente. El sistema redox de GSH consiste de antioxidantes primarios y secundarios, incluyendo glutationa peroxidasa, glutationa reductasa, glutationa S-transferasa, y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Reacciones redox en las cuales GSH juega un rol incluyendo plegamiento de proteínas, conversión de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, y mantenimiento de conjuntos reducidos de vitaminas C y E; GSH pueden también sufrir intercambio de tiol-disulfuro reversible con proteínas conteniendo residuos cisteína (es decir, cistina) oxidados.

Mientras que en tejidos y glóbulos rojos (CA 131:156247v) GSH es el "regulador redox" líder, en plasma sanguíneo esta función ha sido asignada a albúmina, aunque los

- 11 -

solicitantes creen que ácido pirúvico también es un antioxidante clave en ambos ambientes.

Como se menciona anteriormente, DHLA y tioredoxina juegan roles que complementan a aquellos de GSH; sus formas 5 oxidadas pueden también reducirse fácilmente por acción de enzima. Vitaminas C y E, las cuales pueden fácilmente y reversiblemente actuar como donadores de hidrógeno también, contribuyen también a mantener el equilibrio oxidante-reductor intra-celular (homeostasis redox).

Mediante operar en una manera concertada y frecuentemente sinérgica, los mediadores redox GSH, DHLA, TRX, Vitamina C, Vitamina E, y las enzimas antioxidantes ayudan a mantener un ambiente intra-celular reductor. Este ambiente reductor lleva 10 a cabo una variedad de funciones celulares importantes. Primero, ayuda a mantener quinonas bio-activas en el estado 15 reducido. Por ejemplo, ubiquinonas cardiotónicas y vitamina K se mantienen en su estado reducido (ubiquinol/hidroquinona), tal que minimice la probabilidad de arilar ADN y de generar ROIs en condiciones anaerobias o aerobias. También, mantiene 20 catecolaminas (adrenalina, dopamina, etc.) en la condición reducida (hidroquinona), prevenir su oxidación irreversible a quinonaiminas del tipo adrenocromo. El ambiente intra-celular reductor también previene que la serotonina vasoactiva se oxide a una quinonaimina reactiva.

El ambiente intra-celular reductor previene la 5 desactivación de dihidrolipoamida deshidrogenasa del corazón y de otras enzimas sensibles a oxidante tales como glutamina sintetasa. El ambiente reductor atenúa respuestas de hipersen-

- 12 -

sibilidad inducidas por activación oxidativa de haptenos fenólicos, y conserva la integridad funcional de la barrera hematoencefálica, del epitelio intestinal, y del endotelio del corazón. También ayuda a conservar integridad citoesquelética.

5 El ambiente reductor protege a las membranas sinaptosomales contra oxidación, y previene la muerte de neuronas hipocampales. También es importante a fagocitos, pues soporta su migración aleatoria, quimiotaxis, ingestión y producción de superóxido.

10 De significación particular es el rol de un ambiente reductor en conservar la integridad funcional de mitocondrias.

15 GSH y glutationa peroxidasa (Gpx) juegan un rol crítico aquí, dado que las mitocondrias carecen de catalasa, una enzima la cual degrada peróxido de hidrógeno. "Enfermedades mitocondriales" son trastornos a los cuales déficit en actividad de cadena

respiratoria mitocondrial contribuye. Típicamente, estas deficiencias son ocasionadas por exposición de las células a óxido nítrico e hipoxia o isquemia o estrés oxidativo en el tejido. Estas deficiencias en antioxidantes o enzimas antioxi-

20 dantes pueden resultar en o exacerbar degeneración mitocondrial. Debe apuntarse que homeostasis redox también requiere un equilibrio de enzima antioxidante delicado en células: demasiada Superóxido Dismutasa (SOD) con relación a Gpx o catalasa

25 resulta en la acumulación de peróxido de hidrógeno, lo cual a su vez, a través de la reacción de Fenton, lleva a la producción de radical hidroxilo y daño celular concurrente. Sin embargo, demasiada poca enzima SOD tampoco es favorable debido

a que radicales superóxido en si mismos son tóxicos a células.

- 13 -

Por lo tanto, afinación aguda de las enzimas antioxidantes (junto con los antioxidantes no enzimáticos) se vuelve imperativo si la célula va a funcionar exitosamente en un ambiente rico en oxígeno.

5 Se cree que síndrome de Down es la consecuencia de una perturbación congénita en el balance de enzimas antioxidante, con daño a bio-moléculas importantes llevado por un ambiente intra-celular altamente pro-oxidante.

10 En la cara de estreses tales como lesión o infección, organismos rápidamente dirigen una multitud de respuestas: células inmunológicas son reclutadas y varios genes son rápidamente activados. El factor coordinador clave en esta activación es el factor de transcripción nuclear NF-κB, el cual 15 también juega un rol crucial en modular expresión de genes durante el crecimiento y desarrollo.

15 Entre los genes modulados por NF-κB están aquellos codificando citoquinas (TNF- $\alpha$ , ILs, etc.) y factores de crecimiento, inmuno-receptores, moléculas de adhesión, proteínas de fase aguda, otros factores de transcripción y reguladores, NO-sintasa, y genes virales. La mayoría de los genes 20 objetivo para NF-κB están intrínsecamente enlazados a una respuesta inflamatoria coordinada.

25 NF-κB tiene significancia de gran alcance para una variedad de condiciones patológicas en las cuales inflamación crónica, crecimiento, o activación viral ocurren, tales como tumorigénesis, infección de VIH (SIDA), aterosclerosis, diabetes, artritis reumatoide, bronquitis crónica, fibrosis cística, fibrosis pulmonar idiopática, ARDS, choque séptico,

- 14 -

cirrosis, colitis ulcerativa, lesión de reperfusión, enfermedad inflamatoria de intestinos, enfisema pulmonar, trastornos neurodegenerativos (Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, etc.), osteoporosis, asma, enfermedad renal, 5 sinovitis reumatoide, y el modelo animal de esclerosis múltiple, encefalomielitis alérgica experimental.

Un gen regulado por NF- $\kappa$ B importante es aquel que codifica el TNF- $\alpha$  de citoquina el cual juega un rol central en varias condiciones inflamatorias. Dado que TNF- $\alpha$  en si mismo es 10 un activador de NF- $\kappa$ B, el potencial para un ciclo de retroalimentación inflamatorio positivo con consecuencias desastrosas puede visualizarse.

Como se menciona anteriormente, la activación de NF- $\kappa$ B ha estado implicada en un rango amplio de enfermedades en 15 las cuales hay un componente inflamatorio y/o hiper-proliferativo incluyendo SIDA, donde la expresión de VIH es dependiente de NF- $\kappa$ B. Está claro ahora que ROI/RNI son mediadores de activación de NF- $\kappa$ B, y también que este proceso puede ser bloqueado por agentes antioxidantes.

Agentes antioxidantes también pueden inhibir la 20 producción de TNF- $\alpha$ . Producción excesiva o no regulada de TNF- $\alpha$  regula o exacerba un número de enfermedades incluyendo artritis reumatoide, espondolitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, sepsis, impacto séptico, impacto endotóxico, sepsis 25 gram-negativa, síndrome de impacto tóxico, ARDS, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, asbestosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción de huesos, lesión de reperfusión, reacción de injerto contra

- 15 -

anfitrión, rechazos de aloinjerto, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmuno-deficiencia adquirida (SIDA), complejo relacionado con SIDA, formación de queloide, formación de tejido de cicatriz, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, pirosis y fiebre y mialgias debidas a infección.

Aunque la mayoría de los expertos admitirían la posibilidad de que el curso de tiempo y aún el resultado final de una enfermedad se pueden modular de manera crítica mediante fortalecer el lado antioxidante del equilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes, es desafortunadamente verdadero que antioxidantes solos como agentes farmacológicamente activos no se han encontrado exhibiendo efectos terapéuticos extremadamente poderosos. Por ejemplo, el jurado aún está deliberando acerca de la efectividad de vitamina C como un agente terapéutico. Sin embargo, la vitamina C puede tener un rol en impedir el progreso de diabetes, catarata, enfermedad cardiaca, cáncer, envejecimiento, y una variedad de otros estados de enfermedad. Varios métodos para modular niveles celulares de GSH en enfermedades humanas asociadas con deficiencia de GSH y estrés oxidativo aún están siendo evaluados. DHLA, considerado en algunos lugares como un antioxidante "ideal" único permanece una posibilidad intrigante para el tratamiento de condiciones (notablemente SIDA, aterosclerosis y diabetes) relacionadas con estrés oxidativo.

Tratamiento de deficiencia severa de vitamina E con suplementos apropiados de la vitamina puede por lo menos detener el progreso de los aspectos neurológicos característi-

- 16 -

cos, pero en la mayoría de las condiciones neurológicas clínicas los beneficios terapéuticos de suplementación de antioxidantes aún requiere probarse. Por otro lado, vitamina E se ha reportado revirtiendo leuoplasia oral (una lesión pre-cancerosa). Beta-caroteno suplemental reduce la frecuencia de "micro-núcleos orales" (un indicador de daño genotóxico al epitelio oral) significativamente; también es efectivo contra leucoplasia oral. Resultados preliminares de estudios en pacientes infectados con VIH pre-caquécticos y caquécticos indican que la disminución de niveles en plasma de cistina, glutamina, y arginina pueden corregirse por N-Acetyl-L-Cisteína (NAC). Datos anecdóticos también sugieren que esta estrategia puede frenar o aún prevenir el progreso de la enfermedad.

Un reporte preliminar indica que pacientes de ARDS recibiendo NAC (por boca), alfa-tocoferol (por boca), selenio (iv) y ácido ascórbico (iv) dentro de 24 horas de diagnóstico por 3 días experimentaron una reducción significativa en mortalidad (n=25; 20% de mortalidad) comparados con un grupo de control (n=20; 65% de mortalidad); sin embargo, estos resultados tienen necesidad de validación.

Finalmente, una prueba aleatoria (n=65) con pacientes de carcinoma de vejiga de células transitorias confirmado por biopsia produjo resultados prometedores: el estimado de 5 años de recurrencia de tumor fue 91% en el "brazo RDA" (pacientes recibiendo multi-vitaminas en niveles RDA (Tolerancia Diaria Recomendada) contra 41% en el "brazo mega-dosis" (pacientes recibiendo multi-vitaminas en niveles RDA más 40,000 UI de retinol más 100 mg de piridoxina más 2,000 mg de ácido ascórbico).

- 17 -

co más 4,000 UI de alfa tocoferol más 90 mg de zinc).

Este éxito bastante limitado pudiera parecer en principio sorprendente en vista de los niveles disminuidos de antioxidantes principales seleccionados consistentemente encontrados en un número de estados de enfermedad (GSH en SIDA, hepatitis C, diabetes tipo II, colitis ulcerativa, ARDS, fibrosis pulmonar idiopática y síndromes neurodegenerativos; vitamina E en aterosclerosis, ARDS, síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, ácido ascórbico en ARDS; beta-caroteno en fibrosis cística; vitamina A en síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, etc.). El éxito limitado de este "enfoque de un sólo antioxidante mágico" puede ser razonalizado, sin embargo, mediante recordar que los mamíferos poseen mecanismos antioxidantes altamente evolucionados y bien integrados los cuales requieren la acción concertada y sinérgica de tanto enzimas antioxidantes y antioxidantes de bajo peso molecular, con diferentes antioxidantes operando de manera extra-celular y/o en compartimientos celulares específicos (micro-ambientes acuosos contra lipídicos) y teniendo traslape funcional limitado. Algunos antioxidantes destruyen especies peroxídicas y/o PN, otros rompen cadenas de radicales libres, aún otros agotan oxígeno singlete.

Hay otros obstáculos predecibles en el camino del enfoque de un "solo antioxidante" a terapia. Varios antioxidantes han sido mostrados siendo capaces de actuar como pro-oxidantes o como activadores de NF- $\kappa$ B "in vitro" y/o "in vivo" bajo condiciones bastante específicas, incluyendo ácido ascórbico, beta caroteno, glutathiona, flavonoides, NAC, y L-

cisteína. Evidencia limitada sugiere que administración de un solo antioxidante puede tener efectos adversos sobre los niveles en plasma de otros antioxidantes.

Después de esta valoración de la investigación 5 bioquímica actual sobre la etiología de cáncer, SIDA, enfermedades cardiovasculares, diabetes, síndrome de Down, enfermedades neurodegenerativas y enfermedades inflamatorias crónicas, las siguientes hipótesis pueden ayudar a explicar el éxito sobresaliente del sistema de terapia descrito en la presente:

10 (i) Las sustancias contenido azufre comprendidas por el sistema de terapia divulgado en la presente actúan como inductores de enzimas antioxidantes, con ello mejorando el sistema inmunológico y/o reactivando mitocondrias y/o incrementando niveles de GSH, es decir, sus efectos son similares a aquellos de 1,2-ditiola-3-tionas. (ii) Las sustancias 15 conteniendo azufre divulgadas en la presente actúan como activadores de enzima antioxidante poderosos. De manera específica, tienen interacción de manera química, como reductores, con enzimas desactivadas contenido enlaces de disulfuro los cuales son 20 por ende disociados y convertidos en grupos tioles con establecimiento concurrente de función de enzima. En este caso su efecto sería semejante a aquel de sulfuro de hidrógeno sobre papaína desactivada (oxidada). (iii) Las "sustancias de azufre 25 activas" descritas en la presente actúan (directamente o indirectamente) como inhibidores poderosos de factor de transcripción NF-κB y TNF alfa. (iv) Las sustancias contenido azufre sobre las cuales se basa la presente invención actúan indirectamente a través de la entrega de "equivalentes reducto-

- 19 -

res" a células sujetas a estrés oxidativo, su efecto siendo restablecimiento de homeostasis redox y función inmunológica. El mediador pudiera ser ácido pirúvico (ver anteriormente) dado que se conoce que el ácido pirúvico puede actuar sistemáticamente cuando se entrega a las entrañas; es decir, puede ser fácilmente transportado a partir de las entrañas a otros tejidos. Además, piruvato ha sido mostrado mejorando el sistema GSH endógeno. También, hay una relación lineal entre las relaciones de GSSG a GSH y lactato a piruvato en sangre humana antes, durante y después del ejercicio.

En un estudio sobre los requerimientos nutricionales de bacterias sulfato-reductoras de las entrañas humanas, se encontró que ácidos grasos de cadena corta tales como ácido butírico, ácido láctico, y otros ácidos orgánicos, alcoholes, y aminoácidos (pero no azúcares o compuestos aromáticos) estimularon la reducción de sulfato. Experimentos con dos cepas de *Desulfovibrio desulfuricans* aisladas a partir de heces humanas demostraron que ambas fueron capaces de reducir sulfito, tiosulfato o nitrato en ausencia de sulfato.

Por lo tanto, aunque la presente invención no se restringe por ninguna hipótesis, es posible que piruvato, sintetizado en las entrañas por microflora bacteriana a partir de lactato y sulfito o tiosulfato (o algunas otras especies de azufre capaces de sufrir reducción) se transporta entonces a los tejidos del mamífero, en donde actúa, principalmente en el nivel mitocondrial, como un despojador de peróxido y una fuente de tanto NADH y energía (mediante acetil co-enzima A). NADH (nicotinamida adenina dinucléotido reducido) puede entonces

- 20 -

reducir enzimáticamente ácido lipoico (LA) a DHLA, el cual puede a su vez reducir GSSG a GSH.

Considerando la seriedad de la pandemia del SIDA, la carga global de cáncer (con cerca de 10 millones de casos diagnosticados nuevos cada año), y los devastadores efectos de enfermedades tales como diabetes, enfermedades inflamatorias crónicas, patologías neurodegenerativas, y síndrome de Down, está claro que una necesidad apremiante existe por tratamientos efectivos de estados patológicos relacionados con estrés oxidativo y/o exacerbados o mediados por NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$ , tales como los referidos anteriormente. Esto se vuelve aún más claro cuando se considera el hecho de que enfermedades cardiovasculares (y aterosclerosis, la cual se cree que es la causa primaria subyacente) son la causa principal de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

#### Compendio de la Invención

La invención presenta una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria para administración oral, la composición incluyendo una sustancia de azufre activo, en donde la sustancia de azufre activo es capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o un hidrato, sal, o mezcla de los mismos; y opcionalmente un vehículo entérico.

La invención también presenta una composición farmacéutica para administración parentérica, la composición incluyendo una sustancia de azufre activo, en donde la sustan-

- 21 -

cia de azufre activo es una especie química capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o hidratos, sales, y mezclas de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes y adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

En ciertos aspectos, la composición farmacéutica incluye una sustancia de azufre activo seleccionada a partir del grupo que consiste en un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o un hidrato, sal, o mezcla de los mismos; y un vehículo entérico en forma de cápsula capaz de entregar la sustancia de azufre activo al tracto gastrointestinal inferior de un sujeto ante ingestión sin liberación sustancial de la sustancia de azufre activo en el estómago del sujeto.

En otros aspectos, la composición incluye un tercer agente y el tercer agente se selecciona a partir del grupo que consiste en vitaminas, micro-nutrientes, co-enzima Q10, glucosamina, sulfato de condroitina, triyodotironina, vinpoctina, pramiracetam, piracetam, hidergina, colina, niar, ácido gálico, sulfuro de dialilo, agentes anti-cáncer, inmuno-estimulantes, antibióticos, antagonistas de hormonas, agentes anti-virales, agentes anti-hipertensión, insulina, y agentes anti-inflamatorios.

En formas de realización particulares, las sustancias de azufre activo están presentes en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 1,500 mg. En otras formas de realiza-

- 22 -

ción, la forma de dosis unitaria es una cápsula de gelatina dura. En otras formas de realización, la forma de dosis unitaria es una cápsula resistente a ácido seleccionada a partir del grupo que consiste en: cápsulas acid-armor y cápsulas resistentes a ácido DRcaps.

En una forma de realización particular, la composición incluye alrededor de 214 partes por peso de hidrosulfuro de sodio (NaSH), alrededor de 640 partes por peso de agua destilada, y alrededor de 2,000 partes por peso de celulosa 10 micro-cristalina de grado alimenticio.

En una segunda forma de realización particular, la composición incluye alrededor de 372 partes por peso de tiosulfato de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), alrededor de 640 partes por peso de agua destilada, y alrededor de 2,000 partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio.

En todas las formas de realización de la invención, el vehículo entérico se selecciona a partir del grupo que consiste en: celulosa micro-cristalina húmeda, celulosa en polvo húmeda, hipromelosa, acetato-ftalato de celulosa, goma gelana, co-polímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxi propil metil celulosa, acetato succinato de hidroxi propil metil celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), co-polímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio, y ácido esteárico.

La invención además presenta características de un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada con estrés oxidativo, el método incluyendo administrar a un sujeto

- 23 -

en necesidad de ello una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria para administración oral, la composición incluyendo una sustancia de azufre activo, en donde la sustancia de azufre activo es capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o un hidrato, sal, o mezcla de los mismos; y opcionalmente un vehículo entérico.

En un aspecto, la invención presenta un método para tratar una enfermedad asociada con estrés oxidativo, el método incluyendo proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia de azufre activo seleccionada a partir del grupo que consiste en compuestos de sulfuro, compuestos de tionita, compuestos de tionato, compuestos de tiosulfato, hidratos, sales, y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para prevenir una enfermedad asociada con estrés oxidativo, el método incluyendo proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad profilácticamente efectiva de una sustancia de azufre activo seleccionada a partir del grupo que consiste en compuestos de sulfuro, compuestos de tionita, compuestos de tionato, compuestos de tiosulfato, hidratos, sales, y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la invención presenta un método para superar el déficit nutricional encontrado en sujetos que sufren de deficiencias de azufre, el método incluyendo proporcionar a

- 24 -

un sujeto en necesidad de ello una cantidad efectiva de una sustancia de azufre activo seleccionada a partir del grupo que consiste en compuestos de sulfuro, compuestos de tionita, compuestos de tionato, compuestos de tiosulfato, hidratos, sales, y mezclas de los mismos.

En aún otro aspecto, la invención presenta un método para administrar una sustancia de azufre activo a un sujeto en necesidad de ello mediante formular la sustancia de azufre activo con un vehículo entérico en forma de cápsula, en donde la sustancia de azufre activo se selecciona a partir del grupo que consiste en compuestos de sulfuro, compuestos de tionita, compuestos de tionato, compuestos de tiosulfato, hidratos, sales, y mezclas de los mismos y en donde el vehículo entérico es capaz de entregar la sustancia de azufre activo al tracto gastrointestinal inferior del sujeto ante ingestión sin liberación sustancial de la sustancia de azufre activo en el estómago del sujeto.

En un aspecto final, la invención presenta un método para entregar una sustancia de azufre activo a un sujeto en necesidad de ello por cualquier medio que lleva a contacto de la sustancia de azufre activo con su sitio de acción en el cuerpo del sujeto.

En formas de realización preferidas, el compuesto de sulfuro es sulfuro de hidrógeno. En todas las formas de realización de la invención, el sujeto es un mamífero.

#### Definiciones

“Sustancias de azufre activo”, como se definen en la invención presente, abarcan: 1) compuestos de sulfuro, 2)

- 25 -

compuestos de tiosulfato, 3) compuestos de tionato, 4) compuestos de tionita, y 5) especies químicas capaces de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de un compuesto de sulfuro, compuesto de tiosulfato, compuesto de tionita, o compuesto de tionato. Ejemplos no limitativos de tales especies químicas incluyen azufre elemental, el cual se conoce por ser bio-transformado en un compuesto de sulfuro (es decir, sulfuro de hidrógeno) y/o conjugados los cuales se conocen por ser transformados químicamente y/o enzimáticamente a compuestos de sulfuro, compuestos e tiosulfato, compuestos de tionita y/o compuestos de tionato.

Como se usa en la presente, "compuestos de sulfuro" son compuestos conteniendo formalmente la fracción  $S_n$  divalente ( $S$ =azufre;  $n=1, 2, 3 \dots$ ) químicamente enlazada a hidrógeno y/o un metal (o metales) y/o un catión (o cationes) poliatómico tales como sulfuro de hidrógeno, disulfuro de hidrógeno, tetrasulfuro de hidrógeno, hidrosulfuro de sodio, hidrosulfuro de sodio dihidratado, sulfuro de sodio, sulfuro de sodio nonahidratado, sulfuro de potasio, sulfuro de calcio, sulfuro de hierro (II), sulfuro de silicio (IV), sulfuro de zinc, sulfuro de bismuto (III), disulfuro de sodio, disulfuro de magnesio, disulfuro de hierro (II), tetrasulfuro de sodio, tetrasulfuro de bario, pentasulfuro de potasio, hexasulfuro de cesio, sulfuro de potasio y hierro (III), sulfuro de amonio, disulfuro de amonio, tetrasulfuro de amonio, y similares.

Como se usa en la presente, "compuestos de tiosulfato" son compuestos formalmente conteniendo la fracción tiosulfato

- 26 -

fato divalente ( $S_2O_3$ ) enlazada químicamente a hidrógeno y/o un metal (o metales) y/o un catión (o cationes) poliatómico, tales como tiosulfato de sodio ( $Na_2S_2O_3$ ), tiosulfato de potasio ( $K_2S_2O_3$ ), tiosulfato de sodio pentahidratado ( $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ ),  
5 tiosulfato de magnesio ( $MgS_2O_3$ ), tiosulfato de plata ( $AgS_2O_3$ ), tiosulfato de amonio ( $(NH_4)_2S_2O_3$ ), y similares.

Como se usa en la presente, "compuestos tionato" son compuestos formalmente conteniendo la fracción  $S_nO_6$  divalente (en donde  $n > 1$ ) enlazada químicamente a hidrógeno y/o un metal (o metales) y/o un catión (o cationes) poliatómico, tales como ditionato de calcio ( $CaS_2O_6$ ), ditionato de bario dihidratado ( $BaS_2O_6 \cdot 2H_2O$ ), tritionato de sodio, tetratrationato de sodio y similares.

Como se usa en la presente, "compuestos de tionita" son compuestos formalmente conteniendo la fracción  $S_nO_{2n}$  divalente (en donde  $n = 1$  o  $2$ ) enlazada químicamente a hidrógeno y/o un metal (o metales) y/o un catión (o cationes) poliatómico tales como sulfoxilato de zinc, ditionita de zinc, ditionita de sodio, ditionita de sodio dihidratada, y similares.

Por "suplemento dietario" se entiende un agente, sustancia, y/o mezcla de sustancias que es un suplemento alimenticio o suplemento nutricional con la intención de suplementar la dieta y proporcionar nutrientes, tales como vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos, o aminoácidos que pueden estar faltantes o pueden no consumirse en cantidades suficientes en la dieta de una persona.

Por "promover o mantener la salud general" se entiende ayudar a lograr un estado de salud humana que se

- 27 -

caracteriza por equilibrio homeostático con la condición estable de propiedades tales como temperatura, pH, electrolitos, y/o metabolitos.

