

(19)



(10) **LT 4006 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4006**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/195**

(21) Paraiškos numeris: **IP1738**

A61K 31/22

A61K 31/225

C07C 323/59

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 07 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00388, 1991 06 03**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9002067, 1990 06 08, SE**
9002275, 1990 06 28, SE

(72) Išradėjas:

Carl-Magnus Alexander Andersson, SE
Sten Haakan Axel Bergstrand, SE
Anders Rudolf Hallberg, SE
Bengt Olof Saernstrand, SE
Per Anders Sigvard Tuneck, SE

(73) Patento savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Žinomų cistino darinių