Por "composición farmacéutica" se entiende un sistema que comprende una sustancia descrita en la presente, opcionalmente formulada con un excipiente aceptable, y fabricada o vendida con la aprobación de una agencia regulatoria gubernamental como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de enfermedad en un mamífero o para promover y mantener salud general. Composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas, por ejemplo, para administración oral en forma de dosis unitaria (v.gr., una tableta, cápsula, v.gr., una cápsula acid-armor comercializada por Arthur Andrew Medical, Inc., y/o una cápsula resistente a ácido DRcaps disponible de Capsulgel Inc., capsuleta, cápsula de ge, o jarabe); para administración tópica (v.gr., como una crema, gel, loción, o ungüento); para administración intravenosa (v.gr., como una solución estéril o dispersión coloidal libre de émbolos en partículas y en un sistema de solvente adecuado para uso intravenoso); o en cualquier otra formulación descrita en la presente.

Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a esa cantidad que debe ser administrada por día a un paciente (un humano o mamífero no humano) de modo de lograr un efecto anti-tumor; para modular una respuesta inmunológica; para modular expresión de genes; para mejorar síndrome de Down; para tratar hipercolesterolemia; para tratar trastornos gastrointestinales inflamatorios; para tratar enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer;

-28-

para tratar síndrome metabólico; para tratar leucemia; para resolver inflamación; para tratar diabetes o para tratar enfermedad cardiovascular. Métodos para determinar cantidades terapéuticamente efectivas son bien conocidos.

5 Como se usa en la presente, una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad que puede ser administrada a un paciente (v.gr., un humano o un mamífero no humano) para retrasar, o de preferencia prevenir el establecimiento de la enfermedad clínica. Una cantidad profilácticamente efectiva puede ser administrada a un paciente con una predisposición clínicamente determinada o susceptibilidad incrementada a desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, SIDA, y otras condiciones patológicas asociadas con estrés oxidativo, inflamación crónica, un desequilibrio en homeostasis redox, y/o disfunción inmunológica.

10 Por "cantidad segura y efectiva" se entiende la cantidad de una composición la cual es suficiente para producir una respuesta terapéutica y/o profiláctica deseada sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa en la manera de esta invención.

15 Como se usa en la presente, un "componente farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para uso con humanos y/o mamíferos no humanos sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) proporcional con una relación beneficio/riesgo

- 29 -

razonable. Un componente farmacéuticamente aceptable es cualquier ingrediente diferente a la sustancia descrita en la presente (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver la sustancia y/o sustancias activas, v.gr., jalea de petróleo y polietileno glicol) y teniendo las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Excipientes pueden incluir, por ejemplo: anti-adherentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimientos, adyuvantes de compresión, desintegradores, pigmentos (colores), emolientes, emulsionantes, rellenos (diluyentes), formadores o revestimientos de película, sabores, fragancias, deslizantes (mejoradores de flujo), lubricantes, conservadores, tintas de impresión, absorbentes, agentes de suspensión o dispersión, estabilizantes de coloide, edulcorantes, y agua. Excipientes incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, etilcelulosa, gelatina hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metilcelulosa, metil parabeno, celulosa micro-cristalina, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, povidona, almidón pre-gelatinizado, propil parabeno, goma laca, dióxido de silicio, carboximetil celulosa sódica, glicolato de almidón sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, y xilitol. Excipientes también pueden incluir diluyentes (v.gr., soluciones reguladoras salina y acuosas), vehículos acuosos, y vehículos no acuosos, por ejemplo, agua, etanol, polioles (tales como

- 30 -

glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de olivo, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo.

5 Por "vehículo entérico" se entiende un agente o compuesto añadido a las formulaciones descritas en la presente que permite que los ingredientes activos descritos en la presente (v.gr., sustancias de azufre activo) pasen a través del estómago para ser absorbidos en el tracto gastrointestinal 10 inferior. Un vehículo entérico es un agente o compuesto que protege contra los efectos de los jugos estomacales, los cuales pueden tener interacción con, destruir, o degradar al ingrediente(s) activo descrito en la presente. Ejemplos de vehículos entéricos incluyen pero no se limitan a: celulosa micro- 15 cristalina húmeda, celulosa en polvo húmeda, hipromelosa, acetato-ftalato de celulosa, goma gelana, co-polímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxil propil metil celulosa, acetato succinato de hidroxil propil metil celulosa, ftalato de 20 poli(acetato de vinilo), co-polímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio, y ácido esteárico.

Como se usa en la presente, "terapia de combinación" significa que el paciente (o mamífero no humano) en necesidad de tratamiento de acuerdo con la presente invención, es dado 25 medicamento no contemplado en la presente además de aquel divulgado en la presente. Terapia de combinación puede ser terapia secuencial donde el paciente o mamífero no humano es tratado primero con uno o más fármacos y luego el otro(s), o

- 31 -

terapia simultánea, cuando todos los fármacos son co-administrados.

Por "tratar" se entiende someter a un paciente a un régimen de tratamiento para el propósito de combatir una enfermedad o trastorno y obtener resultados benéficos o deseados, tales como resultados clínicos. Resultados benéficos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, resolución de inflamación, mejora en la calidad de vida, alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones; disminución de grado de enfermedad, trastorno, o condición; estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, trastorno, o condición; prevención de esparcimiento de la enfermedad, trastorno, o condición; retraso o frenado del progreso de la enfermedad, trastorno, o condición; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno, o condición; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable.

El término "mamíferos" tiene la intención de significar mamíferos tanto humanos y no humanos.

Como se usa en la presente, "entrañas" significa la 20 región abarcada por el tracto gastrointestinal inferior, la cual incluye al intestino delgado y sus partes (v.gr., el duodeno, yeyuno, e íleo), el intestino grueso y sus partes (v.gr., el ciego, colon, y recto), y/o el ano. El tracto gastrointestinal inferior excluye componentes del tracto 5 gastrointestinal superior incluyendo el esófago, estómago, y parte del duodeno.

Por "entregar" se entiende proporcionar y/o administrar al ingrediente(s) activo descrito en la presente (a) como

- 32 -

una solución o dispersión del ingrediente(s) activo por enteroclisis, de manera intravascular, intravenosa, intramuscular, intratecal, o sub-cutánea; (b) administración oral de tabletas revestidas de manera entérica, gránulos, cápsulas, etc. que contienen al ingrediente(s) activo y (opcionalmente) uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes. La composición puede ser administrada en la forma de tabletas revestidas con un revestimiento entérico; cápsulas teniendo una carcasa, un relleno comprendiendo al ingrediente activo, y un revestimiento entérico sobre la carcasa; o gránulos revestidos de manera entérica comprendiendo la sustancia de azufre activo. Los gránulos revestidos de manera entérica pueden incluirse dentro de una tableta, o como un relleno dentro de una cápsula; (c) por administración oral de cápsulas revestidas de manera no entérica conteniendo al ingrediente(s) activo y (opcionalmente) uno o mas vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes mezclados de manera íntima con, y/o absorbidos dentro, y/o adsorbidos sobre, un vehículo entérico, tal como celulosa micro-cristalina húmeda; (d) por administración oral de formulaciones de liberación retrasada conteniendo al ingrediente(s) activo y (opcionalmente) uno o más vehículos, diluyentes y adyuvantes; (e) por administración rectal, como mediante usar supositorios conteniendo al ingrediente(s) activo y (opcionalmente) uno o más vehículos, diluyentes y adyuvantes; (f) de manera transdérmica; (g) de manera transmucosal; o (h) mediante co-administración del ingrediente(s) activo con cualquier otro agente farmacológicamente activo tal como vitaminas, micro-nutrientes, co-enzima Q10, glucosamina, sulfato de condroitina, triyodoti-

- 33 -

ronina, vinpocetina, pramiracetam, piracetam, hidergina, colina, niar, ácido gálico, sulfuro de dialilo, agente(s) anti-cáncer, inmuno-estimulante(s), antibiótico(s), antagonista(s) de hormonas, agente(s) anti-virales, agente(s) anti-hipertensión, insulina y agente(s) anti-inflamatorios, opcionalmente incluyendo uno o más vehículos, portadores, diluyentes y adyuvantes ya sea oralmente (como en (b), (c), o (d) anteriores) o por enteroclisis (como en (a) anterior) o de manera rectal (como en (e) anterior).

10 "Administración parentérica" a un paciente (o mamífero no humano) incluye pero no se limita a: a) administración intravascular de soluciones/dispersiones conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; b) administración intramuscular de soluciones/dispersiones conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; c) administración sub-cutánea de soluciones/dispersiones conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; d) administración intratecal de soluciones/dispersiones conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; e) administración transdérmica de formulaciones apropiadas conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; f) administración transmucosal de formulaciones apropiadas

- 34 -

conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes; g) administración sublingual de formulaciones apropiadas conteniendo por lo menos una de las sustancias divulgadas en la presente y, opcionalmente, otros agentes activos y/o uno o más adyuvantes.

Por "problema asociado con enfermedad" se entiende un problema de salud derivado a partir de una enfermedad específica, tal como "caquexia secundaria a cáncer" o "degeneración muscular secundaria a SIDA".

Como se usa en la presente, "enfermedad regulada por estrés oxidativo" significa condiciones de salud relacionadas con una falla de células para mantener homeostasis redox, lo cual lleva a daño oxidativo por ROIs (Intermediarios de Oxígeno Reactivos) y RNIs (Intermediarios de Nitrógeno Reactivos). Cuando el equilibrio afinado de manera aguda entre antioxidantes y oxidantes se inclina en favor de los últimos, biomoléculas, membranas celulares y mitocondrias se dañan, el sistema inmunológico se compromete, señalización celular e inflamación se desequilibran y dado que las mitocondrias regulan apoptosis, el resultado es usualmente ya sea una enfermedad degenerativa (diabetes y sus complicaciones vasculares, anemia, artritis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, distrofia muscular, distrofia miotónica, síndrome de fatiga crónica, ataxia de Friedreich, opacificación de lente ocular, nefrosis, necrosis hepática, dermatitis, déficit inmunológico pulmonar, encefalopatía hepática, degeneración

- 35 -

macular, discapacidad de memoria relacionada con la edad, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, apoplejía, epilepsia, neuropatía periférica, neuropatía óptica, neuropatía anatómica, enfermedad neurogénica de intestinos, sordera sensorineural, 5 disfunción de vejiga neurogénica, migraña, acidosis tubular renal, cardiomielitis dilatante, falla hepática, acidemia láctica, envenenamiento con arsénico, silicosis, envenenamiento con paracetamol, asbestosis, asma, poliartritis reumática, síndrome de aflicción respiratoria adulta, etc.) o una enfermedad hiper-proliferativa tal como cáncer, SIDA, infección de virus 1 de herpes simplex, patología vascular inducida por citomegalovirus, arteriosclerosis, ARC, hepatitis, tripanosomiasis, restenosis vascular, psoriasis, nefritis glomerular, y/o rechazo de trasplantes. Enfermedades reguladas por estrés 10 oxidativo también incluyen enfermedades mitocondriales definidas en la presente como trastornos los cuales se caracterizan por déficit en la actividad de cadena respiratoria mitocondrial. Esta categoría incluye: a) deficiencias genéticas congénitas en actividad de uno o más componentes de la cadena 15 respiratoria mitocondrial, y b) deficiencias adquiridas en la actividad de uno o más componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, en donde tales deficiencias se ocasionan por, inter alia, daño oxidativo durante el envejecimiento, y/o exposición de células afectadas a NO.

25 Como se usa en la presente, el término "alrededor" significa  $\pm 20\%$  del valor recitado.

Finalmente, un número de abreviaturas se usan en esta solicitud. La abreviatura ASK, como se usa en la presente, se

- 36 -

refiere a la quinasa reguladora de señal de apóptosis de proteína. La abreviatura UI se refiere a Unidad Internacional. La abreviatura LTR se refiere a la frase repetición de terminal larga, mientras que mdr se refiere a resistencia a múltiples fármacos.

5

#### Descripción Detallada

Los presentes solicitantes de manera fortuita e inesperada descubrieron un sistema de terapia útil para tratar cáncer, SIDA, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Down, enfermedades inflamatorias crónicas, diabetes, enfermedades neurodegenerativas y otros estados de enfermedad mediados o exacerbados por estrés oxidativo. Este sistema comprende la entrega a las entrañas de un mamífero de cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más de los siguientes agentes activos: compuestos de sulfuro, compuestos de tiosulfato, compuestos de tionita, compuestos de tionato, y cualquier especie química capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello un compuesto de sulfuro, compuesto de tiosulfato, compuesto de tionita, o compuesto de tionato.

Los presentes solicitantes encontraron en una prueba clínica de evaluación preliminar con pacientes de cáncer humanos muy avanzados teniendo malignidades verificadas histológicamente representando un rango amplio de tipos de cáncer (leucemia, pecho, colon, pulmón, próstata, laringe, testículos, útero, páncreas, linfoma muscular, incluyendo linfoma en la pierna o músculos glúteos, carcinoma, sarcoma) que una tasa significativa y grado de reducción en tamaño de tumor ocurrió, frecuentemente seguido por remisión completa. El

10

15

20

25

- 37 -

sistema de terapia de la presente invención sustancialmente evita varios de los problemas bien conocidos y limitaciones de quimioterapia de cáncer convencional tal como desarrollo de variaciones de células malignas resistentes, toxicidad concurrente excesiva, dependencia de fase del ciclo celular y efectos secundarios mutagénicos.

En otras pruebas clínicas preliminares, los presentes solicitantes sorprendentemente encontraron evidencia clara de la efectividad de esencialmente el mismo sistema de terapia cuando se aplica a pacientes afligidos con síndrome de Down, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular.

#### **Condiciones y trastornos**

La presente invención se refiere a un método novedoso útil para prevenir y tratar cáncer, SIDA, ARC (complejo relacionado con SIDA), caquexia secundaria a SIDA, caquexia secundaria a cáncer, diabetes, síndrome de Down, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, trastornos inflamatorios gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer, artritis, síndrome metabólico, y enfermedades neurodegenerativas. Este método novedoso, útil para tratar dichas condiciones de enfermedad, comprende la entrega de cantidades terapéuticamente efectivas de los siguientes compuestos, ya sea individualmente o entremezcladas: compuestos de sulfuro, compuestos de tiosulfato, compuestos de tionita, compuestos de tionato, y cualquier especie química capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, o compuesto de tionato a las entrañas de un mamífero en necesidad de ello.

- 38 -

Esta invención además comprende tratamiento por "administración parentérica" de compuestos de tiosulfato y/o compuestos de tionato y/o compuestos de tionita y/o compuestos de sulfuro y/o cualquier especie química capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello un compuesto de sulfuro, compuesto de tiosulfato, compuesto de tionita, o compuesto de tionato a dicho paciente (o mamífero no humano) afigido con cáncer, SIDA, ARC, caquexia secundaria a cáncer, caquexia secundaria a SIDA, diabetes, síndrome de Down, enfermedad cardiovascular, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer, artritis, síndrome metabólico, o una enfermedad neurodegenerativa.

Esta invención además comprende tratamiento de un paciente (o mamífero no humano) afigido con cáncer, SIDA, ARC, caquexia secundaria a cáncer, caquexia secundaria a SIDA, diabetes, síndrome de Down, enfermedad cardiovascular, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer, artritis, síndrome metabólico, o una enfermedad neurodegenerativa por administración de cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos una de las sustancias presentes divulgadas por cualquier medio que produce contacto del agente o agentes activos con su sitio de acción en el cuerpo del mamífero.

#### Cáncer

Condiciones que pueden ser tratadas usando composiciones de la invención incluyen cánceres (tanto tumores sólidos y malignidades hematológicas). Cánceres son generalmente caracterizados por crecimiento celular no regulado, formación

- 39 -

de tumores malignos, e invasión a partes cercanas del cuerpo. Cánceres también pueden extenderse a partes más distantes del cuerpo a través del sistema linfático o torrente sanguíneo. Cánceres pueden ser un resultado de daño genético debido a uso de tabaco, ciertas infecciones, radiación, falta de actividad física, obesidad, y/o contaminantes ambientales. Cánceres también pueden ser un resultado de fallas genéticas existentes dentro de células para ocasionar enfermedades debidas a herencia genética. Exámenes pueden usarse para detectar cánceres antes de que cualquier síntoma notable aparezca y tratamiento puede ser dado a aquellos quienes están en mayores riesgos de desarrollar cánceres (v.gr., gente con una historia familiar de cánceres). Ejemplos de técnicas de examen para cáncer incluyen pero no se limitan a examinación física, pruebas de sangre u orina, toma de imágenes médicas, y/o pruebas genéticas. Ejemplos no limitativos de cánceres incluyen: cáncer de vejiga, cáncer de pecho, cáncer de colon y rectal, cáncer endometrial, cáncer de riñón o de células renales, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de ovarios, cáncer estomacal, emaciación (es decir, caquexia secundaria a cáncer, v.gr., pérdida de peso, atrofia muscular, fatiga, debilidad, y pérdida significativa del apetito), y cáncer de la tiroides.

25

SIDA y ARC

Las composiciones de la invención también son útiles para tratar síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), infección de virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y complejo

- 40 -

relacionado con SIDA (ARC). ARC se caracteriza por respuesta inmunológica humoral de células B elevada o hiperactiva comparada con reactividad de anticuerpos deprimida o normal en SIDA, hiperplasia folicular o mixta en nodos linfáticos de ARC, llevando a degeneración de linfocitos y agotamiento más típicos de SIDA, y sucesión evolutiva de lesiones histopatológica tales como localización de sarcoma de Kaposi. Estos síntomas señalan la transición de los sujetos sufriendo de ARC a SIDA.

Las composiciones de la invención pueden incluir tratamiento preventivo así como activo de infecciones oportunistas resultantes de infección de VIH y pueden también usarse para tratar caquexia secundaria a SIDA (v.gr., pérdida de peso, atrofia muscular, fatiga, debilidad, y pérdida significativa del apetito).

#### 15 Diabetes

Composiciones de la invención también pueden ser útiles para tratar y prevenir diabetes y sus complicaciones. Diabetes puede ser cualquier enfermedad metabólica en la cual una persona tiene alta azúcar sanguínea, ya sea debido a que el 20 cuerpo no produce suficiente insulina, o debido a que las células no responden a la insulina que se produce. Ejemplos no limitativos de diabetes incluyen, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, diabetes de gestación, diabetes congénita, diabetes relacionada con fibrosis cística, diabetes esteroidal, diabetes auto-inmunológica latente de adultos, y 25 diabetes monogénica. Complicaciones asociadas con diabetes incluyen pero no se limitan a hipoglicemia, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar no cetósico, enfermedad cardiovas-

- 41 -

cular, falla renal crónica, nefropatía diabética, neuropatía diabética, problemas de pies relacionados con diabetes (v.gr., ulceras de pie diabético), y retinopatía diabética.

#### *Enfermedades cardiovasculares*

5 Las composiciones de la invención también son útiles en tratar y prevenir enfermedades cardiovasculares. Como se usa en la presente, enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, arteriosclerosis, arritmias, enfermedad coronaria del corazón, isquemia, lesión por isquemia-reperfusión, 10 disfunción del endotelio, en particular aquellas disfunciones afectando la elasticidad de los vasos sanguíneos, restenosis, trombosis, angina, presión sanguínea alta, cardiomiopatía, enfermedad hiper-tensa del corazón, falla cardiaca, cor pulmonale, disritmias cardíacas, endocarditis, cardiomegalia 15 inflamatoria, miocarditis, infarto de miocardio, enfermedad valvular del corazón, apoplejía y enfermedad cerebrovascular, estenosis de válvula aórtica, falla congestiva del corazón, y enfermedad arterial periférica. En un aspecto, la invención incluye métodos para administrar las composiciones para 20 tratamiento crónico. En otro aspecto, la invención también incluye métodos para administrar las composiciones para tratamiento agudo.

#### *Enfermedades neurodegenerativas*

Composiciones de la invención también pueden usarse 25 para tratar y prevenir enfermedades neurodegenerativas. Enfermedades neurodegenerativas son cualquier enfermedad que se caracteriza por la pérdida progresiva de estructura o función de neuronas, incluyendo muerte de neuronas. Enfermedades

- 42 -

neurodegenerativas pueden ser ocasionadas por mutaciones genéticas (v.gr., mutación de triplete de nucleótido CAG), mal pliegue de proteína (v.gr., aglomeración de alfa-sinucleína, proteína tau hiper-fosforilada, y aglomeración de beta amiloide), mala regulación en trayectorias de degradación de proteína (v.gr., trayectoria ubiquitina-proteasoma y trayectorias autofagia-lisosoma), daño de membrana, disfunción mitocondrial, defectos en transporte axonal, y mala regulación de trayectorias de muerte celular programada (v.gr., apóptosis, autofágica, y citoplásmica). Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, afasia progresiva primaria, palsia supranuclear progresiva, ataxia espinocerebelar tipo 3, demencia fronto-temporal, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, trastornos de priones, atrofia de múltiples sistemas, paraparesis espástica hereditaria, ataxia de Friedreich, trastornos de neuro-desarrollo de la infancia, y amiloidosis.

20 Otras enfermedades y condiciones

Las sustancias terapéuticas de la invención también son útiles para tratar otras condiciones tales como: enfermedades gastrointestinales inflamatorias (v.gr., enfermedad de intestinos irritables), enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer (v.gr., enfermedad hepática, enfermedades pulmonares, en particular, edema pulmonar y fibrosis, psoriasis), síndrome metabólico, ansiedad, Hiperplasia Prostática Benigna (BPH), Síndrome de Túnel Capral, trastorno bipolar,

- 43 -

cataratas, Enfermedad Celiaca, Síndrome de Fatiga Crónica, COPD, depresión, fibromialgia, GERD, glaucoma, hipertensión, hipertiroidismo, influenza, piedras renales, enfermedad de Lyme, apnea del sueño, lupus eritematoso sistémico (SLE),  
5 tinnitus, cirrosis.

Las sustancias terapéuticas de la invención también son útiles para prevenir la pérdida del cabello, en promover crecimiento del cabello, en incrementar la anchura del cabello, en reducir arrugas, como un fármaco anti-envejecimiento general, como un fármaco de bienestar general, en sanado de heridas, en neuropatía, en detener fibrosis y formación de callos, en crecimiento de uñas, como un anti-inflamatorio tópico, proteger cilios del oído interno, en crecimiento de músculo y cartílago, en mejora, inhibición, y reversión de enfermedades auto-inmunológicas, en incrementar producción de óxido nítrico debido a su acción antioxidante, en incrementar producción de colágeno, en neuroprotección, en protección de riñones, en disminuir producción de anticuerpos en enfermedades auto-inmunológicas.

20 En general, las sustancias terapéuticas pueden usarse para prevenir y tratar enfermedades relacionadas con inhibición de inflamación y regulación a la alza de trayectorias pro-supervivencia. Las sustancias terapéuticas también son útiles en prevenir o minimizar daño (es decir, efectos secundarios) a partir de medicamentos que ocasionan producción de radicales libres. Los poderosos efectos anti-inflamatorios, citoprotectores, inmunomoduladores, y tróficos de las sustancias terapéuticas en la vasta mayoría de células normales parecen ser  
25

- 44 -

regulados principalmente por sus acciones como un antioxidante directo e indirecto extremadamente versátil y despojador de radicales libres.

#### **Alimento Médico**

5 La presente invención también se refiere a las sustancias terapéuticas descritas en la presente como alimento médico para consumo diario y para mantener y promover la salud general. En un aspecto, las sustancias terapéuticas de la invención se usan como una paravitamina para producir una 10 fuente suplemental de cisteína y sus derivados. Cisteína y sus derivados (v.gr., glutationa, taurina, conjugados de taurina con ácidos biliares, sulfuro de hidrógeno, y iones de sulfato) juegan un rol similar a aquel de vitaminas. Como vitaminas anti-oxidativas, cisteína y sus derivados juegan un rol en el 15 equilibrio oxidante/antioxidante e indirectamente en la regulación de procesos metabólicos. Suplementación de cisteína además de la dieta normal puede tener varios efectos benéficos, por ejemplo, suplementación de cisteína puede llevar a un incremento en la función muscular, función inmunológica, 20 concentración de albúmina en plasma y una disminución en la concentración de TNF- $\alpha$ . Suplementación puede también restablecer las reservas de cisteína y niveles de glutationa del cuerpo los cuales son fuerzas de potencia detrás de múltiples procesos relacionados con el envejecimiento.

25 En otro aspecto, las paravitaminas son alimentos médicos proporcionando una cantidad mínima de calorías y cantidad máxima de una forma bio-disponible de azufre pretendido para humanos no recibiendo suficiente azufre en sus dietas.

**Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento**

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas comprendiendo una o más de las sustancias anteriormente mencionadas y - opcionalmente - uno o más excipientes, vehículos, diluyentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Una composición de la presente invención puede administrarse por una variedad de métodos conocidos en la materia. Como se apreciará por los técnicos en la materia, la ruta y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración parentérica, intranasal, tópica, oral, o local, tal como por medios trans-dérmicos, para tratamiento profiláctico y/o terapéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas de manera parentérica (v.gr., por inyección intravenosa, intramuscular, o subcutánea), o por ingestión oral, o por aplicación tópica o inyección intra-articular en áreas afectadas por la condición vascular o de cáncer. Rutas de administración adicionales incluyen administración intravascular, intra-arterial, intratumoral, intraperitoneal, intraventricular, intraepidural, así como nasal, oftálmica, intraescleral, intraorbital, rectal, tópica, o de inhalación de aerosol. Administración de liberación sostenida también se incluye de manera específica en la invención, por medios tales como inyección de depósito o implantes o componentes erosionables. Por ende, la invención proporciona composiciones por "administración parentérica" que comprende los agentes anteriormente mencionados disueltos,

- 46 -

dispersos coloidalmente, o suspendidos en un vehículo aceptable, el cual puede ser no acuoso o acuoso, v.gr., agua, agua regulada, solución salina, PBS, y similares. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiere para aproximar condiciones fisiológicas, tales como ajuste de pH y agentes reguladores, agentes de ajuste de tonicidad, agentes de humectación, detergentes y similares.

La composición terapéutica y/o profiláctica puede estar en la forma de una solución, dispersión coloidal, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión, o un dispositivo de entrega para implante o puede presentarse como un polvo seco para ser usado como tal o para ser reconstituido con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. La composición puede estar en la forma de un saquillo, tableta, cápsula (v.gr., cápsula de gelatina dura y cápsula de gelatina suave), líquido, tableta de liberación sostenida para administración oral; o un líquido para administración intravenosa, intratecal, sub-cutánea o "parentérica"; o una crema o ungüento para administración tópica, o comprender un polímero u otro vehículo de liberación sostenida para administración local.

Métodos bien conocidos en la materia para hacer formulaciones se encuentran, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20a. ed., ed. A.R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA). Formulaciones para "administración parentérica" pueden, por ejemplo, contener excipientes, agua estéril, solución salina, polialquíleno glicoles tales como polietileno glicol, aceites

- 47 -

de origen vegetal, o naftalenos hidrogenados. Polímero de láctido biocompatible, biodegradable, co-polímero de láctido/glicólido, o co-polímeros de polioxietileno-polioxipropileno pueden usarse para controlar la liberación de las sustancias.

5 Formulaciones de nano-partículas (v.gr., nano-partículas biodegradables, nano-partículas de lípidos sólidos, liposomas) pueden usarse para controlar la bio-distribución de las sustancias. Otros sistemas de entrega potencialmente útiles incluyen partículas de co-polímero de etileno-acetato de 10 vinilo, bombas osmóticas, bombas intratecales, sistemas de infusión implantables, y liposomas. La concentración de la sustancia en la formulación varía dependiendo de un número de factores, incluyendo la dosificación del fármaco a ser administrado, y la ruta de administración.

15 Composiciones terapéuticas y/o profilácticas típicamente deben ser estériles y estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento. La composición puede ser formulada como una suspensión, micro-emulsión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración de 20 fármaco. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión conteniendo, por ejemplo, agua, etanol, jalea de petróleo (v.gr., Vaseline), poliol (v.gr., glicerol, propileno glicol, y polietileno glicoles líquidos, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, formuladas en diferentes porcentajes 25 (v.gr., 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, o 50% por peso en un medio de dispersión descrito en la presente). La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un revestimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del

- 48 -

5 tamaño de partículas requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensoactivos. En muchos casos, sería preferible para incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, o cloruro de sodio en la  
10 composición. Absorción prolongada de las composiciones inyectables puede oca-  
sionarse mediante incluir en la composición un agente que retrasa absorción, por ejemplo, sales de ácido esteárico y gelatina. Dispersiones coloidales pueden estabili-  
zarse a través de la adición de agentes bien conocidos en la  
materia.

15 Las composiciones de la invención pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencional, o pueden ser filtradas estériles. La dispersión acuosa resultante puede empaquetarse para uso como es, o liofilizarse, la preparación liofilizada estando combinada con un vehículo acuoso estéril previo a administración. El pH de las preparaciones típicamente  
20 será entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9 o entre 6 y 8, y lo más preferible entre 7 y 8, tal como 7 a 7.5. Las composiciones resultantes en forma sólida o semi-sólida pueden ser empaquetadas en múltiples unidades de una sola dosis, cada una conteniendo una cantidad fija de la composición, tal como en un paquete sellado de tabletas o cápsulas. La composición en forma sólida también puede empaquetarse en un saquillo o un recipiente por una cantidad flexible, tal como en un tubo  
25 susceptible de ser apretado diseñado para una crema o ungüento aplicable de manera tónica.

Suspensiones coloidales inyectables estériles pueden prepararse mediante incorporar el compuesto activo en la

- 49 -

cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiere, opcionalmente seguido por micro-filtración de esterilización. Generalmente, dispersiones son preparadas mediante incorporar el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de aquellos enumerados anteriormente. Regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada óptima (v.gr., una respuesta terapéutica y/o profiláctica). Por ejemplo, un solo bolo puede ser administrado, varias dosis divididas pueden ser administradas con el tiempo o la dosis puede ser reducida o incrementada proporcionalmente según se indica por las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden ser administradas una vez o dos veces a la semana por inyección sub-cutánea o una vez o dos veces mensualmente por inyección sub-cutánea.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parentéricas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosis unitaria como se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos siendo tratados; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculado para producir el efecto terapéutico o profiláctico deseado, opcionalmente en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas de dosis unitaria de la invención son dictadas por y directamente dependientes de (a)

- 50 -

las características únicas de la sustancia activa y el efecto terapéutico o profiláctico particular a ser logrado, y (b) las limitaciones inherentes en la materia de componer tal una sustancia activa para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Cuando las sustancias de la presente invención se administran como farmacéuticos, a humanos y animales, pueden ser dadas solas o como una composición farmacéutica conteniendo, por ejemplo, 1 a 100% (más preferentemente, 10 a 100%, tal como 90 a 100%) de ingrediente activo, opcionalmente en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Para administrar una composición de la invención por ciertas rutas de administración, puede ser necesario revestir la composición con, o co-administrar la composición con un material para prevenir su desactivación. Por ejemplo, la composición puede ser administrada a un sujeto en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas, un vehículo entérico, o un diluyente. Diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones reguladoras salina y acuosa. Liposomas incluyen emulsiones CGF de agua en aceite en agua así como liposomas convencionales (Strejan et al., *J. Neuroimmunol.* 7:27-41, 1984). Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersión coloidal inyectable estéril. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la materia y se incluye en la invención excepto donde cualquier medio o agente convención es incompatible con la sustancia

5

10

15

20

25

- 51 -

activa. Ejemplos de vehículos entéricos pueden incluir pero no se limitan a celulosa micro-cristalina húmeda, celulosa en polvo húmeda, co-polímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxil propil metil celulosa, acetato succinato de hidroxil propil metil celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo, co-polímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio, y ácido esteárico. Sustancias activas suplementarias también pueden incorporarse en las composiciones.

De manera acorde, esta invención se refiere a un método para preparar formas de dosificación farmacéuticamente aceptables conteniendo los ingredientes anteriormente mencionados y capaces de liberar al ingrediente o ingredientes farmacológicamente activos en las entrañas de un mamífero en necesidad de ello. Esta invención además comprende la formulación novedosa de sustancias de azufre activo para uso oral, mediante combinar los ingredientes activos con vehículos entéricos (v.gr., aquellos descritos en la presente). En ausencia de un vehículo entérico, algunos de los compuestos activos divulgados producen aflicción gástrica casi insopportable ante reaccionar con ácido en el estómago y liberación concurrente de grandes volúmenes de sulfuro de hidrógeno gaseoso (y tóxico). Un vehículo entérico novedoso es celulosa micro-cristalina o en polvo húmeda, la cual previamente había sido conocida como un desintegrante. Sin desear limitarse por teoría, se cree que mezclar sulfuros altamente reactivos con celulosa húmeda (u otros materiales con las mismas características) previene la liberación rápida de sulfuros en las áreas donde pueden

- 52 -

producir daño así como su reacción casi instantánea con ácido en el estómago con liberación concurrente de grandes volúmenes de sulfuro de hidrógeno gaseoso. De otra manera (como usualmente es el caso) cuando una cápsula de gelatina ordinaria 5 conteniendo fármaco y MCC alcanza al estómago y jugo gástrico, el cual contiene principalmente agua, hace contacto con la MCC seca, este material altamente poroso (por "acción de absorción") rápidamente absorbe jugo gástrico, se desintegra (según se pretende) y los contenidos de la cápsula se liberan rápidamente en el estómago. La celulosa húmeda, en contraste, estando ya húmeda absorbe significativamente menos agua, por ende permaneciendo intacta hasta que alcanza las entrañas.

La presente invención además comprende administrar una de las formulaciones descritas en la presente a mamíferos no humanos, es decir, como medicamento veterinario para 15 tratamiento de dichos mamíferos no humanos en necesidad de ello, así como para propósitos profilácticos.

El solicitante ha demostrado que entrega a un paciente (o mamífero no humano) afegeido on cáncer, hipercolesterolemia/enfermedad cardiovascular, o síndrome de Down de 20 cantidades seguras y efectivas de las composiciones presentes divulgadas constituye un método de tratamiento efectivo.

En pacientes con cáncer, tratamiento de acuerdo con esta invención usualmente traerá una reducción rápida y marcada 25 de tamaño de tumores: tal reducción de tamaño es evidencia clínica característica para muerte de células malignas y degeneración (oncolisis); una reducción similar en contenido de células malignas de tejidos conteniendo células malignas

- 53 -

dispersas (no aglomeradas) usualmente resultará también de tratamiento llevado a cabo según se prescribe en esta invención. De hecho, dosificación debe monitorizarse de manera cercana para evitar cualquier efecto secundario debido a ya sea toxicidad de medicamento o liberación masiva de toxinas por lisis de células malignas; puede ser preferible tratar en cursos cortos de varios días, dejando unos días entre ellos.

Una cantidad efectiva de las composiciones descritas en la presente puede administrarse para tratamientos profiláticos o terapéuticos. En aplicaciones profilácticas, composiciones pueden administrarse a un sujeto con una predisposición clínicamente determinada o susceptibilidad incrementada a desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, SIDA, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes a cáncer, síndrome metabólico, y otras condiciones patológicas asociadas con estrés oxidativo, un desequilibrio en homeostasis redox, inflamación crónica, y/o disfunción inmuno-lógica. Composiciones de la invención pueden ser administradas a un paciente (v.g., un mamífero, humano o no humano) en una cantidad suficiente para retrasar, reducir, o de preferencia prevenir el establecimiento de la enfermedad clínica. En aplicaciones terapéuticas, composiciones se administran a un paciente (v.gr., un humano) que ya sufre de una enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, una enfermedad neurodegenerativa, SIDA, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes que cáncer, síndrome metabólico, y otras condiciones patológicas asociadas

- 54 -

con estrés oxidativo, un desequilibrio en homeostasis redox, y/o inflamación crónica, y/o disfunción inmunológica, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos parcialmente detener los síntomas de la condición y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para cumplir este propósito se define como una "dosis terapéuticamente efectiva", una cantidad de un compuesto suficiente para sustancialmente mejorar algún síntoma asociado con una enfermedad o una condición médica. Por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular, cáncer, diabetes, una enfermedad neurodegenerativa, SIDA, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, enfermedades hiper-proliferativas diferentes que cáncer, síndrome metabólico, y otras condiciones patológicas asociadas con estrés oxidativo, un desequilibrio en homeostasis redox, y/o inflamación crónica, y/o disfunción inmunológica, un agente o sustancia que disminuye, previene, retrasa, suprime, o detiene cualquier síntoma de la enfermedad o condición sería terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o sustancia no se requiere para curar una enfermedad o condición pero proporcionaría un tratamiento para una enfermedad o condición tal que el establecimiento de la enfermedad o condición se retrase, obstruya, o prevenga, o los síntomas de la enfermedad o condición se mejoran, o el término de la enfermedad o condición se cambia o, por ejemplo, es menos severo o la recuperación se acelera en un individuo.

En situaciones agudas el paciente o mamífero no humano puede ser dado una "dosis de carga" inicial alta, seguida por una "dosis de mantenimiento" 50% menor.

- 55 -

En cada instancia monitorización cercana del paciente o mamífero no humano es necesaria, especialmente ante administración inicial de cualquiera de las formulaciones divulgadas en la presente, dado que una reacción alérgica suave o severa (incluyendo choque anafiláctico) puede seguir en individuos susceptibles. Aunque tal reacción alérgica no se observó en cualquiera de los numerosos pacientes tratados hasta ahora, es un hecho bien conocido que administración oral de sulfitos y metabisulfitos ha provocado este tipo de reacción (episodios asmáticos, por ejemplo) en individuos susceptibles.

Afortunadamente, susceptibilidad a sulfito entre la población general es probablemente muy baja, dado que "compuestos de sulfito" son ampliamente usados como "adyuvantes farmacéuticos" (antioxidantes) en muchos tipos de formas de dosificación para administración oral ("The Merck Index" 12a Edición, monografía #8784, Merck and Co., 1996). Sin embargo, también se conoce que la preponderancia de susceptibilidad a sulfito entre pacientes asmáticos es mayor que entre la población general; por lo tanto es aconsejable asegurar que pacientes en este grupo de "alto riesgo" pueda clasificarse y declararse no susceptible a sulfitos administrados oralmente antes de que se instituya tratamiento.

Las composiciones y formulaciones de la presente invención pueden usarse en combinación con ya sea métodos de tratamiento o terapia convencionales o pueden usarse por separado de métodos de tratamiento o terapia convencionales. Cuando las sustancias y formulaciones de esta invención se administran en terapias de combinación con otros agentes,

- 56 -

pueden administrarse secuencialmente o concurrentemente a un individuo. Alternativamente, composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen una combinación de una sustancia o formulación de la presente invención opcionalmente en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente, y otro agente terapéutico o profiláctico conocido en la materia.

Los agentes formulados pueden ser empaquetados juntos como un kit. Ejemplos no limitativos incluyen kits que contienen, v.gr., dos píldoras, una píldora y un polvo, un supositorio y un líquido en un frasco, dos cremas tópicas, etc. El kit puede incluir componentes opcionales que ayudan en la administración de la dosis unitaria a pacientes, tales como frascos para reconstituir formas de polvo, jeringas para inyección, sistemas de entrega IV a la medida, inhaladores, etc. Adicionalmente, el kit de dosis unitaria puede contener instrucciones para preparación y administración de las composiciones. El kit puede ser fabricado como una dosis unitaria de un solo uso para un paciente, usos múltiples para un paciente particular (a una dosis constante o en el cual los compuestos individuales pueden variar en potencia como progresos de terapia; o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para administración a múltiples pacientes ("empaquetado en volumen"). Los componentes del kit pueden ser ensamblados en cartones, envases de ampolla, botellas, tubos, y similares.

#### **Dosis**

Será concebido por los técnicos en la materia que las dosificaciones diarias actuales de las composiciones anteriores

- 57 -

5 a ser administrados a un paciente o a un mamífero no humano dependerá por completo dentro de la discreción del médico o veterinario, según pueda ser el caso. Por ende, la dosificación diaria para un macho humano adulto de peso promedio (es decir, alrededor de 70 kg) debe ser mayor que para un niño (o para un mamífero no humano de peso menor que el macho humano promedio) si otros factores son iguales, pero lo contrario sería esperado cuando se trata con, v.gr., ya sea humanos o mamíferos no humanos más pesados que el macho humano promedio.

10 Adicionalmente, por supuesto, la dosificación apropiada administrada en cualquier caso variará con la edad, condición de salud general, naturaleza y grado de síntomas y naturaleza de tratamiento concurrente (si lo hubiera). Además, el nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad 15 de factores farmacocinéticos incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de absorción del agente particular siendo empleada, la duración del tratamiento, otros fármacos, sustancias y/o materiales 20 usados en combinación con las composiciones particulares empleadas.

5 Por ejemplo, el médico o veterinario puede comenzar dosis de las sustancias de la invención empleadas en la composición farmacéutica en niveles menores que los requeridos de modo de lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que el efecto deseado se logre. En general, una dosis diaria adecuada de una composición de la invención será esa cantidad de la sustancia la cual es la

- 58 -

dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Tal una dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. De preferencia, la dosis diaria efectiva de una composición terapéutica y/o profiláctica puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado en intervalos apropiados a través del día, opcionalmente, en formas de dosis unitaria. En formas de realización preferidas, la forma de dosis unitaria es una cápsula resistente a ácido tal como la cápsula acid-armor, comercializada por Arthur Andrew Medical, Inc. o cápsula resistente a ácido DRcaps, disponible de Capsugel Inc.

En todos los casos, tratamiento debe ser ajustado según se requiere en la base de evaluaciones clínicas individuales frecuentes, con consideración debida de resultados de prueba apropiados.

Niveles de dosificación terapéutica preferidos son entre alrededor de 75 mg a alrededor de 2,500 mg (v.gr., 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1,000, 1,025, 1,050, 1,075, 1,100, 1,150, 1,200, 1,250, 1,300, 1,350, 1,400, 1,450, 1,500, 1,550, 1,600, 1,650, 1,700, o 1,750, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, or 2,500 mg) de ingrediente(s) activo (v.gr., cualquiera de las sustancias de azufre activo descritas en la presente) por día administrado oralmente a adultos de peso promedio afligidos con la mayoría de los síntomas, síndromes y condiciones patológicas descritos en la presente. Niveles de dosificación profiláctica preferidos

- 59 -

son entre alrededor de 75 mg y alrededor de 800 mg (v.gr., 100, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 650, 700, o 750 mg). En cáncer, SIDA, y algunas patológicas crónicas o refractarias, 5 los niveles de dosificación oral preferidos son 2,000 mg por día o mayor (v.gr., 2,450, 2,500, 3,000, 3,500, 4,000, 8,000 mg, o 10 g) para un adulto de peso promedio. Para niños a 10 afligidos con cáncer, la dosis puede ser titulada (v.gr., la dosis puede ser escalada gradualmente hasta que signos de toxicidad gastrointestinal aparezcan, tales como diarrea o nausea). En formas de realización preferidas, las composiciones farmacéuticas de la invención son extremadamente seguras para administración oral y la mayoría de los pacientes pueden tolerar dosis más altas conforme el tratamiento progresá.

#### 15 **Terapia de combinación**

La presente invención también comprende el uso de terapias de combinación involucrando administración de los ingredientes activos anteriormente mencionados con los siguientes agentes activos y/o compuestos.

#### 10 **Fármacos de prevención para enfermedades cardiovasculares**

Composiciones de la invención pueden ser administradas en combinación con uno o más fármacos que se usan como fármacos de prevención secundarios para enfermedades cardiovasculares. Ejemplos de fármacos preventivos incluyen, pero no se limitan a, bloqueadores  $\beta$  (v.gr., agentes no selectivos, v.gr., alprenolol, carteolol, oxprenolol, sotalol, timolol, v.gr., agentes  $\beta_1$ -selectivos, v.gr., acebutolol, betaxolol, celiprolol, metoprolol, v.gr., agentes  $\beta_2$ -selectivos, v.gr., butaxamina,

- 60 -

v.gr., agentes  $\beta_3$ -selectivos, v.gr., SR 59230A), estatinas (v.gr., atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pravastatina, simvastatina, y rosuvastatina), fibratos (v.gr., bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozil, y fenofibrato), biguanidas (v.gr., metformina, fenformina, buformina, y proguanila), agentes anti-hipertensión, y/o inhibidores de ACE (v.gr., agentes conteniendo sulfhidrilo, v.gr., captopril, zofenopril, v.gr., agentes conteniendo dicarboxilato, v.gr., enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, imidapril, v.gr., agentes conteniendo fosfato, v.gr., fosinopril).

#### *Fármacos anti-neurodegenerativos*

La composición de la invención puede ser administrada en combinación con uno o más fármacos anti-neurodegenerativos.

Ejemplos de fármacos anti-neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de acetilcolinesterasa (v.gr., donepezil, galantamina, y rivastigmina), agente anti-glutamato (v.gr., amantadina, GABA-érgico, ácido valproico), reserpina, tetrabenazina, neurolépticos típicos/atípicos, anti-depresivos tricíclicos, SSRIs, carbamazepina, baclofeno, tizanidina, hidergina, colina, piracetam, y lamotrigina.

#### *Fármacos anti-inflamatorios*

La composición de la invención puede ser administrada en combinación con uno o más fármacos anti-inflamatorios.

Ejemplos de fármacos anti-inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, esteroides (v.gr., glucocorticoides, v.gr., corticoesteroides), fármacos anti-inflamatorios no esteroidales (NSAIDs) (v.gr., aspirina, diflunisal, salsalato, ibuprofeno,

- 61 -

naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, sulindac, etodolac, cеторолак, nabumetona, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, firocoxib, nimesulida, y licofelona), derivados anti-inflamatorios selectivos inmunológicos (ImSAIDs) (v.gr., fenilalanina-glutamina-glicina (FEG) y su forma D-isomérica (feG)) y/o hierbas Harpagophytum, hisopo, jengibre, cúrcuma, Arnica montana, y corteza de sauce)

10 *Suplementos Dietarios*

La composición de la invención puede ser administrada en combinación con uno o más suplementos dietarios para promover y/o mantener salud general. Ejemplos de suplementos dietarios incluyen, pero no se limitan a, una vitamina (v.gr., Vitamina A, Vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>7</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, Vitamina C, Vitamina D, Co-enzima Q, Vitamina E, y Vitamina K), un mineral (v.gr., potasio, cloro, sodio, calcio, magnesio, fósforo, zinc, iron, manganeso, cobre, yodo, selenio, y molibdeno), una hierba o botánico (v.gr., hierba de San Juan, kava, Shilajit, y medicinas herbales chinas), un aminoácido (v.gr., glicina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, triptofano, y fenilalanina), glucosamina, sulfato de condroitina, vinpocetina, pramiracetam, sulfuro de dialilo, un concentrado, constituyente, extracto, y/o una combinación de cualquiera de los anteriores, y/o micro-nutrientes.

5 *Fármacos anti-cáncer/anti-proliferativos*

La composición de la invención puede formularse o administrarse en combinación con uno o más fármacos anti-

- 62 -

cáncer. Ejemplos de agentes anti-cáncer incluyen, pero no se limitan a: agentes quimioterapéuticos (v.gr., trióxido de arsénico, cisplatina, carboplatina, clorambucilo, melfalano, nedaplatina, oxaliplatina, tetranitrato de triplatina, satraplatina, imatinib, nilotinib, dasatinib, y radicicol), agentes inmunomoduladores (v.gr., metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina A, minociclina, azatioprina, antibióticos (v.gr., tacrolimus), metilprednisolona, corticoesteroides, esteroides, micofenolato, mofetil, rapamicina, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, moduladores de receptor de células T, y moduladores de receptor de citoquina), agentes anti-angiogénicos (v.gr., bevacizumab, suramina, y etratiomolibdato), inhibidores de mitosis (v.gr., paclitaxel, vinorelbina, docetaxel, abazitaxel, ixabepilona, larotaxel, ortataxel, tesetaxel, vinblastina, vincristina, vinflutinina, y vindesina), análogos de nucleósido (v.gr., gemcitabina, azacitidina, capecitabina, carmofur, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, mercaptoperina, pentostatina, tegafur, y tioguanina), agentes intercaladores de ADN (v.gr., doxorubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, y plicamicina), inhibidores de topoisomerasa (v.gr., irinotecano, aclarubicina, amrubicina, belotecano, camptotecina, daunorubicina, epirubicina, etopósido, idarubicina, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, tenipósido, topotecano, valrubicina, y zorubicina), antimetabolitos de folato (v.gr., pemetrexed, aminopterina, metotrexato, pralatrexato, y raltitrexed), mitocanos (v.gr., dicloroacetato de sodio y ácido 3-bromopirúvico), y otros

- 63 -

agentes de dirección (v.gr., agentes que se dirigen a enzimas o proteínas particulares involucradas en cáncer o agentes que apuntan a órganos o tipos de cáncer particulares), y combinaciones de los mismos.

5 *Fármacos para Síndrome Metabólico*

La presente invención también comprende el uso de terapias de combinación con fármacos usados para tratar o prevenir síndrome metabólico. Fármacos en esta categoría deben ser diseñados para dirigirse a los componentes específicos del síndrome metabólico que están presentes en el paciente. Por ejemplo, clases de fármacos reductores de colesterol incluyen estatinas y fibratos. Medicamentos de presión sanguínea de varia clases pueden también usarse (v.gr., aspirina para reducir riesgo cardiaco y suplementos tales como ácidos grasos omega 3 y aceites de pescado). Fármacos usados para tratar diabetes tipo 2 tales como Metformina también han sido encontrados para prevenir establecimiento de diabetes en gente con síndrome metabólico.

20 *Fármacos para tratamiento de SIDA y otras terapias de combinación*

La presente invención también comprende el uso de terapias de combinación con inmunoestimulante(s) (v.gr., prolactina, hormona de crecimiento, vitamina D, ácido desoxicólico), antagonista(s) y agonista(s) de hormonas (v.gr., triyodotironina, insulina), agente(s) anti-viral (v.gr., ácido gálico), fármacos usados en el tratamiento de SIDA (v.gr., productos de combinación, v.gr., efavirenza, tenofovir, emtricitabina, rilpivirina, cobicistat; inhibidores de trans-

- 64 -

criptasa inversa de nucleósido (NRTIs), v.gr., lamivudina, abacavir, zalcitabina, disoproxil, fumarato, didanosina, ddC, AZT, ZDV; inhibidores de transcriptasa inversa no de nucleósido (NNRTIs), v.gr., rilpivirina, etravirina, delavirdina, nevirapina; inhibidores de proteasa, v.gr., amprenavir, tipranavir, saquinavir; inhibidores de fusión; antagonistas de co-receptor CCR5; e inhibidores de transferencia de cadena de VIH integrasa), y antibióticos.

#### **Ejemplos**

La invención puede ser ilustrada por los siguientes ejemplos no limitativos. Estos ejemplos se mencionan meramente para propósitos ilustrativos y muchas otras variaciones pueden usarse.

#### **Ejemplo de Formulación 1**

Doscientas catorce (214) partes por peso de hidrosulfuro de sodio (NaSH), seiscientas cuarenta (640) partes por peso de agua destilada y dos mil (2,000) partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio se mezclaron físicamente minuciosamente a temperatura ambiente. La mezcla en polvo final se usó para llenar cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándar, con 1,000 miligramos por cápsula.

#### **Ejemplo de Formulación 2**

Trescientas setenta y dos (372) partes por peso de tiosulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), seiscientas cuarenta (640) partes por peso de agua destilada y dos mil (2,000) partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio se mezclaron físicamente minuciosamente a temperatura ambiente. La mezcla en polvo final se usó para llenar cápsulas de gelatina dura de dos

- 65 -

piezas, estándar, con 1,000 miligramos por cápsula.

**Ejemplo de Formulación 3**

Cuatrocientas sesenta y cuatro (464) partes por peso de metabisulfito de potasio ( $K_2S_2O_5$ ), seiscientas cuarenta (640) partes por peso de agua destilada y dos mil (2,000) partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio se mezclaron físicamente minuciosamente a temperatura ambiente. La mezcla en polvo final se usó para llenar cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándar, con 1,000 miligramos por cápsula.

**Ejemplo de Formulación 4**

Mil quinientas treinta y dos (1,532) partes por peso de tiosulfato de sodio ( $Na_2S_2O_3$ ), doscientas treinta y dos (232) partes por peso de metabisulfito de potasio, doscientas doce (212) partes por peso de metabisulfito de sodio, cuatrocientas dieciocho (418) partes por peso de sulfuro de sodio nonahidratado, mil noventa (1,090) partes por peso de agua destilada y dos mil (2,000) partes por peso de celulosa micro-cristalina se mezclaron físicamente minuciosamente a temperatura ambiente. La mezcla en polvo resultante se usó para llenar cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándar, con 1,000 miligramos por cápsula.

**Ejemplo de Utilidad 1**

Paciente: Hombre, 74 años de edad.

Condición de línea de base: Carcinoma de laringe epidermoide escasamente diferenciado con necrosis severa. El tumor no es operable debido a la caquexia marcada y condición cardiovascular crítica del paciente. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal.

- 66 -

Régimen de tratamiento: Administración de 24 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 1" (aproximadamente 75 mg de ingrediente activo y 925 mg de ingredientes inertes).

5 Resultado de tratamiento: Al final de la primera semana, el tamaño de tumor se redujo a la mitad; al final de la tercera semana, el tamaño de tumor fue una cuarta parte del tamaño original.

10 **Ejemplo de Utilidad 2**

Paciente: Hombre, 15 años de edad.

Condición de línea de base: Leucemia linfocítica aguda refractaria a quimioterapia convencional. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal.

15 Régimen de tratamiento: Administración de 18 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 2" (aproximadamente 125 mg de ingrediente activo y 875 mg de ingredientes inertes).

20 Resultado de tratamiento: Al final de la segunda semana, el conteo sanguíneo del paciente (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) presentó una reducción alarmante, asociada con una condición crítica que requirió varias transfusiones sanguíneas. Al final de la tercera semana la condición del paciente fue estable, presentando un conteo sanguíneo normal y una reducción en conteo de blastos de 90% a 38%. Al final de la cuarta semana, todos los parámetros sanguíneos fueron normales (incluyendo un conteo de blastos de cero). El estado del paciente se diagnosticó como normal con remisión total.

25

- 67 -

### **Ejemplo de Utilidad 3**

Paciente: Hombre, 38 años de edad.

Condición de línea de base: Seminoma refractario a radioterapia y a quimioterapia convencional.

5 Régimen de tratamiento: Administración de 30 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 3" (aproximadamente 150 mg de ingrediente activo y 850 mg de ingredientes inertes).

10 Resultado de tratamiento: Al final de la primera semana, el dolor persistente en el testículo restante desapareció y la consistencia del testículo fue casi normal. Al final del sexto mes el estado del paciente se diagnosticó como normal con remisión total.

### **Ejemplo de Utilidad 4**

15 Paciente: Hombre, 63 años de edad.

Condición de línea de base: Carcinoma de colon. El tamaño del tumor impide cirugía. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal.

20 Régimen de tratamiento: Administración de 24 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4" (aproximadamente 280 mg de tiosulfato de sodio, 42 mg de metabisulfito de potasio, 39 mg de metabisulfito de sodio, 76 mg de sulfuro de sodio nonahidratado y 563 mg de ingredientes inertes).

25 Resultado de tratamiento: Al final del segundo mes, el tumor había desaparecido. El estado de paciente se diagnosticó como remisión total. El paciente aún está con buena salud 6 meses después de remisión.

- 68 -

**Ejemplo de Utilidad 5**

Paciente: Hombre, 15 años de edad.

Condición de línea de base: Carcinoma de testículo con metástasis de hueso (espina). El estado del paciente es 5 diagnosticado como terminal.

Régimen de tratamiento: Administración de 18 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4" (aproximadamente 280 mg de tiosulfato de sodio, 42 mg de metabisulfito de 10 potasio, 39 mg de metabisulfito de sodio, 76 mg de sulfuro de sodio nonahidratado y 563 mg de ingredientes inertes).

Resultado de tratamiento: Al final de la segunda semana todos los síntomas subjetivos (dolor, fatiga crónica, etc.) habían desaparecido. Al final de la sexta semana el tumor 15 de espina había desaparecido. El paciente decidió (por si mismo) descontinuar tratamiento y lo hizo durante la séptima, octava, y novena semanas. Al final de la novena semana, 20 síntomas alarmantes forzaron al paciente a buscar ayuda de nuevo: una exploración CAT mostró la presencia de dos nuevos tumores (uno en una ubicación espinal diferente y el otro en el testículo previamente no afectado) y el tratamiento se re-instituyó con abatimiento marcado de síntomas de cáncer 25 subjetivos. Cuando el paciente fue confrontado con la necesidad de extirpar quirúrgicamente el testículo previamente no afectado, se rehusó y de nuevo descontinuó el tratamiento. El paciente murió dos semanas después de descontinuar el tratamiento.

**Ejemplo de Utilidad 6**

- 69 -

Paciente: Hombre, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Rabdomiosarcoma de la nasofaringe, fase 4, refractario a radioterapia y quimioterapia convencional. El estado del paciente fue diagnosticado como 5 terminal.

Régimen de tratamiento: 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la segunda 10 semana una exploración CAT mostró una disminución a la mitad del tamaño del tumor. Al final del primer mes, una exploración CAT mostró una disminución de 75% del tamaño del tumor. Al final del segundo mes, una exploración CAT mostró una disminución de 85% del tamaño del tumor. El paciente ahora está 15 asintomático.

#### **Ejemplo de Utilidad 7**

Paciente: Hombre, 68 años de edad.

Condición de línea de base: Carcinoma de pulmón (fase 20 4) con metástasis de hueso (clavícula), refractario a quimioterapia convencional. El estado del paciente se diagnosticó como terminal, con una esperanza de vida de cuando mucho dos semanas.

Régimen de tratamiento: 16 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el 25 "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la décimo segunda semana, una exploración CAT mostró no crecimiento de tumor. Desde entonces, el paciente ha estado asintomático por

- 70 -

5 meses.

**Ejemplo de Utilidad 8**

Paciente: Mujer, 44 años de edad.

Condición de línea de base: Adenocarcinoma de pecho, metastasizado a hueso y nodos linfáticos con el paciente rehusándose a ya sea cirugía o quimioterapia convencional.

Régimen de tratamiento: 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

10 Resultado de tratamiento: Al final de la segunda semana, una exploración CAT mostró una reducción de 50% en el tamaño del tumor. Al final del primer mes, una exploración CAT mostró una reducción de 90% en el tamaño del tumor. Al final del segundo mes, el estado del paciente fue diagnosticado como 15 normal con remisión de cáncer completa.

**Ejemplo de Utilidad 9**

Paciente: Mujer, 55 años de edad.

Condición de línea de base: Carcinoma de cuerpo uterino, fase 4. El estado del paciente fue diagnosticado como 20 terminal.

Régimen de tratamiento: 40 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

25 Resultado de tratamiento: Al final del tercer mes, el estado del paciente fue diagnosticado como normal con remisión completa del cáncer.

**Ejemplo de Utilidad 10**

Paciente: Hombre, 75 años de edad.

- 71 -

Condición de línea de base: Adenocarcinoma prostático.

Régimen de tratamiento: 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el 5 "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana, el estado del paciente fue diagnosticado como normal con remisión completa del cáncer.

#### **Ejemplo de Utilidad 11**

10 Paciente: Mujer, 26 años de edad.

Condición de línea de base: Cáncer de glúteos, fase 4, refractario a radioterapia y a quimioterapia convencional. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal después de cinco intentos no exitosos de remoción de tumor por cirugía. 15 El paciente se quejó de dolor insopportable, no dispuesto a tratamiento con analgésicos.

Régimen de tratamiento: 18 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

20 Resultado de tratamiento: Al final del tercer día el dolor insopportable se quietó, dejando atrás una sensación de molestia. Al final de la primera semana, tanto el dolor y la molestia habían desaparecido por completo. Al final de la sexta semana hubo evidencia de necrosis de tumor masiva y reducción concurrente del tamaño del tumor.

#### **Ejemplo de Utilidad 12**

Paciente: Mujer, 49 años de edad.

Condición de línea de base: Liposarcoma de pierna,

- 72 -

aún presente después de varios intentos no exitosos de remoción de tumor por cirugía.

Régimen de tratamiento: 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el 5 "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final del sexto mes, el estado del paciente fue diagnosticado como normal con remisión completa del cáncer.

#### **Ejemplo de Utilidad 13**

10 Paciente: Hombre, 42 años de edad.

Condición de línea de base: Adenocarcinoma del páncreas, fase 4. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal.

15 Régimen de tratamiento: 25 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final del segundo mes, el estado del paciente fue diagnosticado como normal con remisión completa del cáncer.

#### **Ejemplo de Utilidad 14**

20 Paciente: Mujer, 34 años de edad.

Condición de línea de base: Mieloma múltiple.

Régimen de tratamiento: 18 cápsulas por día, cada una 25 conteniendo 1,000 mg de una formulación preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final del segundo mes, se observó remisión completa.

#### **Ejemplo de Utilidad 15**

- 73 -

Paciente: Hombre, 58 años de edad.

Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 900 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 200 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 16**

Paciente: Hombre, 63 años de edad.

Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 700 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 248 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 17**

Paciente: Hombre, 74 años de edad.

Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 490 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 215 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 18**

Paciente: Hombre, 76 años de edad.

- 74 -

Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 618 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

5 Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 195 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 19**

Paciente: Mujer, 56 años de edad.

10 Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 514 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

15 Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 202 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 20**

Paciente: Hombre, 50 años de edad.

20 Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 883 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

25 Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 206 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 21**

Paciente: Mujer, 58 años de edad.

Condición de línea de base: Hipercolesterolemia

- 75 -

(colesterol en suero total 300 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

5 Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 200 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 22**

Paciente: Hombre, 63 años de edad.

10 Condición de línea de base: Hipercolesterolemia (colesterol en suero total 472 mg/dL).

Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

15 Resultado de tratamiento: Al final de la sexta semana el nivel de colesterol sanguíneo total fue 218 mg/dL.

#### **Ejemplo de Utilidad 23**

Paciente: Mujer, 3 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

20 Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

25 Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del sexto mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquel

- 76 -

de una niña normal de 2 años de edad.

**Ejemplo de Utilidad 24**

Paciente: Mujer, 3 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con  
5 retraso mental severo e hiper-flexibilidad de articulaciones.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más sulfato de glucosamina (oral, 1,500 miligramos por día), más sulfato de condroitina 10 (oral, 1,200 miligramos por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo cuarto día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubo mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del sexto mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 2 años de edad. Adicionalmente, una reducción en la hiper-flexibilidad de articulaciones se observó.

20 **Ejemplo de Utilidad 25**

Paciente: Mujer, 3 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas 25 por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más co-enzima Q10 (oral, 300 miligramos por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la

- 77 -

5 habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del quinto mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 2 y medio años de edad.

**Ejemplo de Utilidad 26**

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

10 Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4".

15 Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del décimo segundo mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 4 años de edad.

20 **Ejemplo de Utilidad 27**

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

25 Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más multi-vitaminas.

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la

- 78 -

habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del décimo mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquel de una niña normal de 4 años de edad.

**Ejemplo de Utilidad 28**

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más colina (oral, 1,000 miligramos por día) más piracetam (oral, 1,000 miligramos por día) más pramiracetam (oral, 600 miligramos por día) más selegilina (oral, 1 milígramo por día), más vinpocetina (oral, 5 miligramos por día), más hidergina (oral, 5 miligramos por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del séptimo mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquel de una niña normal de 4 años de edad.

**Ejemplo de Utilidad 29**

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con

- 79 -

retraso mental severo e hipotiroidismo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más triyodotironina (oral, 10 mcg por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del décimo primero mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 4 años de edad.

#### **Ejemplo de Utilidad 30**

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más triyodotironina (oral, 10 mcg por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del décimo mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 4 años de edad.

#### **Ejemplo de Utilidad 31**

- 80 -

Paciente: Mujer, 4 años de edad.

Condición de línea de base: Síndrome de Down con retraso mental severo.

Régimen de tratamiento: Administración de 10 cápsulas 5 por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más co-enzima Q10 (oral, 300 miligramos por día) más triyodotironina (oral, 10 mcg por día) más colina (oral, 1,000 miligramos por día) más piracetam (oral, 1,000 miligramos por día) más pramiracetam (oral, 600 miligramos por día) más niar (oral, 1 milígramo por día) más hidergina (oral, 5 miligramos por día) más vinpocetina (oral, 5 miligramos por día).

Resultado de tratamiento: Al final del décimo día, la habilidad cognitiva había mejorado significativamente según fue evidente por un lapso de atención incrementado, y desarrollo de habilidades verbales. Adicionalmente hubieron mejoras en control de esfínter y tono muscular. Al final del quinto mes, el desarrollo cognitivo había alcanzado un nivel similar a aquél de una niña normal de 4 años de edad.

20 **Ejemplo de Utilidad 32**

Paciente: Hombre, 68 años de edad.

Condición de línea de base: Paciente confinado a cama después de varios episodios de infarto de miocardio agudo. El estado del paciente fue diagnosticado como terminal.

25 Régimen de tratamiento: Administración de 20 cápsulas por día, cada una conteniendo 1,000 mg de una mezcla preparada como en el "ejemplo de formulación 4" más co-enzima Q10 (oral, 1,000 miligramos por día).

- 81 -

Resultado de tratamiento: Al final del tercer mes la presión sanguínea del paciente fue normal y fue capaz de caminar y ejercitarse de manera moderada.

**Otras Formas de Realización**

5. Aunque la invención ha sido descrita en conexión con formas de realización específicas de la misma, se entenderá que es capaz de modificación adicional y que esta solicitud de patente tiene la intención de cubrir cualquier variación, uso o adaptaciones que siguen, en general, los principios de la invención e incluyendo tales salidas de la presente divulgación como vengan dentro del estado de la técnica a la cual pertenece la invención, y según puedan aplicarse a las características esenciales señaladas anteriormente en la presente, dentro del espíritu de la invención.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria para administración oral, dicha composición comprendiendo una sustancia de azufre activo, en donde dicha sustancia de azufre activo es capaz de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente efectiva o profilácticamente efectiva de un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o un hidrato, sal, o mezcla de los mismos; y opcionalmente un vehículo entérico.

2. La composición de la reivindicación 1, dicha composición comprendiendo:

una sustancia de azufre activo seleccionada a partir del grupo que consiste en un compuesto de sulfuro, compuesto de tionita, compuesto de tionato, compuesto de tiosulfato, o un hidrato, sal, o mezcla de los mismos; y

un vehículo entérico en forma de cápsula capaz de entregar dicha sustancia de azufre activo al tracto gastrointestinal inferior de un sujeto ante ingestión sin liberación sustancial de dicha sustancia de azufre activo en el estómago de dicho sujeto.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde dichas sustancias de azufre activo están presentes en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 1,500 mg.

4. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho vehículo entérico se selecciona a partir del grupo que consiste en: celulosa micro-cristalina húmeda, celulosa en polvo húmeda, hipromelosa, acetato-ftalato de celulosa, goma

- 83 -

gelana, co-polímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxil propil metil celulosa, acetato succinato de hidroxil propil metil celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), co-polímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, alginato de sodio, y ácido esteárico.

5

5. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende alrededor de 214 partes por peso de hidrosulfuro de sodio (NaSH), alrededor de 640 partes por peso de agua destilada, y alrededor de 2,000 partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio.

10

6. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende alrededor de 372 partes por peso de tiosulfato de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), alrededor de 640 partes por peso de agua destilada, y alrededor de 2,000 partes por peso de celulosa micro-cristalina de grado alimenticio.

15

7. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosis unitaria es una cápsula de gelatina dura.

20

8. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha forma de dosis unitaria es una cápsula resistente a ácido seleccionada a partir del grupo que consiste en: cápsulas acid-armor y cápsulas resistentes a ácido DRcaps.

9. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además un tercer agente.

25

10. La composición de la reivindicación 9, en donde dicho tercer agente se selecciona a partir del grupo que consiste en vitaminas, micro-nutrientes, co-enzima Q10, glucosamina, sulfato de condroitina, triyodotironina, vinpoce-

- 84 -

tina, pramiracetam, piracetam, hidergina, colina, niar, ácido gálico, sulfuro de dialilo, agentes anti-cáncer, inmuno-estimulantes, antibióticos, antagonistas de hormonas, agentes anti-virales, agentes anti-hipertensión, insulina, y agentes anti-inflamatorios.

5

## (12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
31 de julio de 2014 (31.07.2014)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2014/116097 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
*A61K 33/04* (2006.01)      *A61K 31/353* (2006.01)  
*A61K 9/16* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/MX2014/000029

(22) Fecha de presentación internacional:  
28 de enero de 2014 (28.01.2014)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
13/751,429 28 de enero de 2013 (28.01.2013) US

(71) Solicitante: NUEVAS ALTERNATIVAS NATURALES THERMAFAT, S.A.P.I. DE C.V. [MX/MX]; Río Grijalva No. 208, Col. Mitrás Norte, Monterrey, Nuevo León 64320 (MX).

(72) Inventor: GOJON ROMANILLOS, Gabriel; Río Madeira 511, Col. del Valle, San Pedro Garza García, Nuevo León 66220 (MX).

(74) Mandatario: GÓMEZ-MAQUEO ARÉCHIGA, Manuel; Primera Cerrada del Pedregal No. 36, Col. Coyoacán, D.F. 04000 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN,

BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:

4 de diciembre de 2014

(54) Title: COMPOSITIONS FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PATHOLOGICAL CONDITIONS RESULTING FROM OXIDATIVE STRESS AND/OR REDOX IMBALANCE

(54) Título : COMPOSICIONES PARA TRATAMIENTO SISTÉMICO DE CONDICIONES PATOLÓGICAS RESULTANTES DE ESTRÉS OXIDATIVO Y/O DESEQUILIBRIO REDOX

(57) Abstract: Alterations in redox homeostasis in mammals form the basis of a number of symptoms, syndromes and diseases, including AIDS and cancer, which can be treated successfully with the administration, to a mammal, of therapeutically effective quantities of sulphide compounds and/or thiosulphate compounds and/or thionite compounds and/or thionate compounds and/or chemical species capable of supplying a sulphide compound, a thiosulphate compound, a thionite compounds or a thionate compound to a person requiring same. The unique compositions of the invention contain or more active sulphur substances combined with one another or with other therapeutic agents. The invention also relates to the variable modes of administering the therapeutic substances. In particular, the invention relates to a novel method for combining active ingredients with wet cellulose, allowing the wet cellulose to act as an enteric vehicle.

(57) Resumen: Alteraciones de homeostasis redox en mamíferos forman la base de un número de síntomas, síndromes y enfermedades, incluyendo SIDA y cáncer, los cuales pueden ser tratados exitosamente por administración a un mamífero de cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de sulfuro y/o compuestos de tiosulfato y/o compuestos de tionita y/o compuestos de tionato y/o especies químicas capaces de proporcionar a un sujeto en necesidad de ello un compuesto de sulfuro, compuesto de tiosulfato, compuesto de tionita, o compuesto de tionato. Las composiciones únicas de esta invención contienen una o más "sustancias de azufre activo" en combinación entre sí o con otros agentes terapéuticos. La invención también abarca los modos de administración variables de las sustancias terapéuticas. En particular, un método novedoso para combinar ingredientes activos con celulosa húmeda se proporciona, el cual permite que la celulosa húmeda funcione como un vehículo entérico.

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/MX14/00029

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 33/04, 9/16, 31/353 (2014.01)**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

**IPC (8) - A61K 33/04, 9/16, 31/353, 33/00, 9/00 (2014.01)**

**CPC - A61K 33/04, 9/485, 9/2018, 9/4866, 31/19, 31/205, 31/737, 38/28, 45/06; C07D 307/77, 311/92**

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

**USPC: 424/706, 709, 711, 600, 94.1, 400**

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

**MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; PubMed; IP.com; Proquest; Sulfur substance, sulfide, thionate, thiosulfate, microcrystalline cellulose, hypromellose, methyl methacrylate/methacrylic acid copolymers, sodium thiosulfate, hydrogen sulfide, pharmaceutical composition, enteric coating, capsule, acid-armor, acid-resistant, gelatin, DRcaps, vitamins, micronutrients, CoQ10, anti-cancer agent, oxidative stress**

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	US 2009/0304819 A1 (GOJON-ROMANILLOS, G) Diciembre 10, 2009; párrafos [0054]-[0058], [0067]-[0068], [0071], [0075], [0090], [0106]-[0107], [0112].	1-7, 9-10
—		—
Y	GREBOW, J Tablets and Capsules: Special Delivery. Diciembre 1, 2010; [online] [downloaded on 02 Septiembre 2014] retrieved from the internet: <from internet http://www.nutritionaloutlook.com/article/tablets-and-capsules-special-delivery>; page 1, parrafo 7-9.	8
Y		8

En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.		
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional  
**04 Septiembre 2014 (04.09.2014)**

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

**19 SEP 2014**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional **ISA/US**  
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Funcionario autorizado

**Shane Thomas**

Nº de fax **Facsimile No. 571-273-3201**

Nº de teléfono

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 2008)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/MX14/00029

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC(8) - A61K 33/04, 9/16, 31/353 (2014.01)

CPC - A61K 33/04, 9/485, 9/2018

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC (8) - A61K 33/04, 9/16, 31/353, 33/00, 9/00 (2014.01)

CPC - A61K 33/04, 9/485, 9/2018, 9/4866, 31/19, 31/205, 31/737, 38/28, 45/06; C07D 307/77, 311/92

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC: 424/706, 709, 711, 600, 94.1, 400

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google Scholar; PubMed; IP.com; Proquest; Sulfur substance, sulfide, thionite, thionate, thiosulfate, microcrystalline cellulose, hypromellose, methyl methacrylate-methacrylic acid copolymers, sodium thiosulfate, hydrogen sulfide, pharmaceutical composition, enteric coating, capsule, acid-armour, acid-resistant, gelatin, DRcaps, vitamins, micronutrients, CoQ10, anti-cancer agent, oxidative stress

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/0304819 A1 (GOJON-ROMANILLOS, G) December 10, 2009; paragraphs [0054]-[0058], [0067]-[0068], [0071], [0075], [0090], [0106]-[0107], [0112].	1-7, 9-10
—		—
Y	GREBOW, J Tablets and Capsules: Special Delivery. December 1, 2010; [online] [downloaded on 02 September 2014] retrieved from the internet: <from internet <a href="http://www.nutritionaloutlook.com/article/tablets-and-capsules-special-delivery">http://www.nutritionaloutlook.com/article/tablets-and-capsules-special-delivery</a> >; page 1, paragraph 7-9.	8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

\* Special categories of cited documents:

- “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
- “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 September 2014 (04.09.2014)

Date of mailing of the international search report

19 SEP 2014

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450  
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300  
PCT OSP: 571-272-7774



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228633 A

(43) 申请公布日 2016.01.06

(21) 申请号 201480018525.6

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2014.01.28

代理人 刘辛 吕彩霞

(30) 优先权数据

13/751429 2013.01.28 US

(51) Int. Cl.

A61K 33/04(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/16(2006.01)

2015.09.25

A61K 31/353(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/MX2014/000029 2014.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/116097 ES 2014.07.31

(71) 申请人 新天然替代品公司

地址 墨西哥蒙特雷

(72) 发明人 G. 戈弘罗马尼罗斯

权利要求书1页 说明书28页

(54) 发明名称

用于由氧化应激和 / 或氧化还原失衡产生的  
病理状态的全身治疗的组合物

(57) 摘要

哺乳动物中氧化还原稳态的改变是大量症  
状、综合征和疾病(包括艾滋病和癌症)的原因,  
所述症状、综合征和疾病可通过向哺乳动物施用  
治疗有效量的硫化物化合物和 / 或硫代硫酸盐化  
合物和 / 或硫代亚硫酸盐化合物和 / 或连多硫酸  
盐化合物,和 / 或任何能够向有需要的对象提供  
硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐  
化合物或连多硫酸盐化合物的化学种类成功地治  
疗。本发明独特的组合物含有一种或更多种活性  
硫物质,所述活性硫物质互相组合或与其它治疗  
剂组合。本发明还涉及施用治疗物质的可变模式。

A 具体而言,本发明涉及活性成分与湿纤维素组合  
的新颖的方法,所述方法允许所述湿纤维素用作  
肠载体。

1. 用于口服的单位剂量形式的药物组合物,所述组合物包含活性硫物质,其中所述活性硫物质能够向有需要的对象提供治疗有效量或预防有效量的硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,或其水合物、盐,或混合物;和任选地肠载体。

2. 权利要求 1 所述的组合物,所述组合物包含:

活性硫物质,选自硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,或其水合物、盐,或混合物,和

胶囊形式的肠载体,其能够基于摄食将所述活性硫物质输送至对象的下胃肠道,而所述活性硫物质在所述对象的胃中没有实质释放。

3. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述活性硫物质以约 50 mg 至约 1500 mg 的量存在。

4. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述肠载体选自:湿微晶纤维素、湿粉状纤维素、羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、结冷胶、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、醋酸琥珀酸纤维素、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟基丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸。

5. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含约 214 重量份的硫氢化钠 (NaSH)、约 640 重量份的蒸馏水,和约 2000 重量份的食品级微晶纤维素。

6. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述组合物包含约 372 重量份的硫代硫酸钠 (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、约 640 重量份的蒸馏水和约 2000 重量份的食品级微晶纤维素。

7. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述单位剂量形式是硬明胶胶囊。

8. 权利要求 1 所述的组合物,其中所述单位剂量形式是耐酸胶囊,选自:酸防护胶囊 (acid-armor capsules<sup>TM</sup>) 和 DRcaps 耐酸胶囊 (DRcaps acid-resistant capsules<sup>TM</sup>)。

9. 权利要求 1 所述的组合物,进一步包含第三种药剂。

10. 权利要求 9 所述的组合物,其中所述第三种药剂选自维生素、微量营养素、辅酶 Q10、葡糖胺、硫酸软骨素、三碘甲腺原氨酸、长春西汀、普拉西坦、吡拉西坦、氢化麦角碱、胆碱、niar、没食子酸、二烯丙基硫醚、抗癌剂、免疫刺激剂、抗生素、激素拮抗剂、抗病毒剂、抗高血压剂、胰岛素和抗炎剂。

# 用于由氧化应激和 / 或氧化还原失衡产生的病理状态的全身治疗的组合物

## 技术领域

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2013 年 1 月 28 号提交的美国申请系列号 13/751,429 的部分继续申请的权益, 所述美国申请系列号 13/751,429 是 2009 年 8 月 18 号提交的美国申请系列号 12/543,407 的部分继续申请, 所述美国申请系列号 12/543,407 是 2009 年 3 月 16 号提交的美国申请系列号 12/405,165 的部分继续申请, 所述美国申请系列号 12/405,165 是 2003 年 6 月 18 号提交的美国申请系列号 10/463,765 的一部分, 所述美国申请系列号 10/463,765 要求 2002 年 6 月 19 号提交的美国临时申请系列号 60/389,491 的权益。这些申请经此引用以其全文并入本文。

### [0002] 发明背景

本发明涉及用于治疗由氧化应激介导的症状、综合征、病理状态和疾病相关的问题的新颖的组合物和治疗由氧化应激介导的症状、综合征、病理状态和疾病相关的问题的方法。这些病症包括癌症、AIDS、糖尿病、心血管疾病、唐氏综合征、慢性炎性疾病、神经变性疾病、继发于 HIV-1 感染的恶病质、继发于癌症和 AIDS 相关性综合征 (ARC) 的恶病质、和高胆固醇血症。还包括具有肠载体 (enteric carrier) 的活性成分的新颖的制剂。

[0003] 已发现无机硫代硫酸盐和亚硫酸盐在药理学中和 / 或在最终剂型的制剂中作为防腐剂、抗氧化剂、或生物杀灭剂的广泛用途。因此, 发现硫代硫酸盐在氰化物中毒、过敏病症和由在人中的金、砷、汞或铋制剂引起的药物致敏的治疗中、及在兽医学中作为氰化物解毒药、作为“一般解毒剂”及还在胃气胀中, 和外用地在癣或兽疥癣的治疗中的应用。据称注射硫代硫酸钠和 L- 半胱氨酸或其钠盐的水溶液通常有效对抗“细菌和病毒”。授予 Renoux 等人的美国专利 No. 4,148,885 公开了硫代硫酸钠和焦亚硫酸钠作为免疫刺激剂的用途, 但是严格地在“用于刺激活的有机体免疫力的方法”的情况下, 尽管仅提到了小鼠且仅采用了皮下施用。

[0004] 亚硫酸盐也显示一些对抗造成某些寄生虫病症和感染病症的药剂的药理学活性。另外德国专利 DE3419686 公开了亚硫酸盐或亚硫酸氢盐溶液用于治疗关节炎或癫痫。W08402527 声称对于添加亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、焦亚硫酸盐和 / 或连二亚硫酸盐的阿霉素和道诺霉素增加的抗肿瘤活性。授予 Kaplan 的美国专利 No. 5,045,316 声称离子钒化合物、硫代硫酸盐或亚硫酸盐, 和任选地硒的组合物可用于治疗恶性肿瘤、动脉粥样硬化和老人的精神综合征。但是, 应清楚在现有技术中没有声称当向有需要的哺乳动物输送时, 硫代硫酸盐或亚硫酸盐通过它们自身或以彼此一起的混合物和 / 或与硫化物化合物、硫代亚硫酸盐 (thionate) 化合物、或连多硫酸盐 (thionate) 化合物的混合物如在此公开般起作用。

[0005] 应当意识到当在胃中释放时, 硫代硫酸盐和亚硫酸盐二者均快速分解, 以致于口服含有亚硫酸盐或硫代硫酸盐的水溶液、片剂或胶囊不能用于将它们向哺乳动物的肠输送, 除非使用肠溶衣、肠载体或其它点对点输送系统。对于连二亚硫酸盐适用完全相同的考

虑,其已与阿霉素和道诺霉素组合使用(见上)。另一方面,据本申请人所尽知,当向哺乳动物输送时,硫化物化合物和硫代硫酸盐化合物既未被声称如在此公开般起作用,也未被假设能够起到此类作用。

[0006] 无意受限于任何特别的假说或理论,将对于癌症、AIDS、心血管疾病、糖尿病、唐氏综合征、慢性炎性疾病和神经变性失调的病因学的现时思考进行综述,试图理解在此公开的治疗方法的令人惊喜的成功的基础。因为由本申请人发现为药理学活性的各种含硫物质都具有还原性,将特别关注两组性质之间存在关联的可能性及特别关注与细胞中的氧化-还原过程有关的研究,特别是若其集中在氧化应激或其病理表现上。

[0007] 在健康的人组织中存在细胞增殖和细胞死亡之间的微妙的平衡(delicately balance),在早熟细胞丢失的情况下,当所述平衡被破坏时可导致变性疾病(糖尿病及其血管并发症、贫血、关节炎、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、亨廷顿病、肌营养不良、强直性肌营养不良、慢性疲劳综合征、弗里德赖希共济失调、晶状体浑浊(ocular lens opacification)、肾病、肝坏死、皮炎、肺免疫缺陷、肝性脑病、黄斑变性、年龄相关的记忆力衰退、克罗伊茨费尔特-雅各布病、中风、癫痫、周围神经病、视神经病、解剖神经病(anatomic neuropathy)、神经源性肠病、感音神经性聋、神经源性膀胱功能障碍、偏头痛、肾小管性酸中毒、扩张型心肌病、肝衰竭、高乳酸血症、砷中毒、硅沉着病、醋氨酚中毒、石棉沉着病、哮喘、风湿性多关节炎、成人型呼吸窘迫综合征)。类似地,在细胞过度聚集的情况下,该平衡的破坏可导致过度增殖病(癌症、AIDS、1型单纯疱疹病毒感染、巨细胞病毒诱导的血管病理学状态(vascular pathology)、动脉硬化、ARC、肝炎、锥虫病、血管再狭窄、银屑病、肾小球肾炎、移植物排斥等)。必须指出线粒体功能对于该平衡是至关重要的,因为线粒体调节凋亡—以受控且及时的方式进行细胞消除的生理机制。

[0008] 哺乳动物的防御机制(由非吞噬细胞的淋巴细胞、吞噬多形核白细胞及贪婪吞噬单核细胞/巨噬细胞介导的体液/细胞免疫)消除异物例如微生物(细菌、立克次氏体、病毒、真菌、原生动物或后生动物)和异常细胞,包括能够通过过度增殖变成癌性肿瘤例如癌、肉瘤、肌瘤或淋巴瘤的新生细胞。

[0009] 癌性肿瘤和血液恶性肿瘤常常是致命的。在人中,它们包括,其中,前列腺癌、结肠癌、乳房癌、肺癌、肾癌、肝癌、中枢神经系统(CNS)的淋巴瘤、白血病、胰腺癌、胃癌、食管癌、卵巢癌、子宫癌、睾丸癌和皮肤癌。大多数人和动物的癌症涉及上皮来源的细胞,其恶性转化引起癌,即上皮细胞来源的肿瘤。

[0010] 健康哺乳动物中的细胞增殖和细胞死亡之间的平衡关键取决于完整的免疫系统和精细协调的抗氧化剂和氧化剂之间的全身平衡二者,所述全身平衡将在下文被指定为“氧化还原稳态”。另外,氧化还原稳态对于免疫系统的组分充分起作用是必要的。

[0011] 在哺乳动物胞内将分子氧(二氧)的逐步还原(stepwise reduction)成水是细胞所需的ATP源,为其多种活动提供动力。但是,在该过程期间形成的部分还原的中间产物(超氧化物自由基阴离子、过氧化氢、氢过氧自由基和羟自由基)是高度反应性的,且它们的泄漏可能成为对于生物分子和复杂细胞结构例如膜和线粒体的炎症、氧中毒、氧化应激、和/或氧化损伤的原因;这些部分还原的种类共同被称为“反应性氧中间产物”(ROI)。另外,一些属于免疫系统的细胞产生次氯酸或ROI(“呼吸爆发”)以将它们用作对抗异物的武器。外源物(包括药物)的解毒,还有源自上皮细胞中的多不饱和脂肪酸的前列腺素、血

栓烷和白三烯的酶催合成是 ROI 的另一普通来源。

[0012] 在过去十年期间, 已变得明显的是 ROI 在信号转导中起到了极其重要的直接作用。涉及信号转导的大多数 ROI 的来源似乎起初产生超氧化物, 所述超氧化物的歧化作用随后产生过氧化氢。正如由 Powis 等人所指出的 (“氧化还原信号传导和细胞生长和死亡的控制” (“Redox signaling and the control of cell growth and death”), in Helmut Sies (编辑) “疾病机理和治疗中的抗氧化剂” (“Antioxidants in disease mechanisms and therapy,”) Academic Press, 1997), 胞内氧化还原信号传导是胞内氧化还原状态受控改变的结果。该信号传导可调节细胞周期, 包括控制 DNA 合成、酶活化和基因表达。所述氧化还原信号传导通过改变关键蛋白的构象运行, 所述蛋白的构象改变通过改变这些蛋白中的半胱氨酸残基的氧化态进行。这些构象的改变影响所述蛋白的生物学功能。这些构象敏感的蛋白直接影响细胞生长和分化, 还有细胞的凋亡。

[0013] 1994 年和 2000 年之间报道的各种各样的实验结果说明氧化还原状态 / ROI 在细胞的信号传导系统和哺乳动物健康中的重要性。金属硫蛋白 -III (MT-III) 是脑特异性金属硫蛋白, 其在阿尔茨海默病 (AD) 和其它变性疾病患者的脑部显著减少。氧化应激似乎是调节 MT-III mRNA (信使核糖核酸) 表达的主要因素之一。肺表面活性物质, 一种磷脂和表面活性物质蛋白 (SP-A 和 SP-B) 的混合物, 减小空气 - 液体界面处的表面张力并保护肺的大片上皮细胞表面免于感染性生物之害。细胞氧化剂减少表面活性物质蛋白表达。抗氧化剂也减少在结肠直肠癌中的环氧化酶 -2 表达、前列腺素产生和增殖。

[0014] mdr-1 型转运蛋白在肿瘤细胞中的超量表达引起多药抗性。通过反应性氧种类胞内水平升高的 mdr-1 mRNA 和功能性活性 mdr1-P 型 - 糖蛋白诱导和通过抗氧化剂的内在 mdr-1 mRNA 和 P- 糖蛋白超量表达阻抑支持了 mdr-1b P- 糖蛋白的表达是以氧化还原敏感的方式来调节的结论。

[0015] 氧化应激影响各种调节基因在兔晶体状上皮细胞中的表达, 其可能影响细胞增殖、分化和存活, 并因此影响正常的细胞功能。

[0016] 在培养角化细胞中, 丁羟甲苯过氧化物 (BHTOOH) 刺激鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 酶活性时间依赖性的增加, 伴随 ODC mRNA (指导 ODC 合成的 mRNA) 的诱导, 表明 ODC 通过 BHTOOH 的转录调节。胞内谷胱甘肽的缺失引起 5 倍增强的角化细胞对于 BHTOOH 的敏感性并因此引起肿瘤促进。

[0017] 通过改变一氧化氮 (NO) 的生物利用度, ROI 也可间接用作信号转导物。因此, 炎性细胞因子例如肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 (IL) 诱导 NO (一氧化氮) 超量产生。NO 是由各种各样的哺乳动物细胞包括神经元、平滑肌细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和血小板内源合成的信使。实际上 ROI 和 NO 之间存在交叉对话 (cross-talk), 因为后者对于由巯基 (thiolic) 氧化还原状态调节的信号传导通道的作用是有影响的。

[0018] 但是, 若超氧化物和 NO 与强大的非自由基氧化剂相互作用, 则容易形成过氧亚硝酸盐 (PN)。PN 能够氧化许多生物分子和复杂细胞结构包括酶例如过氧化氢酶和谷氨酰胺合成酶、含有酪氨酸残基的蛋白、DNA、脑线粒体和膜脂质例如突触小体膜。

[0019] NO 本身已牵涉到各种各样的神经变性失调中, 且其为对神经元的兴奋性神经毒性损伤和低氧后损伤中的介体。DNA 链断裂由 NO 和儿茶酚胺协同诱导。

[0020] 大多数活的有机体已包括整合良好的抗氧化剂防御机制, 其包括抗氧化酶例如

过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、醌还原酶、心肌黄酶及血浆铜蓝蛋白, 和低分子量抗氧化剂 (LMWAO) 例如丙酮酸、谷胱甘肽 (GSH)、二氢硫辛酸 (DHLA)、 $\beta$ -胡萝卜素、维生素 C、维生素 E 及硫氧还蛋白 (TRX, 一种普遍存在的、相对小的、二巯基 (dithiolic)、氢载体蛋白)。

[0021] 尽管抗氧化维生素和  $\beta$ -胡萝卜素必需通过食物摄取 (如以水果和蔬菜) 来供给, 疏基三肽谷胱甘肽和 DHLA 二者还有丙酮酸均为内源抗氧化剂。

[0022] 丙酮酸为正常的组织代谢物, 可能是无毒的且其作为“过氧化物清除剂”的高效率经充分记录; 此外, 在清除过氧化氢或有机过氧化物之后, 它转化成醋酸, 其表示它本质上不能充当促氧化剂。尽管具有这些属性, 丙酮酸作为内源抗氧化剂的作用还是被广泛低估: 它可能是对于血清的“氧化还原缓冲”能力的重要却被低估的贡献者。

[0023] 谷胱甘肽 (L- $\gamma$ -谷氨酰-L-半胱氨酰甘氨酸) 是普遍存在的胞内硫醇, 其存在于几乎所有的哺乳动物组织中的; 肝脏具有非常高的 GSH 的胞内水平。

[0024] 除了通过增强还原环境来维持细胞完整性外, GSH 具有多重功能, 包括外源物的解毒; 通过其作为辅酶的作用合成蛋白、核酸、白三烯、前列腺素和血栓烷; 及防止其它抗氧化剂变成促氧化剂。

[0025] GSH 通过用作氧中心和氮中心自由基 (反应性氮中间产物, RNI) 二者的杰出的清除剂及通过易于将非自由基氧化剂 (PN, 过氧化物、氢过氧化物) 转化成无害化合物来增强还原胞内环境。在用作辅酶或或清除 ROI 或 PN 之后, GSH 被氧化成 GSSG (谷胱甘肽二硫化物), 从 GSSG 酶促再生 GSH。GSH 的氧化还原系统由第一和第二抗氧化剂构成, 包括谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽-S-转移酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。

[0026] GSH 在其中起作用的氧化还原反应包括蛋白质折叠、核糖核苷酸至脱氧核糖核苷酸的转化及维生素 C 和 E 的还原池 (reduced pools) 的维持; GSH 也可与含有氧化半胱氨酸 (即胱氨酸) 残基的蛋白经历可逆硫醇-二硫化物互变。

[0027] 尽管在组织和红细胞中 (CA 131:156247v), GSH 是最重要的“氧化还原缓冲剂,” 在血浆中该功能已分配给白蛋白, 虽然申请人相信丙酮酸在两个环境中也是关键的抗氧化剂。

[0028] 如上所述, DHLA 和硫氧还蛋白发挥补充 GSH 的那些作用的作用; 它们的氧化形式也可通过酶作用容易地被还原。维生素 C 和 E, 其可易于并也可逆地用作氢供体, 还有助于维持胞内氧化-还原平衡 (氧化还原稳态)。

[0029] 通过以一致且通常协同的方式起作用, 氧化还原介体 GSH、DHLA、TRX、维生素 C、维生素 E 和抗氧化酶帮助维持还原胞内环境。该还原环境发挥各种各样的重要的细胞功能。首先, 它帮助保持生物活性的醌在还原态。例如, 强心泛醌和维生素 K 被维持在它们的还原态 (二氢泛醌 / 氢醌), 以使芳基化 DNA 的可能性和在厌氧或需氧条件下产生 ROI 的可能性最小化。它还保持儿茶酚胺 (肾上腺素、多巴胺等) 在还原 (氢醌) 状态, 预防它们不可逆氧化为肾上腺素红类型的醌亚胺。还原胞内环境也防止血管活性的 5-羟色胺被氧化成反应性醌亚胺。

[0030] 还原胞内环境防止心脏二氢硫辛酰胺脱氢酶和其它氧化剂敏感性酶例如谷氨酰胺合成酶的失活。所述还原环境减弱由酚半抗原的氧化激活作用诱导的超敏性应答, 并保存血脑屏障、肠上皮和心内皮的功能完整性。它还帮助保存细胞骨架完整性。所述还原环

境保护突触小体膜免于氧化，并防止海马神经元死亡。它对于吞噬细胞同样是重要的，因其支持它们的随机迁移、趋化性、摄食和超氧化物产生。

[0031] 特别重要的是还原环境在保存线粒体的功能完整性中的作用。GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 在此发挥关键性作用，因为线粒体缺乏过氧化氢酶，一种降解过氧化氢的酶。“线粒体病”是线粒体呼吸链活性不足导致的失调。该类别包括线粒体呼吸链组分的活性缺乏。典型地，这些缺乏由细胞暴露于一氧化氮和组织上的低氧或局部缺血或氧化应激引起。这些抗氧化剂或抗氧化酶的缺乏可导致或加剧线粒体变性。必须指出，氧化还原稳态也需要细胞中微妙的抗氧化酶平衡：相对于 GPx 或过氧化氢酶，太多的超氧化物歧化酶 (SOD) 导致过氧化氢的聚集，其反过来，通过 Fenton 反应，导致羟自由基的产生和伴随的细胞损伤。但是，太少的 SOD 酶也是不利的，因为它们自身中的超氧化物自由基对于细胞是毒性的。因此，若细胞要在富氧环境中成功地发挥功能，抗氧化酶（与非酶抗氧化剂一起）的精细协调变得必不可少。

[0032] 唐氏综合征被认为是抗氧化酶平衡中的先天性干扰的结果，伴随对于由高度促氧化胞内环境引起的重要生物分子的损伤。

[0033] 面对应激例如受伤或感染，有机体迅速汇集大量应答：免疫细胞被募集且各种基因迅速被活化。在该活化中关键的协调因子是核转录因子 NF-  $\kappa$  B，其在生长和发育期间调节基因表达中也发挥重要作用。

[0034] 在由 NF-  $\kappa$  B 调节的基因中的是编码细胞因子 (TNF-  $\alpha$ 、ILs 等) 和生长因子的那些、免疫受体 (immunoreceptors)、黏着分子、急性期蛋白、其它转录因子和调节子、NO- 合酶和病毒基因。NF-  $\kappa$  B 的大多数靶基因本质上与协调炎性应答相关。

[0035] NF-  $\kappa$  B 对于各种各样的病理状态具有深远的意义，其中发生慢性炎症、生长或病毒活化，例如肿瘤发生、HIV 感染 (AIDS)、动脉粥样硬化、糖尿病、类风湿性关节炎、慢性支气管炎、囊性纤维化、特发性肺纤维化、ARDS、脓毒性休克、肝硬化、溃疡性结肠炎、再灌注损伤、炎性肠病、肺气肿、神经变性失调（阿尔茨海默病、帕金森病等）、骨质疏松、哮喘、肾病、类风湿性滑膜炎和多发性硬化的动物模型、实验性变应性脑脊髓炎。

[0036] 重要的 NF-  $\kappa$  B 调节的基因是编码细胞因子 TNF-  $\alpha$  的那种，所述 TNF-  $\alpha$  在数种炎性病症中发挥主要作用。因为 TNF-  $\alpha$  本身是 NF-  $\kappa$  B 的活化剂，可以预见具有灾难性结果的炎性正反馈循环 (positive inflammatory feedback cycle) 的潜在可能。

[0037] 如上所述，NF-  $\kappa$  B 的活化已在宽范围的疾病中涉及，在所述疾病中存在炎性和 / 或过度增殖组分，包括 AIDS，其中 HIV 的表达是 NF-  $\kappa$  B 依赖性的。现在清楚 ROI/RNI 是 NF-  $\kappa$  B 活化的介体，且该过程也可被抗氧化剂阻断。

[0038] 抗氧化剂也可抑制 TNF-  $\alpha$  的产生。过量的或未调节的 TNF-  $\alpha$  产生介导或加重许多疾病，包括类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节病、痛风性关节炎、脓毒症、脓毒性休克、内毒素休克、革兰氏阴性脓毒症、中毒性休克综合征、ARDS、脑型疟、慢性肺炎性疾病 (chronic pulmonary inflammatory disease)、硅沉着病、石棉沉着病、肺结节病、骨吸收病、再灌注损伤、移植物抗宿主反应、异体移植物排斥、继发于感染或恶性肿瘤 (malignancy) 的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的恶病质、AIDS 相关性综合征、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、克罗恩病、溃疡性结肠炎、归因于感染的胃灼热和发热和肌痛。

[0039] 尽管大多数专家将承认疾病的时间进程及甚至最终结果可通过加强促氧化剂和抗氧化剂之间平衡的抗氧化侧来关键调节的可能性,但不幸正确的是单一抗氧化剂作为药理学上的活性剂未被发现展现极其强大的治疗效果。例如,关于维生素 C 作为治疗剂的有效性尚未定论。尽管如此,维生素 C 可在阻碍糖尿病、白内障、心脏病、癌症、衰老和各种各样的其它病状的进展中发挥作用。用于调节在与 GSH 缺乏和氧化应激相关的人疾病中的细胞 GSH 水平的数种方法仍在评估之中。DHLA, 在某些领域被当作独特的“理想的”抗氧化剂, 其保持用于与氧化应激相关的病症 (尤其是 AIDS、动脉粥样硬化和糖尿病) 治疗的吸引人的可能性。

[0040] 使用适当的维生素补充剂治疗严重的维生素 E 缺乏症可至少暂停特有的神经病学特征的进展,但是在大多数临床神经病学病症中,抗氧化补充的治疗益处仍需待证实。另一方面,维生素 E 已被报道消退口腔白斑 (一种癌前病变)。补充  $\beta$ -胡萝卜素显著减小“口腔微核”的频率 (对口腔上皮的遗传毒性损伤的一种指示物);它还有效对抗口腔白斑。对于前恶病质的 (pre-cachectic) 和恶病质的 HIV 感染患者研究的初步结果表明血浆胱氨酸、谷氨酰胺和精氨酸水平的减少可通过 N- 乙酰基 -L- 半胱氨酸 (NAC) 修正。零星数据 (anecdotal data) 也暗示该策略可减缓或甚至阻止疾病的进展。

[0041] 初步报道指出相比于对照组 (n=20; 65% 死亡率), 在诊断的 24 小时内、持续三天接受 NAC (经口)、 $\alpha$ -生育酚 (经口)、硒 (iv) 和抗坏血酸 (iv) 的 ARDS 患者经历了死亡率的显著降低 (n=25; 20% 死亡率);但是,这些结果需要证实。

[0042] 最后,采用活检确认的移行细胞膀胱癌患者的随机试验 (n=65) 产生有希望的结果:在“RDA 组”(以 RDA (推荐每日许可量) 水平接受多种维生素的患者) 中的 5 年肿瘤复发估计为 91%,而在“大剂量组”(以 RDA 水平接受多种维生素加 40,000 IU 视黄醇加 100 mg 吡哆醇加 2000 mg 抗坏血酸加 4000 IU  $\alpha$ -生育酚加 90 mg 锌的患者) 中为 41%。

[0043] 该相当有限的成功最初可能看上去令人惊喜,鉴于在许多病状中一贯发现的所选的主要抗氧化剂的水平下降 (AIDS、丙型肝炎、II 型糖尿病、溃疡性结肠炎、ARDS、特发性肺纤维化和神经变性综合征中的 GSH; 动脉粥样硬化、ARDS、唐氏综合征和阿尔茨海默病中的维生素 E; ARDS 中的抗坏血酸; 囊性纤维化中的  $\beta$ -胡萝卜素; 唐氏综合征和阿尔茨海默病中的维生素 A 等)。但是,通过唤起哺乳动物具有高度进化和整合良好的抗氧化机制,该“有魔法的单一抗氧化剂途径”的有限的成功可被合理化,所述抗氧化机制需要抗氧化酶和低分子量抗氧化剂二者的一致和协同的作用,不同的抗氧化剂于胞外和 / 或在特定的细胞小室中起作用 (水性微环境与脂质微环境比较) 并具有有限的功能重叠。一些抗氧化剂破坏过氧化物种类和 / 或 PN, 其它氧化剂打断自由基链,还有其它氧化剂淬灭单线态氧。

[0044] “单一抗氧化剂”的治疗途径的方式中存在其它可预见的障碍。数种抗氧化剂已显示能够用作促氧化剂或在相当具体的条件下用作“体外”和 / 或“体内”NF-  $\kappa$  B 活化剂, 包括抗坏血酸、 $\beta$ -胡萝卜素、谷胱甘肽、类黄酮化合物、NAC 和 L- 半胱氨酸。有限的证据暗示单一抗氧化剂的施用可对于其它抗氧化剂的血浆水平具有不利影响 (一种或更多种)。

[0045] 在对于癌症、AIDS、心血管疾病、糖尿病、唐氏综合征、神经变性失调和慢性炎性疾病病因学的当今生物化学研究的该评价之后,以下假说可帮助解释在此描述的治疗系统的显著成功:

(i) 由在此公开的治疗系统包含的含硫物质充当抗氧化酶的诱导物,由此增强免疫系

统和 / 或再活化线粒体和 / 或增加 GSH 水平, 即它们的作用与 1, 2- 二硫杂环戊二烯 -3- 硫酮的那些类似。 (ii) 在此公开的含硫物质充当强大的抗氧化酶活化剂。具体地, 它们作为还原剂与含有二硫键的灭活酶进行化学相互作用, 所述二硫键由此裂解并转化成硫醇基, 伴随酶功能的恢复。在该情况中, 它们的作用将类似于硫化氢对于灭活的 (氧化的) 木瓜蛋白酶的作用。 (iii) 在此描述的“活性硫物质”(直接或间接) 充当转录因子 NFkB 和 TNF  $\alpha$  的强大的抑制剂。 (iv) 本发明所基于的含硫物质通过向经受氧化应激的细胞输送“还原当量 (reducing equivalents)”来间接发挥它们恢复氧化还原稳态和免疫功能的作用。介体很可能是丙酮酸 (见上), 因为已知当被输送至肠时, 丙酮酸可全身作用; 即它可易于从肠转运到其它组织。此外, 丙酮酸盐已显示增强内源 GSH 系统。还存在锻炼前、锻炼期间和锻炼后人血液中的 GSSG- 比 -GSH 和乳酸盐 - 比 - 丙酮酸盐的比例之间的线性关系。

[0046] 在对于人肠硫酸盐还原菌的营养需要量 (nutritional requirements) 的研究中, 发现短链脂肪酸例如丁酸、乳酸和其它有机酸、醇和氨基酸 (但不是糖类或芳香族化合物) 刺激硫酸盐还原作用。使用分离自人粪便的脱硫弧菌 (*Desulfovibrio desulfuricans*) 中的两种菌株的实验证明在硫酸盐的缺失下, 二者均能够还原亚硫酸盐、硫代硫酸盐或硝酸盐。

[0047] 因此, 尽管本发明不欲受限于任何假说, 但是可能的是丙酮酸盐, 其通过细菌群从乳酸盐和亚硫酸盐或硫代硫酸盐 (或能够经历还原的一些其它硫种类) 在肠中合成, 随后被转运至哺乳动物的组织, 其中它主要在线粒体水平充当过氧化物清除剂和 NADH 和能量二者的来源 (通过乙酰辅酶 A)。NADH (还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸) 可随后将硫辛酸 (LA) 酶促还原成 DHLA, DHLA 又可将 GSSG 还原成 GSH。

[0048] 考虑到 AIDS 大流行病的严重性、癌症的全球性负担 (每年接近一千万的新诊断例) 和诸如糖尿病、慢性炎性疾病、神经变性病理学状态和唐氏综合征之类疾病的毁灭性的影响, 人们清楚存在用于与氧化应激相关和 / 或由 NF-  $\kappa$  B/TNF-  $\alpha$  加重或介导的病理学状态 (例如以上提到的那些) 的有效治疗的迫切需要。当我们考虑到在大多数发达国家, 心血管疾病 (和动脉粥样硬化, 其被认为是它们潜在的主因) 是死亡的主要原因的事实, 这就变得更加清楚。

#### [0049] 发明概述

本发明以用于口服施用的单位剂量形式的药物组合物为特征, 所述组合物包括活性硫物质, 其中所述活性硫物质能够向有需要的对象提供治疗有效量或预防有效量的硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物, 或其水合物、盐, 或混合物; 和任选地肠载体。

[0050] 本发明还以用于胃肠外施用的药物组合物为特征, 所述组合物包括活性硫物质, 其中所述活性硫物质是能够向有需要的对象提供治疗有效量或预防有效量的硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物, 或其水合物、盐, 和混合物的化学种类, 和一种或更多种药学上可接收的载体、稀释剂和佐剂。

[0051] 在某些方面, 所述药物组合物包括选自以下的活性硫物质: 硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物, 或其水合物、盐, 或混合物; 及胶囊形式的肠载体, 其能够在摄食的情况下将所述活性硫物质输送至对象的下胃肠道, 而活性硫物质在所述对象的胃中没有大量释放。

[0052] 在其它方面,所述组合物包括第三种药剂且所述第三种药剂选自维生素、微量元素、辅酶 Q10、葡糖胺、硫酸软骨素、三碘甲腺原氨酸、长春西汀、普拉西坦、吡拉西坦、氢化麦角碱、胆碱、niar、没食子酸、二烯丙基硫醚、抗癌剂、免疫刺激剂、抗生素、激素拮抗剂、抗病毒剂、抗高血压剂、胰岛素和抗炎剂。

[0053] 在具体的实施方案中,所述活性硫物质以从约 50 mg 至约 1500 mg 的量存在。在其它实施方案中,所述单位剂量形式是硬明胶胶囊。在其它实施方案中,所述单位剂量形式是选自以下的耐酸胶囊:酸防护胶囊 (acid-armor capsules<sup>TM</sup>) 和 DRcaps 耐酸胶囊 (DRcaps acid-resistant capsules<sup>TM</sup>)。

[0054] 在一个具体的实施方案中,所述组合物包括约 214 重量份的硫氢化钠 (NaSH)、约 640 重量份的蒸馏水和约 2000 重量份的食品级微晶纤维素。

[0055] 在第二个具体的实施方案中,所述组合物包括约 372 重量份的硫代硫酸钠 (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、约 640 重量份的蒸馏水和约 2000 重量份的食品级微晶纤维素。

[0056] 在本发明的所有实施方案中,所述肠载体选自:湿微晶纤维素、湿粉状纤维素、羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、结冷胶、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、醋酸琥珀酸纤维素、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (hydroxyl propyl methyl cellulose phthalate)、醋酸羟基丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (hydroxyl propyl methyl cellulose acetate succinate)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸。

[0057] 本发明进一步以治疗或预防与氧化应激相关的疾病的方法为特征,所述方法包括向有需要的对象施用用于口服的单位剂量形式的药物组合物,所述组合物包括活性硫物质,其中所述活性硫物质能够向有需要的对象提供治疗有效量或预防有效量的硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,或其水合物、盐,或混合物,和任选地肠载体。

[0058] 在一方面,本发明以治疗与氧化应激相关的疾病的方法为特征,所述方法包括向有需要的对象提供治疗有效量的活性硫物质,所述活性硫物质选自:硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,其水合物、盐和混合物。

[0059] 在另一方面,本发明以预防与氧化应激相关的疾病的方法为特征,所述方法包括向有需要的对象提供预防有效量的活性硫物质,所述活性硫物质选自:硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,其水合物、盐和混合物。

[0060] 在另一方面,本发明以克服在遭受硫缺乏的对象中发现的营养缺乏的方法为特征,所述方法包括向有需要的对象提供有效量的活性硫物质,所述活性硫物质选自:硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,其水合物、盐和混合物。

[0061] 在又一方面,本发明以通过将活性硫物质与肠载体配制成胶囊形式向有需要的对象施用活性硫物质的方法为特征,其中所述活性硫物质选自:硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物、硫代硫酸盐化合物,其水合物、盐和混合物,其中所述肠载体能够在摄食的情况下将所述活性硫物质输送至对象的下胃肠道,而活性硫物质在所述对象的胃中没有大量释放。

[0062] 在最后一方面,本发明以通过引起所述活性硫物质与其在对象体内作用部位接触

的任何方式向有需要的对象输送活性硫物质的方法为特征。

[0063] 在优选的实施方案中,所述硫化物化合物是硫化氢。在本发明的所有实施方案中,所述对象是哺乳动物。

[0064] 定义

“活性硫物质”,如在本发明中所定义,包含:1) 硫化物化合物,2) 硫代硫酸盐化合物,3) 连多硫酸盐化合物,4) 硫代亚硫酸盐化合物和5) 能够向有需要的对象提供治疗有效量或预防有效量的硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物或连多硫酸盐化合物的化学种类。此类化学种类的非限制性实例包括元素硫,其已知经生物转化成硫化物化合物(即硫化氢)和/或共轭物(conjugates),其已知经化学和/或酶促转化成硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物和/或连多硫酸盐化合物。

[0065] 在此使用的“硫化物化合物”是形式上含有二价Sn部分(S=硫;n=1,2,3...)的化合物,所述Sn部分与氢和/或一种金属(或多种金属)和/或一种多原子阳离子(或多种多原子阳离子)化学键合,例如硫化氢、二硫化二氢、四硫化二氢、氢硫化钠、二水合氢硫化钠、硫化钠、九水合硫化钠、硫化钾、硫化钙、硫化铁(II)、硫化硅(IV)、硫化锌、硫化铋(III)、二硫化二钠、二硫化镁、二硫化铁(II)、四硫化二钠、四硫化钡、五硫化二钾、六硫化二铯、硫化钾铁(III)(potassium iron (III) sulfide)、硫化铵、二硫化二铵(ammonium disulfide)、四硫化二铵(ammonium tetrasulfide)等等。

[0066] 在此使用的“硫代硫酸盐化合物”是形式上含有二价硫代硫酸盐部分(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)的化合物,所述部分与氢和/或一种金属(或多种金属)和/或一种多原子阳离子(或多种多原子阳离子)化学键合,例如硫代硫酸钠(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、硫代硫酸钾(K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、五水合硫代硫酸钠(Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>•5H<sub>2</sub>O)、硫代硫酸镁(MgS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、硫代硫酸银(Ag<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、硫代硫酸铵((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)等等。

[0067] 在此使用的“连多硫酸盐化合物”是形式上含有二价S<sub>n</sub>O<sub>6</sub>(其中n>1)部分的化合物,所述部分与氢和/或一种金属(或多种金属)和/或一种多原子阳离子(或多种多原子阳离子)化学键合,例如连二硫酸钙(CaS<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)、二水合连二硫酸钡(BaS<sub>2</sub>O<sub>6</sub>•2H<sub>2</sub>O)、连三硫酸钠、连四硫酸钠等等。

[0068] 在此使用的“硫代亚硫酸盐化合物”是形式上含有二价S<sub>n</sub>O<sub>2n</sub>(其中n=1或2)部分的化合物,所述部分与氢和/或一种金属(或多种金属)和/或一种多原子阳离子(或多种阳离子)化学键合,例如次硫酸锌、连二亚硫酸锌、连二亚硫酸钠、二水合连二亚硫酸钠等等。

[0069] “膳食补充剂”是指药剂、物质和/或物质的混合物,其为意欲补充饮食和提供营养的食物补充剂或营养补充剂,例如在人的饮食中可能缺失的或可能未以充足的量消耗的维生素、矿物质、纤维、脂肪酸、或氨基酸。

[0070] “促进或维持总体健康”是指协助实现人健康的状态,所述状态以稳态平衡为特征,具有诸如温度、pH、电解质和/或代谢物之类的性质的稳定状态。

[0071] “药物组合物”是指包含在此描述的物质的系统,其任选地使用可接受的赋形剂配制,并在政府监管机构的批准下制备或销售,作为治疗方案的一部分用于哺乳动物中疾病的治疗或用以促进和维持总体健康。药物组合物可配制成,例如,用于口服的单位剂量形式(如片剂、胶囊,如由Arthur Andrew Medical, Inc销售的酸防护胶囊

(acid-armor capsules™), 和 / 或从 Capsulgel Inc. 可获得的 DRcaps 耐酸胶囊 (DRcaps acid-resistant capsules™)、囊片、软胶囊或糖浆剂); 用于局部施用 (如作为霜剂、凝胶剂、洗剂或软膏剂); 用于静脉内施用 (如作为无菌溶液或胶体分散液, 其不含颗粒栓子并在适合用于静脉内使用的溶剂系统中); 或任何其他在此描述的制剂。

[0072] 在此使用的“治疗有效量”是指每天必须向患者 (人或非人哺乳动物) 施用的量, 以获得抗肿瘤效果; 以调节免疫应答; 以调节基因表达; 以改善唐氏综合征; 以治疗高胆固醇血症; 以治疗炎性胃肠失调; 以治疗除癌症以外的过度增殖病; 以治疗代谢综合征; 以治疗白血病; 以消退炎症; 以治疗糖尿病或以治疗心血管疾病。确定治疗有效量的方法已被熟知。

[0073] 在此使用的“预防有效量”是指可向患者 (如人或非人哺乳动物) 施用的量, 以延迟或优选预防临床疾病的发生。可向患者施用预防有效量, 所述患者具有对于心血管疾病、癌症、糖尿病、神经变性疾病、AIDS 和与氧化应激相关的其它病理状态、慢性炎症、氧化还原稳态不平衡和 / 或免疫功能障碍进展的临床确定的易染病体质或增加的易感性。

[0074] “安全且有效的量”是指组合物的量, 所述量足够引出所需的治疗和 / 或预防应答, 没有过度不利的副作用 (例如毒性、刺激性或过敏性应答), 当以本发明的方式使用时, 与合理的效益 / 风险比相称。

[0075] 在此使用的“药学上可接受的组分”是适合人和 / 或非人哺乳动物使用, 没有过度不利的副作用 (例如毒性、刺激性和过敏性应答) 的物质, 与合理的效益 / 风险比相称。药学上可接受的组分是除在此描述的物质以外的任何成分 (例如, 能够悬浮或溶解所述活性物质和 / 或多种活性物质的赋形剂, 如凡士林油和聚乙二醇), 所述成分具有在患者中无毒性和非炎性的性质。赋形剂可包括, 例如: 抗粘附剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压缩辅助剂 (compression aids)、崩解剂、染料 (色料 (colors))、软化剂 (emollients)、乳化剂、填充剂 (稀释剂)、成膜剂或包衣、香料、芳香剂、助流剂 (流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、胶体稳定剂、甜味剂和水。赋形剂包括, 但不限于: 丁基化羟基甲苯 (BHT)、碳酸钙、磷酸 (氢) 钙、硬脂酸钙、交联羧甲纤维素、交联聚乙烯基吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲基纤维素、羟苯甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、羟苯丙酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、淀粉甘醇酸钠、山梨醇、淀粉 (玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛和木糖醇。赋形剂也可包括稀释剂 (如盐水和水性缓冲剂溶液)、水性载体和非水性载体, 例如水、乙醇、多元醇 (例如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等等) 及其合适的混合物、植物油, 例如橄榄油和可注射的有机酯, 例如油酸乙酯。

[0076] “肠载体”是指向在此描述的制剂添加的药剂或化合物, 所述药剂或化合物允许在此描述的活性成分 (一种或更多种) (如活性硫物质) 经过胃并在下胃肠道中被吸收。肠载体是保护免于胃液作用的药剂或化合物, 所述胃液可与在此描述的活性成分 (一种或更多种) 相互作用、对其进行破坏或分解。肠载体的实例包括但不限于: 湿微晶纤维素、湿粉状纤维素、羟丙甲纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、结冷胶、丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、醋酸琥珀酸纤维素、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟基丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸。

[0077] 在此使用的“组合治疗”表示根据本发明需要治疗的患者 (或非人哺乳动物) 被

给予除在此公开的那种之外未在此考虑的药物。组合治疗可为顺序治疗,其中患者或非人哺乳动物首先使用一种或更多种药物治疗,随后使用其它药物(一种或更多种)治疗,或同时治疗,那时所有药物被共施用。

[0078] “治疗”是指使患者经受管理方案用于抗击疾病或失调和获得有益的或需要的结果(例如临床结果)的目的。有益的或需要的结果可包括,但不限于,炎症的消退、生活质量改进、一种或更多种症状或病症的减轻或改善;疾病、失调或病症程度的减轻;疾病、失调或病症状态的稳定(即不恶化);疾病、失调或病症传播的预防;疾病、失调或病症进展的延迟或减慢;疾病、失调或病症的改善或缓和;和缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的。

[0079] 术语“哺乳动物”意欲表示人和非人哺乳动物两类。

[0080] 在此使用的“肠”表示由下胃肠道包围的区域,其包括小肠及其部分(如十二指肠、空肠和回肠),大肠及其部分(如盲肠、结肠和直肠),和/或肛门。下胃肠道不包括上胃肠道的部分,所述部分包括食管、胃、和部分十二指肠。

[0081] “输送”是指采用以下方式提供和/或施用在此描述的活性成分(一种或更多种):  
(a) 作为活性成分(一种或更多种)的溶液或分散液,通过灌肠法、血管内、静脉内、肌内、鞘内或皮下;(b) 肠溶衣片剂、颗粒剂、胶囊等的口服,所述肠溶衣片剂、颗粒剂、胶囊等含有活性成分(一种或更多种)和(任选地)一种或更多种载体和/或稀释剂和/或佐剂。组合物可以以下形式施用:包有肠溶衣的片剂;具有壳、包含活性成分的填料和在壳上的肠溶衣的胶囊;或包含所述活性硫物质的肠溶衣颗粒剂。肠溶衣颗粒剂可包括在片剂中,或作为胶囊中的填料;(c) 通过非肠溶衣胶囊的口服,所述胶囊含有所述活性成分(一种或更多种)和(任选地)一种或更多种载体和/或稀释剂和/或佐剂,其与肠载体(例如湿微晶纤维素)密切混合,和/或被吸收进入肠载体(例如湿微晶纤维素)中,和/或被吸收至肠载体(例如湿微晶纤维素)上;(d) 通过延迟释放制剂的口服,所述制剂含有所述活性成分(一种或更多种)和(任选地)一种或更多种载体、稀释剂和佐剂;(e) 经直肠给药,其通过使用含有所述活性成分(一种或更多种)和(任选地)一种或更多种载体、稀释剂和佐剂的栓剂;(f) 经皮;(g) 经粘膜;或(h) 通过活性成分(一种或更多种)与其它任何药理学活性剂的共施用,所述活性剂例如维生素、微量营养素、辅酶Q10、葡糖胺、硫酸软骨素、三碘甲腺原氨酸、长春西汀、普拉西坦、吡拉西坦、氢化麦角碱、胆碱、niar、没食子酸、二烯丙基硫醚、抗癌剂(一种或更多种),免疫刺激剂(一种或更多种)、抗生素(一种或更多种)、激素拮抗剂(一种或更多种)、抗病毒剂(一种或更多种)、抗高血压剂(一种或更多种)、胰岛素和抗炎剂(一种或更多种),任选地包括一种或更多种口服(如以上(b), (c)或(d))或通过灌肠法(如以上(a))或经直肠(如以上(e))的赋形剂、载体、稀释剂和佐剂。

[0082] 向患者(或非人哺乳动物)“胃肠外施用”包括但不限于:a) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和/或一种或更多种佐剂的溶液/分散液的血管内施用;b) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和/或一种或更多种佐剂的溶液/分散液的肌内施用;c) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和/或一种或更多种佐剂的溶液/分散液的皮下施用;d) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和/或一种或更多种佐剂的溶液/分散液的鞘内施用;e) 含有至少一种在此公开

的物质和,任选地,其它活性剂和 / 或一种或更多种佐剂的适当制剂的经皮施用 ;f) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和 / 或一种或更多种佐剂的适当制剂的经粘膜施用 ;g) 含有至少一种在此公开的物质和,任选地,其它活性剂和 / 或一种或更多种佐剂的适当制剂的舌下施用。

[0083] “疾病相关的问题”是指源自具体疾病的健康问题,所述疾病例如“继发于癌症的恶病质”或“继发于 AIDS 的肌肉变性”。

[0084] 在此使用的“由氧化应激介导的疾病”表示与细胞维持氧化还原稳态失败有关的健康状态,其通过 ROI (反应性氧中间产物) 和 RNI (反应性氮中间产物) 导致氧化损伤。当抗氧化剂和氧化剂之间精细协调的平衡有利于后者倾斜时,生物分子、细胞膜和线粒体被破坏,免疫系统受到危害,细胞信号传导和炎症出错且因为线粒体调节 (细胞) 凋亡,结果常常是变性疾病 (糖尿病及其血管并发症、贫血、关节炎、帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、肌营养不良、强直性肌营养不良、慢性疲劳综合征、弗里德赖希共济失调、晶状体浑浊、肾病、肝坏死、肺免疫缺陷、肝性脑病、黄斑变性、年龄相关的记忆力衰退、克罗伊茨费尔特 - 雅各布病、中风、癫痫、周围神经病、视神经病、解剖神经病、神经源性肠病、感音神经性聋、神经源性膀胱功能障碍、偏头痛、肾小管性酸中毒、扩张型心肌病、肝衰竭、高乳酸血症、砷中毒、硅沉着病、醋氨酚中毒、石棉沉着病、哮喘、风湿性多关节炎、成人型呼吸窘迫综合征等) 或过度增殖病例如癌症、AIDS、1 型单纯疱疹病毒感染、巨细胞病毒诱导的血管病理学、动脉硬化、ARC、肝炎、锥虫病、血管再狭窄、银屑病、肾小球肾炎和 / 或移植排斥反应。由氧化应激介导的疾病还包括在此定义为失调的线粒体病,所述线粒体病以线粒体呼吸链活性不足为特征。该类别包括 :a) 线粒体呼吸链的一种或更多种组分活性的先天性遗传缺陷和 b) 线粒体呼吸链的一种或更多种组分活性的获得性缺陷,其中此类缺陷特别由衰老期间的氧化损伤和 / 或受影响细胞暴露于 NO 引起。

[0085] 在此使用的术语“大约”表示所记载的值的  $\pm 20\%$ 。

[0086] 最后,本申请中使用了许多缩写。在此使用的缩写 ASK 涉及蛋白凋亡信号调节激酶。缩写 IU 指国际单位。缩写 LTR 涉及短语长末端重复序列,而 mdr 涉及多重抗药性。

[0087] 详述

本申请人偶然且意想不到地发现用于治疗癌症、AIDS、心血管疾病、唐氏综合征、慢性炎性疾病、糖尿病、神经变性疾病和其它由氧化应激介导或加重的病状的治疗系统。该系统包含向哺乳动物的肠输送治疗有效量的一种或更多种以下活性剂 : 硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物和能够向有需要的对象提供硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物、或连多硫酸盐化合物的任何化学种类。

[0088] 本申请人发现,在使用具有组织学证实的恶性肿瘤的极晚期人癌症患者的初步评估临床试验中,发生显著的肿瘤尺寸减小的速率和程度,常常随后是完全缓解,所述恶性肿瘤代表宽范围的癌症类型 (白血病、乳房 (癌)、结肠 (癌)、肺 (癌)、前列腺 (癌)、喉 (癌)、睾丸 (癌)、子宫 (癌)、胰腺 (癌)、肌肉淋巴瘤,包括在腿部的淋巴瘤和臀肌淋巴瘤、癌、肉瘤)。本发明的治疗系统基本上避免数个常规癌症化疗熟知的问题和限制,例如抗恶性细胞变异的发展、过度的伴发毒性、对于细胞周期相位的依赖性和诱变副作用。

[0089] 在其它初步临床试验中,本申请人惊讶地发现,当向受唐氏综合征、高胆固醇血症和心血管疾病折磨的患者应用时,基本相同的治疗系统有效性的清楚的证据。

**[0090] 症状和失调**

本发明涉及可用于预防和治疗癌症、AIDS、ARC (AIDS 相关性综合征)、继发于 AIDS 的恶病质、继发于癌症的恶病质、糖尿病、唐氏综合征、心血管疾病、高胆固醇血症、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、关节炎、代谢综合征和神经变性疾病的新颖的方法。用于治疗所述疾病状态的该新颖的方法包括以单独或混合的方式向有需要的哺乳动物的肠输送治疗有效量的以下化合物：硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物、连多硫酸盐化合物和能够向有需要的对象提供硫化物化合物、硫代亚硫酸盐化合物或连多硫酸盐化合物的任何化学种类。

**[0091]** 本发明进一步包含向所述受癌症、AIDS、ARC、继发于癌症的恶病质、继发于 AIDS 的恶病质、糖尿病、唐氏综合征、心血管疾病、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、关节炎、代谢综合征或神经变性疾病折磨的患者（或非人哺乳动物）通过硫代硫酸盐化合物和 / 或连多硫酸盐化合物和 / 或硫代亚硫酸盐化合物和 / 或硫化物化合物和 / 或能够向有需要的对象提供硫化物化合物、硫代硫酸盐化合物、硫代亚硫酸盐化合物或连多硫酸盐化合物的任何化学种类的“胃肠外施用”的治疗。

**[0092]** 本发明进一步包含受癌症、AIDS、ARC、继发于癌症的恶病质、继发于 AIDS 的恶病质、糖尿病、唐氏综合征、心血管疾病、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、关节炎、代谢综合征或神经变性疾病折磨的患者（或非人哺乳动物）的治疗，所述治疗通过借助引起一种活性剂或更多种活性剂与其在哺乳动物体内作用部位接触的任何方式来施用治疗有效量的至少一种在此公开的物质。

**[0093] 癌症**

可使用本发明的组合物治疗的病症包括癌症（实体瘤和血液恶性肿瘤二者）。癌症通常以未调节的细胞生长、恶性肿瘤的形成和对身体附近部分的侵袭为特征。癌症也可通过淋巴系统或血流扩散到身体更远的部分。癌症可为基因损伤的结果，所述基因损伤归因于烟草使用、某些感染、辐射、身体活性不足、肥胖和 / 或环境污染。癌症也可为细胞内存在的基因缺陷引起归因于基因遗传的疾病的結果。在任何显著的症状出现之前可使用筛查来检测癌症及可给予处于发展为癌症的较高风险的那些（如具有家族癌症史的人）以治疗。用于癌症的筛查技术的实例包括但不限于身体检查、验尿或验血、医学成像和 / 或基因检测。癌症的非限制性的实例包括：膀胱癌、乳腺癌、结肠和直肠癌、子宫内膜癌、肾或肾细胞癌、白血病、肺癌、黑素瘤、非霍奇金淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌、消耗病（即继发于癌症的恶病质，如体重下降、肌肉萎缩、疲劳、虚弱和食欲显著下降）、和甲状腺癌。

**[0094] AIDS 和 ARC**

本发明的组合物还可用于治疗获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) / 人免疫缺陷病毒感染 (HIV) 和 AIDS 相关性综合征 (ARC)。ARC 的特征是与阻抑 (depressed) 抗体或正常抗体在 AIDS 中的反应性相比升高的或高活性的 B- 细胞体液免疫应答，ARC 淋巴结中的滤泡增生或混合增生，其导致 AIDS 更加典型的淋巴细胞变性和缺失，及发展组织病理学损伤的演替 (succession)，例如卡波西肉瘤的局限化 (localization)。这些症状指示对象从遭受 ARCS 向 AIDS 的转变。

**[0095]** 本发明的组合物可包括由 HIV 感染产生的机会性感染的预防性治疗以及积极治疗并也可用于治疗继发于 AIDS 的恶病质（如体重下降、肌肉萎缩、疲劳、虚弱和食欲显著下

降)。

#### [0096] 糖尿病

本发明的组合物也可用于治疗和预防糖尿病及其并发症。糖尿病可为任何代谢病,其中人具有高血糖,因为人体不产生足够的胰岛素,或因为细胞不对产生的胰岛素产生应答。糖尿病的非限制性实例包括,1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、先天性糖尿病、囊性纤维化相关糖尿病、甾体性糖尿病、成人隐性自身免疫糖尿病和单基因糖尿病。与糖尿病相关的并发症包括但不限于低血糖症、糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、心血管疾病、慢性肾衰竭、糖尿病肾病、糖尿病神经病、糖尿病相关的足部问题(如糖尿病足部溃疡)和糖尿病视网膜病。

#### [0097] 心血管疾病

本发明的组合物也可用于治疗和预防心血管疾病。在此使用的心血管疾病包括,但不限于,动脉硬化、心律失常、冠心病、局部缺血、局部缺血-再灌注损伤、内皮功能障碍,特别是那些影响血管弹性的功能障碍、再狭窄、血栓形成、心绞痛、高血压、心肌病、高血压性心脏病、心力衰竭、肺心病、心脏节律失常、心内膜炎、炎性心肥大、心肌炎、心肌梗死、心脏瓣膜病、中风和脑血管疾病、主动脉瓣狭窄、充血性心力衰竭和外周动脉疾病。在一方面,本发明包括施用所述组合物用于慢性治疗的方法。在另一方面,本发明还包括施用所述组合物用于急性治疗的方法。

#### [0098] 神经变性疾病

本发明的组合物也可用于治疗和预防神经变性疾病。神经变性疾病是以神经元结构或功能的逐步丧失(包括神经元死亡)为特征的任何疾病。神经变性疾病可由以下原因引起:基因突变(如CAG核苷酸三连体突变)、蛋白质错折叠(如 $\alpha$ -突触核蛋白、过度磷酸化(hyperphosphorylated) tau蛋白的聚集和 $\beta$ 淀粉状蛋白的聚集)、蛋白质降解途径(如泛素-蛋白酶体途径和自体吞噬-溶酶体途径)的误调节、膜损伤、线粒体功能障碍、轴突运输缺陷和程序性细胞死亡途径(如(细胞)凋亡、自体吞噬的和胞质的)的误调节。神经变性疾病的实例包括,但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、克罗伊茨费尔特-雅各布病、原发性进行性失语症(primary progressive aphasia)、进行性核上性麻痹、脊髓小脑性共济失调3型、额颞型痴呆(frontotemporal dementia)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration)、朊病毒障碍(prion disorders)、多系统性萎缩、遗传性痉挛性轻截瘫、弗里德赖希共济失调、童年期神经发育障碍(childhood neurodevelopmental disorders)和淀粉样变性(amyloidoses)。

#### [0099] 其它疾病和病症

本发明的治疗物质还用于治疗其它病症例如:炎性胃肠失调(如肠易激病)、除癌症以外的过度增殖病(如肝病、肺病,特别地,肺水肿和肺纤维化、银屑病)、代谢综合征、焦虑、良性前列腺增生(BPH)、腕管综合征、双相型障碍、白内障、乳糜泻(Celiacs Disease)、慢性疲劳综合征、COPD、抑郁、纤维肌痛、GERD、青光眼、高血压、甲状腺功能亢进、流行性感冒、肾结石、莱姆病、睡眠呼吸暂停、系统性红斑狼疮(SLE)、耳鸣、肝硬化。

[0100] 本发明的治疗物质还在预防脱发、在促进头发生长、在增加头发宽度、在减少皱纹、作为一般抗衰老药物、作为一般健康药物、在伤口愈合、在神经病、在阻止纤维化和硬茧

形成 (callous formation)、在指甲生长、作为局部抗炎性、保护性内耳纤毛、在肌肉和软骨生长、在自身免疫病的改善、抑制和逆转、在由于其抗氧化作用而增加一氧化氮产生、在增加胶原产生、在神经保护、在肾保护、在减少自身免疫病中的抗体产生中是有用的。

[0101] 一般而言, 所述治疗物质可用于预防和治疗与炎症的抑制和促生存途径 (prosurvival pathway) 的上调相关的疾病。所述治疗物质还用于预防或使来自引起自由基产生的药物的损伤 (即副作用) 最小化。所述治疗物质对于绝大部分正常细胞的强大的抗炎性、细胞保护的、免疫调节的和营养的作用似乎主要由其作为极其多用途的直接和间接的抗氧化剂和自由基清除剂的作用来介导。

[0102] **医疗食品**

本发明还涉及在此描述的治疗物质作为医疗食品用于每日摄入和用于维持并促进总体健康。在一方面, 本发明的治疗物质用作类维生素 (paravitamin) 以提供半胱氨酸及其衍生物的补充源。半胱氨酸及其衍生物 (如谷胱甘肽、牛磺酸、牛磺酸与胆汁酸的共轭物、硫化氢和硫酸根离子) 发挥与维生素类似的作用。如同抗氧化的维生素一样, 半胱氨酸及其衍生物在氧化剂 / 抗氧化剂平衡中发挥作用并间接地在代谢过程的调节中发挥作用。除正常饮食的之外补充半胱氨酸可具有各种有益的作用, 例如半胱氨酸补充可引起肌肉功能增强、免疫功能增强、血浆白蛋白浓度增加和 TNF- $\alpha$  浓度降低。补充也可恢复身体半胱氨酸和谷胱甘肽水平的储蓄池 (reservoirs), 其为多种衰老相关过程后的驱动力。

另一方面, 所述类维生素是医疗食品, 其提供最小量的卡路里和最大量的生物可利用形式的硫, 所述硫意欲用于在他们的饮食中未接受足够的硫的人们。

[0103] **药物组合物和治疗方法**

本发明还涉及药物组合物, 其包含一种或更多种上述的物质并 - 任选地 - 和一种或更多种药学上可接受的赋形剂、载体、稀释剂或佐剂。

[0104] 可通过本领域已知的各种方法施用本发明的组合物。如本领域技术人员将意识到的, 施用的途径和 / 或模式将取决于所需的结果而变化。所述药物组合物可配制用于胃肠外施用、鼻内施用、外用 (topical)、口服或局部施用, 例如通过经皮方式, 用于预防性和 / 或治疗性治疗。所述药物组合物可胃肠外施用 (如通过静脉内、肌内或皮下注射), 或通过口腔摄取, 或通过在受血管病症或癌症病症影响的区域的局部 (topical) 应用或关节内注射。另外的施用途径包括血管内施用、动脉内施用、瘤内施用、腹膜内施用、心室内施用、硬膜内 (intraepidural) 施用, 还有鼻腔施用、眼部施用、巩膜内施用、眶内施用、直肠施用、外用、或雾化吸入施用。缓释施用也被特别包括在本发明中, 通过诸如贮存注射剂 (depot injections) 或易蚀植入物 (erodible implants) 或组分之类的方式。因此, 本发明提供用于“胃肠外施用”的组合物, 其包含溶解于、胶体分散于或悬浮于可接受的载体中的上述药剂, 所述可接受的载体可为非水性或水性的, 如水、缓冲水、盐水、PBS 等等。所述组合物可含有为接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质, 例如 pH 调节剂和缓冲剂、渗透性调节剂、润湿剂、去垢剂等等。

[0105] 所述治疗和 / 或预防组合物可为溶液、胶体分散液、混悬剂、乳液、灌输设备, 或用于植入的输送设备的形式, 或其可作为干粉呈现以就此使用, 或在使用之前用水或另一合适的赋形剂使之复原。所述组合物可为用于口服的小药囊、片剂、胶囊 (如硬明胶胶囊和软明胶胶囊)、液体制剂、或缓释片剂的形式; 或用于静脉内施用、鞘内施用、皮下施用或“胃

肠外施用”的液体制剂形式;或用于外用的霜剂或软膏剂形式,或包含用于局部 (local) 施用的聚合物或其它缓释赋形剂。

[0106] 本领域熟知的用于制备制剂方法可在,例如,“雷明顿:药学科学与实践”(“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”) (第 20 版, ed. A. R. Gennaro AR., 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA) 中找到。用于“胃肠外施用”的制剂可,例如,含有赋形剂、灭菌水、盐水、聚亚烷基二醇例如聚乙二醇,植物来源油、或氢化菜。生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯 / 乙交酯共聚物,或聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物可用于控制物质的释放。纳米微粒制剂(如,生物可降解的纳米颗粒、固体脂质纳米颗粒、脂质体)可用于控制物质的生物分布。其它潜在有用的输送系统包括乙烯 - 醋酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、鞘内泵、可植入的灌输系统,和脂质体。所述物质在制剂中的浓度取决于许多因素而变化,包括欲施用的药物剂量和施用途径。

[0107] 治疗和 / 或预防组合物在制备和储存条件下,典型地必须为无菌和稳定的。所述组合物可配制成混悬剂、微乳剂、脂质体,或适合配制成高药物浓度的其它有序结构。所述载体可为溶剂或分散介质,其含有,例如,水、乙醇、凡士林油 (如 Vaseline®)、多元醇 (如丙三醇、丙二醇,和液态聚乙二醇等等),和它们的合适的混合物,以不同的百分比配制 (如在此描述的分散介质中的 5、10、15、20、25、30、35、40、45,或 50 重量 %)。适当的流动性可通过以下方式维持:例如,通过包衣例如卵磷脂的使用、在分散液的情况下通过所需颗粒尺寸的维持和通过表面活性剂的使用。在许多情况下,将优选在组合物中包括等渗剂 (isotonic agents),例如,糖、多元醇例如甘露醇、山梨醇,或氯化钠。可通过在组合物中包括延迟吸收的药剂 (例如硬脂酸盐和明胶) 实现可注射的组合物的延长吸收。可通过添加本领域熟知的药剂稳定胶体分散液。

[0108] 可通过常规的灭菌技术对本发明的组合物进行灭菌,或可将其进行无菌过滤。可将得到的水分散液包装就此使用或将其冻干,将冻干的制剂在施用之前与无菌水性载体组合。制剂的 pH 典型地将介于 3 和 11 之间,更优选介于 5 和 9 之间或介于 6 和 8 之间,及最优选介于 7 和 8 之间,例如 7 至 7.5。可将得到的固体或半固体形式的组合物包装在多个单剂量单元中,其各自含有固定量的组合物,例如在片剂或胶囊的密封包装中。所述固体形式的组合物也可包装在小药囊或用于灵活定量的容器中,例如在为可外部应用的霜剂或软膏剂所设计的可挤压的管中。

[0109] 无菌的、可注射的胶体混悬剂可通过以下方式制备:以所需的量将活性化合物与以上所列举成分中的一种或更多种的组合,如所需,并入适当溶剂中,任选地随后进行无菌微滤。一般而言,分散液通过以下方式制备:将所述活性化合物并入无菌赋形剂中,所述无菌赋形剂含有基础分散介质和所需的来自以上所列举的那些的其它成分。调整给药方案以提供最佳的所需应答 (如治疗和 / 或预防应答)。例如,可施用单次推注 (single bolus),可随时间推移施用数次均分剂量或根据治疗或预防情况的迫切需要所示,可按比例减少或增加剂量。例如,可每周一次或两次通过皮下注射或每月一次或两次通过皮下注射来施用本发明的组合物。

[0110] 以剂量单元形式配制胃肠外组合物对于施用的便利和剂量的均一性是特别有利的。在此使用的剂量单元形式是指物理离散的单元,其适合作为用于要治疗的对象的单一剂量;各单元含有经计算以产生所需的治疗或预防效果的预定量的活性化合物,所述化合

物任选地与所需的药物载体相结合。本发明的剂量单元形式的说明书由 (a) 活性物质独特的特征和要达到的具体治疗或预防效果, 和 (b) 合成此类活性物质用于个体中敏感性治疗的技术中固有的限制所规定并直接取决于上述二者。

[0111] 当本发明的物质作为药物向人和动物施用时, 它们可被单独给药或作为药物组合物给药, 所述药物组合物含有, 例如, 1 至 100% (更优选 10 至 100%, 例如 90 至 100%) 的活性成分, 任选地与一种或更多种药学上可接受的载体或赋形剂组合。为通过某些施用途径施用本发明的组合物, 有必要用材料包衣所述组合物, 或与材料一起共施用所述组合物, 以预防其失活可能。例如, 可向对象施用在适当载体中的组合物, 所述载体例如脂质体、肠载体或稀释剂。药学上可接受的稀释剂包括盐水和水性缓冲溶液。脂质体包括水包油包水 CGF 乳剂以及常规脂质体 (Strejan 等人, *J. Neuroimmunol.* 7:27-41, 1984)。药学上可接受的载体包括无菌水溶液或分散液和用于无菌可注射胶体溶液或分散液的临时制备的无菌粉末。用于药学活性物质的此类介质和药剂的使用在本领域中已知并被包括在本发明中, 与所述活性物质不相容的任何常规的介质或药剂除外。肠载体的实例可包括, 但不限于, 湿微晶纤维素、湿粉状纤维素、丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、醋酸琥珀酸纤维素、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟基丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸甲酯 - 甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸。补充活性物质也可并入所述组合物中。

[0112] 因此, 本发明涉及用于制备药学上可接受的剂型的方法, 所述剂型含有前述成分并能够在有需要的哺乳动物肠内释放一种药理学活性成分或更多种药理学活性成分。本发明进一步包含用于口服的活性硫物质的新颖的制剂, 所述制剂通过将活性成分与肠载体 (如在此描述的那些) 组合。缺乏肠载体时, 所公开的活性化合物中的一些与在胃中的酸反应时, 产生几乎无法忍受的胃痛和伴随的大量气态 (和有毒的) 硫化氢的释放。一种新颖的肠载体为湿微晶纤维素或粉状纤维素, 其之前已知作为崩解剂。不希望受限于理论, 我们认为将高度反应性硫化物和湿纤维素 (或其它具有相同特征的材料) 混合防止硫化物在它们可产生损伤的地方快速释放, 以及防止它们在胃中与酸几乎瞬间的反应, 所述反应伴随大量气态硫化氢的释放。否则 (情况经常如此) 当含有药物和 MCC 的普通明胶胶囊到达胃和胃液 (其主要含水)、接触干燥的 MCC 时, 该高度多孔的材料 (通过“毛细作用”) 迅速吸收胃液, 崩解 (如所预期的) 且胶囊的内容物在胃中快速释放。相比之下, 湿纤维素已经是湿的, 其吸收显著较少的水, 因此直到它到达肠之前都保持完整。

[0113] 本发明进一步包括向非人哺乳动物施用在此描述的制剂中的一种, 即作为兽药用于所述有需要的非人哺乳动物的治疗, 以及用于预防目的。

[0114] 申请人已证明向受癌症、高胆固醇血症 / 心血管疾病、或唐氏综合征折磨的患者 (或非人哺乳动物) 输送安全且有效量的在此公开的组合物构成有效的治疗方法。

[0115] 在癌症患者中, 根据本发明的治疗将经常引起肿瘤尺寸的快速和显著减小: 此类尺寸减小是恶性细胞死亡和变性 (瘤细胞溶解) 的特征性临床证据; 含有分散的 (非聚集的) 恶性细胞的组织的恶性细胞含量的类似减少也将经常由如本发明中所规定进行的治疗产生。实际上, 剂量应当密切监控以避免任何由于药物毒性或由恶性细胞的溶解引起的毒素大量释放的副作用; 可优选数天的短期治疗, 在中间间隔几天。

[0116] 可施用有效量的在此描述的组合物, 用于预防治疗或治疗性治疗。在预防应用中,

可向对象施用组合物,所述对象具有对于心血管疾病、癌症、糖尿病、神经变性疾病、AIDS、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、代谢综合征、和与氧化应激相关的其它病理状态、氧化还原稳态不平衡、慢性炎症,和 / 或免疫功能障碍发展的临床确定的易染病体质或增加的易感性。可以足够延迟、减少或优选预防临床疾病发生的量向患者(如哺乳动物,人或非人)施用本发明的组合物。在治疗应用中,以足够治愈或至少部分阻止病症及其并发症的症状的量向患者(如人)施用组合物,所述患者已遭受心血管疾病、癌症、糖尿病、神经变性疾病、AIDS、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、代谢综合征、和与氧化应激相关的其它病理状态、氧化还原稳态不平衡、和 / 或慢性炎症、和 / 或免疫功能障碍。将足以实现该目的的量定义为“治疗有效剂量”,即足以基本上改善一些与疾病或医学病症相关的症状的化合物的量。例如,在心血管疾病、癌症、糖尿病、神经变性疾病、AIDS、炎性胃肠失调、除癌症以外的过度增殖病、代谢综合征、和与氧化应激相关的其它病理状态、氧化还原稳态不平衡、和 / 或慢性炎症、和 / 或免疫功能障碍的治疗中,减少、预防、延迟、抑制或阻止疾病或病症的任何症状的药剂或物质将是治疗有效的。不要求药剂或物质的治疗有效量来治愈疾病或病症但将提供用于疾病或病症的治疗,使得延迟、阻碍或预防疾病或病症的发生,或改善疾病或病症的症状,或改变疾病或病症的期限或,例如,在个体中严重程度降低或恢复加速。

[0117] 在急性情形中,可给予患者或非人哺乳动物高的初始“负荷剂量”,随后给予降低50%的“维持剂量”。

[0118] 在每种情况下,有必要密切监控患者或非人哺乳动物,特别基于在此公开的任何制剂的初始施用,因为轻度或严重的过敏性反应(包括过敏性休克)可在易感个体中相继发生。尽管此类过敏性反应未在任何迄今经治疗的众多患者中观察到,但是熟知的事实是亚硫酸盐和焦亚硫酸盐的口服已在易感个体中引起了此类反应(例如哮喘发作)。

[0119] 幸运地是,亚硫酸盐在一般人群中的易感性可能很低,因为“亚硫酸盐化合物”在用于口服的许多类型的剂型中被广泛用作“药物助剂”(抗氧化剂)(“The Merck Index”12. sup. th Edition, monograph #8784, Merck and Co., 1996)。但是,也已知亚硫酸盐在哮喘患者中的易感性流行高于在一般人群中;因此建议确保在治疗开始之前,该“高风险”组中的患者经筛查并声明对口服亚硫酸盐不易感。

[0120] 本发明的组合物和制剂可与常规的治疗方法或疗法组合使用,或可与常规的治疗方法或疗法分开使用。当本发明的物质和制剂以具有其它药剂的组合治疗施用时,它们可向个体按顺序施用或同时施用。或者,根据本发明的药物组合物包括本发明的物质或制剂的组合,任选地与如在此描述的药学上可接受的赋形剂,和本领域已知的另一治疗剂或预防剂结合。

[0121] 可将制剂包装在一起作为试剂盒。非限制性实例包括以下试剂盒,其含有,如,两份丸剂、一份丸剂和一份粉剂、在小瓶中的一份栓剂和一份液体制剂、两份外用霜剂等。所述试剂盒可包括协助向患者施用单位剂量的任选的组分,例如用于使粉末形式复原的小瓶、用于注射的注射器、定制IV输送系统、吸入器等。另外,所述单位剂量试剂盒可含有用于组合物的配制和施用的说明书。所述试剂盒可制造成用于一位患者单次使用的单位剂量,用于具体患者多次使用(以恒定的剂量或其中个体化合物随治疗进展而在效能上可能发生变化);或所述试剂盒可含有适合用于向多位患者施用的多剂量(“大量包装”)。所述

试剂盒组分可在纸盒、泡罩包装、瓶、管等等中组装。

[0122] 剂量

本领域技术人员将设想要向患者或向非人哺乳动物施用的前述组合物的实际的每日剂量将完全在于医生或兽医的自行判断中,视具体情况而定。因此,若其它因素均等同的话,用于平均重量(即约 70 kg)的成年男人的每日剂量应当高于用于儿童(或用于重量比所述平均男人轻的非人哺乳动物)的每日剂量,但是当处理如比平均男人重的人或非人哺乳动物时,将预期相反的结论。

[0123] 另外,当然,在任何给定的情况下施用的适当剂量将随着年龄、总体健康状况、症状的性质和程度以及共存的治疗(如果有的话)的性质而改变。此外,所选的剂量水平将取决于各种各样的药代动力学因素,包括所使用的本发明的具体组合物的活性、施用途径、施用时间、使用的具体药剂的吸收速率、治疗的持续时间、与所使用的具体组合物组合使用的其它药物、物质和 / 或材料。

[0124] 例如,医生或兽医可以比为达到所需治疗效果所要求的水平低的水平开始将本发明的物质的剂量用于药物组合物中,并逐渐增加剂量直至达到所需效果。一般而言,本发明组合物的合适的每日剂量将为有效产生治疗效果的最低剂量的物质的量。此类有效剂量将通常取决于上述因素。优选地,治疗和 / 或预防组合物的有效每日剂量可作为二、三、四、五、六或更多子剂量(sub-doses)施用,所述剂量贯穿一天以适当间隔单独施用,任选地,以单位剂量形式施用。在优选的实施方案中,单位剂量形式为耐酸胶囊例如由 Arthur Andrew Medical, Inc. 销售的酸防护胶囊(acid-armor capsules<sup>TM</sup>)或从 Capsugel Inc. 可获得的 DRcaps 耐酸胶囊(DRcaps acid-resistant capsules<sup>TM</sup>)。

[0125] 在所有的情况下,治疗必须如所要求的调整,其基于频繁的个体临床评估,充分考虑到适当测试结果。

[0126] 优选的治疗剂量水平为每天向平均重量的受大部分在此描述的症状、综合征和病理状态折磨的成人口服介于约 75 mg 至约 2500 mg 之间(如 80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1025、1050、1075、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1550、1600、1650、1700、或 1750、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、或 2500 mg)的活性成分(一种或更多种)(如任一种在此描述的活性硫物质)。优选的预防剂量水平为介于约 75 mg 至约 800 mg 之间(如 100、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、650、700、或 750 mg)。在癌症、AIDS 和一些慢性或顽固性病理中,对于平均重量的成人,优选的口服剂量水平为每天 2000 mg 或更高(如 2450、2500、3000、3500、4000、8000 mg、或 10 g)。对于受癌症折磨的儿童,剂量可经滴定(如所述剂量可逐步提高直至出现胃肠毒性征兆,例如腹泻或恶心)。在优选的实施方案中,本发明的药物组合物用于口服是极其安全的且大多数患者可随治疗进展忍受更高的剂量。

[0127] 组合治疗

本发明也包含包括前述活性成分与以下活性剂和 / 或化合物一起施用的组合治疗的用途。

[0128] 用于心血管疾病的预防药物

本发明的组合物可与一种或更多种用作心血管疾病的第二线预防药物的药物一起组合施用。预防性药物的实例包括,但不限于,  $\beta$  - 阻滞剂 (如非选择性药剂,如阿普洛尔、卡替洛尔、氧烯洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、如  $\beta_1$  - 选择性药剂,如醋丁洛尔、倍他洛尔 (betaxolol)、塞利洛尔、美托洛尔、如  $\beta_2$  - 选择性药剂,如布他沙明、如  $\beta_3$  - 选择性药剂,如 SR 59230A)、他汀类 (如阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、和罗苏伐他汀)、贝特类 (如苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非贝齐、和非诺贝特)、双胍类 (如二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍、和氯胍)、抗高血压剂、和 / 或 ACE 抑制剂 (如含巯基的剂,如卡托普利、佐芬普利、如含二羧酸根的药剂,如依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、咪达普利、如含磷酸根的药剂,如福辛普利)。

#### [0129] 抗神经变性药物

本发明的组合物可与一种或更多种抗神经变性药物组合施用。抗神经变性药物的实例包括,但不限于,乙酰胆碱酯酶抑制剂 (如多奈哌齐、加兰他敏、和利凡斯的明)、抗谷氨酸剂 (如金刚烷胺、GABA- 能的、丙戊酸)、利血平、丁苯那嗪、典型的 / 非典型的神经安定药、三环类抗抑郁药、SSRI、卡马西平、巴氯芬、替扎尼定、氢化麦角碱、胆碱、吡拉西坦、和拉莫三嗪。

#### [0130] 抗炎性药物

本发明的组合物可与一种或更多种抗炎性药物组合施用。抗炎性药物的实例包括,但不限于,类固醇 (如糖皮质激素,如皮质类固醇), 非类固醇抗炎性药物 (NSAID) (如阿司匹林、二氟尼柳、双水杨酯、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、萘丁美酮、吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、甲芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸、塞来考昔、罗非考昔、帕瑞考昔、艾托考昔、非罗考昔, 尼美舒利、和利考非隆)、免疫选择性抗炎性衍生物 (ImSAID) (如苯丙氨酸 - 谷氨酰胺 - 甘氨酸 (FEG) 及其 D- 同分异构形式 (feG)), 和 / 或草药 (如魔鬼爪 (Harpagophytum)、海索草、姜、姜黄、蒙大拿山金车 (Arnica Montana)、和柳皮)。

#### [0131] 膳食补充剂

本发明的组合物可与一种或更多种膳食补充剂组合施用以促进和 / 或维持总体健康。膳食补充剂的实例包括,但不限于,维生素 (如维生素 A, 维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>3</sub>、B<sub>5</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>7</sub>、B<sub>9</sub>、B<sub>12</sub>, 维生素 C、维生素 D、辅酶 Q、维生素 E 和维生素 K)、矿物质 (如钾、氯、钠、钙、镁、磷、锌、铁、锰、铜、碘、硒和钼)、草药或植物性药材 (如圣约翰草、卡瓦胡椒 (kava)、喜来芝 (Shilajit)、和中国草药)、氨基酸 (如甘氨酸、丝氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、色氨酸和苯丙氨酸)、葡糖胺、硫酸软骨素、长春西汀、普拉西坦、二烯丙基硫醚、浓缩物、成分、提取物和 / 或以上任意组合,和 / 或微量营养素。

#### [0132] 抗癌症 / 抗增殖药物

本发明的组合物可与一种或更多种抗癌药物组合配制或施用。抗癌剂的实例包括,但不限于:化学治疗剂 (如三氧化二砷、顺铂、卡铂、苯丁酸氮芥、美法兰、奈达铂、奥沙利铂、四硝酸三铂、赛特铂、伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、和根赤壳菌素)、免疫调节剂 (如甲氨蝶呤、来氟米特、环磷酰胺、环孢素 A、米诺环素、硫唑嘌呤、抗生素 (如他克莫司)、甲泼尼龙、皮质类固醇、类固醇、麦考酚酯、雷帕霉素、咪唑立宾、脱氧精氨酸素、布喹那、T 细胞受体调节剂,和细胞因子受体调节剂)、抗血管生成剂 (antiangiogenic agents) (如贝伐

珠单抗、苏拉明、和四硫代钼酸盐 (etrathiomolybdate) )、有丝分裂抑制剂 (如紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、卡巴他赛 (abazitaxel)、伊沙匹隆、拉罗他赛、奥他赛、替司他赛、长春碱、长春新碱、长春氟宁、和长春地辛 )、核苷类似物 (如吉西他滨、阿扎胞苷、卡培他滨、卡莫氟、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、巯嘌呤、喷司他丁、替加氟、和硫鸟嘌呤) 、DNA 插入剂 (如多柔比星、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素、和普卡霉素) 、拓扑异构酶抑制剂 (如伊立替康、阿柔比星、氨柔比星、贝洛替康、喜树碱、柔红霉素、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、米托蒽醌、吡柔比星、匹蒽醌、卢比替康、替尼泊苷、托泊替康、戊柔比星、和佐柔比星) 、叶酸抗代谢药 (如培美曲塞、氨蝶呤、甲氨蝶呤、普拉曲沙、和雷替曲塞) 、mitocans (如二氯乙酸钠和 3- 溴丙酮酸) 、和其它靶向剂 (如, 靶向癌症涉及的具体的酶或蛋白的药剂或靶向具体器官或癌症类型的药剂) , 和它们的组合。

#### [0133] 用于代谢综合征的药物

本发明也包含与用于治疗或预防代谢综合征的药物一起的组合治疗的用途。该种类中的药物应当适应以靶向存在于患者中的代谢综合征的具体成分。例如, 胆固醇降低的药物类别包括他汀类和贝特类。也可使用各种类别的血压药物 (如用以降低心脏风险的阿司匹林和补充剂例如  $\omega$ 3- 脂肪酸和鱼油)。在具有代谢综合征的人中已发现用于治疗 2 型糖尿病的药物例如二甲双胍预防糖尿病的发作。

#### [0134] 用于 AIDS 治疗和其它组合疗法的药物

本发明也包含与以下物质一起的组合治疗的用途 : 免疫刺激剂 (一种或更多种) (如促乳素、生长激素、维生素 D、脱氧胆酸) 、激素拮抗剂 (一种或更多种) 和激动剂 (一种或更多种) (如三碘甲腺原氨酸、胰岛素) 、抗病毒剂 (一种或更多种) (如没食子酸) 、在 AIDS 治疗中使用的药物 (如组合产品, 如依法韦仑 (efavirenze) 、替诺福韦、恩曲他滨、利匹韦林、可比司他 (cobicistat) ; 核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI) , 如拉米夫定、阿巴卡韦、扎西他滨、替诺福韦酯 (disoproxil) 、富马酸盐 (fumarate) 、去羟肌苷、ddC、AZT、ZDV ; 非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI) , 如利匹韦林、依曲韦林、地位韦啶、奈韦拉平 ; 蛋白酶抑制剂, 如氨普那韦、替拉那韦、沙奎那韦 ; 融合抑制剂 ; CCR5 共同受体拮抗剂 ; 和 HIV 整合酶链转移抑制剂 ) 和抗生素。

### 实施例

[0135] 本发明可通过以下非限制性实施例来说明。这些实施例仅用于说明性目的来阐明且可使用许多其它的变型。

#### [0136] 制剂实施例 1

在室温下充分混合二百一十四 (214) 重量份的硫氢化钠 (NaSH) 、六百四十 (640) 重量份的蒸馏水和两千 (2000) 重量份的食品级微晶纤维素。最终的粉状混合物用于填充标准两粒硬明胶胶囊, 每粒胶囊 1,000 毫克。

#### [0137] 制剂实施例 2

在室温下充分混合三百七十二 (372) 重量份的硫代硫酸钠 (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 、六百四十 (640) 重量份的蒸馏水和两千 (2000) 重量份的食品级微晶纤维素。得到的粉状混合物用于填充标准两粒硬明胶胶囊, 每粒胶囊 1,000 mg。

#### [0138] 制剂实施例 3

在室温下充分混合四百六十四 (464) 重量份的焦亚硫酸钾 (K2S2O5)、六百四十 (640) 重量份的蒸馏水和 2,000 重量份的食品级微晶纤维素。得到的粉状混合物用于填充标准两粒硬明胶胶囊,每粒胶囊 1,000 mg。

#### [0139] 制剂实施例 4

在室温下充分混合一千五百三十二 (1532) 重量份的硫代硫酸钠 (Na2S2O3)、二百三十二 (232) 重量份的焦亚硫酸钾、二百一十二 (212) 重量份的焦亚硫酸钠、四百一十八 (418) 重量份的九水合硫化钠、一千零九十 (1090) 重量份的蒸馏水和两千 (2000) 重量份的食品级微晶纤维素。得到的粉状混合物用于填充标准两粒硬明胶胶囊,每粒胶囊 1,000 mg。

#### [0140] 应用实施例 1

患者:男性,74 岁;

基线情况:与严重坏死相关的几乎不分化的表皮样喉癌。由于患者明显的恶病质和严重的心血管病症,肿瘤不能手术。患者的状态诊断为终末期;

治疗方案:每天施用 24 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 1”中制备的制剂(近 75 mg 的活性成分和 925 mg 的惰性成分);

治疗结果:第一周结束时,肿瘤尺寸减半;第三周结束时,肿瘤尺寸为原始尺寸的四分之一。

#### [0141] 应用实施例 2

患者:男性,15 岁;

基线情况:常规化疗难以医治的急性淋巴细胞性白血病。患者的状态诊断为终末期;

治疗方案:每天施用 18 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 2”中制备的混合物(近 125 mg 的活性成分和 875 mg 的惰性成分);

治疗结果:第二周结束时,患者的血细胞计数(白细胞、红细胞和血小板)表现出令人担忧的减少,其与需要数次输血的紧急情况相关。第三周结束时,患者情况稳定,表现出正常的血细胞计数和未成熟细胞(blast)计数从 90% 减少至 38%。第四周结束时,所有血液参数都是正常的(包括未成熟细胞零计数)。患者状态诊断为正常,伴随完全缓解。

#### [0142] 应用实施例 3

患者:男性,38 岁;

基线情况:放射疗法和常规化疗难以医治的精原细胞瘤;

治疗方案:每天施用 30 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 3”中制备的混合物(近 150 mg 的活性成分和 850 mg 的惰性成分);

治疗结果:第一周结束时,剩余睾丸中的持续性疼痛消失且睾丸的协调性(consistency)几乎正常。第六个月结束时,患者状态诊断为正常,伴随完全缓解。

#### [0143] 应用实施例 4

患者:男性,63 岁;

基线情况:结肠癌。肿瘤尺寸使得不能进行手术。患者的状态诊断为终末期;

治疗方案:每天施用 24 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂(近 280 mg 的硫代硫酸钠、42 mg 的焦亚硫酸钾、39 mg 的焦亚硫酸钠、76 mg 的九水合硫化钠和 563 mg 的惰性成分);

治疗结果 : 第二个月结束时, 肿瘤已消失。患者状态诊断为正常, 伴随完全缓解。缓解之后六个月, 患者的健康状况依然良好。

#### [0144] 应用实施例 5

患者 : 男性, 15 岁 ;

基线情况 : 睾丸癌, 伴随骨 (脊柱) 转移。患者的状态诊断为终末期 ;

治疗方案 : 每天施用 18 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 (近 280 mg 的硫代硫酸钠、42 mg 的焦亚硫酸钾、39 mg 的焦亚硫酸钠、76 mg 的九水合硫化钠和 563 mg 的惰性成分) ;

治疗结果 : 第二周结束时, 所有的主观症状 (疼痛、慢性疲劳等) 已消失。第六周结束时, 脊柱肿瘤已消失。患者 (自己) 决定停止治疗并在第七、第八和第九周期间这样做。第九周结束时, 令人担忧的症状迫使患者再次寻求帮助 : CAT 扫描显示两个新肿瘤的存在 (一个在不同的脊柱位置, 另一个在之前未受影响的睾丸中) 并重新建立治疗, 伴随主观癌症症状的明显减轻。当患者面对需要手术切除之前未受影响的睾丸时, 他拒绝并再次停止治疗。在停止治疗后两周, 患者死亡。

#### [0145] 应用实施例 6

患者 : 男性, 4 岁 ;

基线情况 : 鼻咽部横纹肌肉瘤, 4 期, 放射疗法和常规化疗难以医治。患者的状态诊断为终末期 ;

治疗方案 : 每天 10 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第二周结束时, CAT 扫描显示肿瘤尺寸减半。第一个月结束时, CAT 扫描显示肿瘤尺寸减小 75%。第二个月结束时, CAT 扫描显示肿瘤尺寸减小 85%。目前患者无症状。

#### [0146] 应用实施例 7

患者 : 男性, 68 岁 ;

基线情况 : 肺癌 (4 期), 伴随骨 (锁骨) 转移, 常规化疗难以医治。患者的状态诊断为终末期, 预期寿命最多两周 ;

治疗方案 : 每天 16 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 在第 12 周结束时, CAT 扫描显示无肿瘤生长。此后, 患者持续 5 个月无症状。

#### [0147] 应用实施例 8

患者 : 女性, 44 岁 ;

基线情况 : 乳腺癌, 转移至骨和淋巴结, 患者拒绝接受手术或常规化疗 ;

治疗方案 : 每天 20 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第二周结束时, CAT 扫描显示肿瘤尺寸减小 50%。第一个月结束时, CAT 扫描显示肿瘤尺寸减小 90%。第二个月结束时, 患者状态诊断为正常, 伴随完全的癌症缓解。

#### [0148] 应用实施例 9

患者 : 女性, 55 岁 ;

基线情况 : 子宫体癌, 4 期。患者的状态诊断为终末期 ;

治疗方案 : 每天 40 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第三个月结束时, 患者状态诊断为正常, 伴随完全的癌症缓解。

[0149] 应用实施例 10

患者 : 男性, 75 岁 ;

基线情况 : 前列腺癌 ;

治疗方案 : 每天 20 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第六周结束时, 患者状态诊断为正常, 伴随完全的癌症缓解。

[0150] 应用实施例 11

患者 : 女性, 26 岁 ;

基线情况 : 臀肌癌, 4 期, 放射疗法和常规化疗难以医治。在五次通过手术移除肿瘤的不成功的尝试之后, 患者的状态诊断为终末期。患者投诉持续性的极其痛苦的疼痛, 不服从使用镇痛药的治疗 ;

治疗方案 : 每天 18 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第三天结束时, 极其痛苦的疼痛减退, 留下不适感。第一周结束时, 疼痛和不适二者均已完全消失。第 6 周结束时, 存在大量肿瘤坏死和伴随的肿瘤尺寸减小的证据。

[0151] 应用实施例 12

患者 : 女性, 49 岁 ;

基线情况 : 腿部脂肪肉瘤, 其在通过手术移除肿瘤的数次不成功的尝试之后仍然存在 ;

治疗方案 : 每天 20 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第六个月结束时, 患者状态诊断为正常, 伴随完全的癌症缓解。

[0152] 应用实施例 13

患者 : 男性, 42 岁 ;

基线情况 : 胰腺癌, 4 期。患者状态诊断为终末期 ;

治疗方案 : 每天 25 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第二个月结束时, 患者状态诊断为正常, 伴随完全的癌症缓解。

[0153] 应用实施例 14

患者 : 女性, 34 岁 ;

基线情况 : 多发性骨髓瘤 ;

治疗方案 : 每天 18 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的制剂 ;

治疗结果 : 第二个月结束时, 观察到完全的缓解。

[0154] 应用实施例 15

患者 : 男性, 58 岁 ;

基线情况 : 高胆固醇血症 (总血清胆固醇 900 mg/dL) ;

治疗方案 : 每天施用 20 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的

混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 200 mg/dL。

[0155] 应用实施例 16

患者：男性，63 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 700 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 248 mg/dL。

[0156] 应用实施例 17

患者：男性，74 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 490 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 215 mg/dL。

[0157] 应用实施例 18

患者：男性，76 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 618 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 195 mg/dL。

[0158] 应用实施例 19

患者：女性，56 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 514 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 202 mg/dL。

[0159] 应用实施例 20

患者：男性，50 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 883 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 206 mg/dL。

[0160] 应用实施例 21

患者：女性，58 岁；

基线情况：高胆固醇血症（总血清胆固醇 300 mg/dL）；

治疗方案：每天施用 20 粒胶囊，其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物；

治疗结果：第六周结束时，总血液胆固醇水平为 200 mg/dL。

[0161] 应用实施例 22

患者 : 男性, 63 岁 ;

基线情况 : 高胆固醇血症 ( 总血清胆固醇 472 mg/dL) ;

治疗方案 : 每天施用 20 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物 ;

治疗结果 : 第六周结束时, 总血液胆固醇水平为 218 mg/dL。

**[0162] 应用实施例 23**

患者 : 女性, 3 岁 ;

基线情况 : 唐氏综合征, 伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 : 每天施用 10 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物 ;

治疗结果 : 第十天结束时, 认知能力已显著改善, 如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第六个月结束时, 认知发展已达到类似于正常两岁女孩的水平。

**[0163] 应用实施例 24**

患者 : 女性, 3 岁 ;

基线情况 : 唐氏综合征, 伴随严重的精神发育迟缓和关节过度屈曲性 (joint hyperflexibility) ;

治疗方案 : 每天施用 10 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加硫酸氨基葡萄糖 ( 口服, 每天 1500 毫克 ), 加硫酸软骨素 ( 口服, 每天 1200 毫克 ) ;

治疗结果 : 第十四天结束时, 认知能力已显著改善, 如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第六个月结束时, 认知发展已达到类似于正常两岁女孩的水平。另外, 观察到关节过度屈曲性减少。

**[0164] 应用实施例 25**

患者 : 女性, 3 岁 ;

基线情况 : 唐氏综合征, 伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 : 每天施用 10 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加辅酶 Q10 ( 口服, 每天 300 毫克 ) ;

治疗结果 : 第十天结束时, 认知能力已显著改善, 如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第五个月结束时, 认知发展已达到类似于正常两岁半女孩的水平。

**[0165] 应用实施例 26**

患者 : 女性, 4 岁 ;

基线情况 : 唐氏综合征, 伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 : 每天施用 10 粒胶囊, 其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物 ;

治疗结果 : 第 10 天结束时, 认知能力已显著改善, 如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第 12 个月结束时, 认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

## [0166] 应用实施例 27

患者 :女性,4 岁 ;

基线情况 :唐氏综合征,伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 :每天施用 10 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加多种维生素 ;

治疗结果 :第 10 天结束时,认知能力已显著改善,如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第 10 个月结束时,认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

## [0167] 应用实施例 28

患者 :女性,4 岁 ;

基线情况 :唐氏综合征,伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 :每天施用 10 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加胆碱 (口服,每天 1000 毫克) 加吡拉西坦 (口服,每天 1000 毫克) 加普拉西坦 (口服,每天 600 毫克) 加司立吉林 (口服,每天 1 毫克),加长春西汀 (口服,每天 5 毫克),加氢化麦角碱 (口服,每天 5 毫克) ;

治疗结果 :第 10 天结束时,认知能力已显著改善,如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第七个月结束时,认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

## [0168] 应用实施例 29

患者 :女性,4 岁 ;

基线情况 :唐氏综合征,伴随严重的精神发育迟缓和甲状腺功能减退 ;

治疗方案 :每天施用 10 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加三碘甲腺原氨酸 (口服,每天 10 mcg) ;

治疗结果 :第 10 天结束时,认知能力已显著改善,如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第十一个月结束时,认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

## [0169] 应用实施例 30

患者 :女性,4 岁 ;

基线情况 :唐氏综合征,伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 :每天施用 10 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加三碘甲腺原氨酸 (口服,每天 10 mcg) ;

治疗结果 :第 10 天结束时,认知能力已显著改善,如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第 10 个月结束时,认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

## [0170] 应用实施例 31

患者 :女性,4 岁 ;

基线情况 :唐氏综合征,伴随严重的精神发育迟缓 ;

治疗方案 :每天施用 10 粒胶囊,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加辅酶 Q10 (口服,每天 300 毫克) 加三碘甲腺原氨酸 (口服,每天 10 mcg) 加胆碱

(口服,每天 1000 毫克)加吡拉西坦(口服,每天 1000 毫克)加普拉西坦(口服,每天 600 毫克)加 niar(口服,每天 1 毫克)加氢化麦角碱(口服,每天 5 毫克)加长春西汀(口服,每天 5 毫克);

治疗结果:第 10 天结束时,认知能力已显著改善,如由增加的注意力持续时间和语言技能的发展所证明。另外存在括约肌控制和肌张力的改善。第五个月结束时,认知发展已达到类似于正常 4 岁女孩的水平。

[0171] 应用实施例 32

患者:男性,68 岁;

基线情况:患者在数次急性心肌梗死发作之后只能卧床。患者状态诊断为终末期;

治疗方案:每天施用 20 粒胶囊天,其各自含有 1000 mg 的如在“制剂实施例 4”中制备的混合物加辅酶 Q10(口服,每天 1000 毫克);

治疗结果:第三个月结束时,患者血压正常,且他能够走路和进行适度锻炼。

[0172] 其它实施方案

虽然本发明已关于其具体实施方案进行描述,但是将理解能够对其进行进一步修改,且本专利申请意欲覆盖任何变型、用途或修改,其一般遵循本发明的原理,并包括在本发明的精神范围内的偏离于本公开的此类,其在本发明所属领域的普通技术人员的范围内,并可应用于上文所述的主要特征。

[0173] 要求保护的权利如下。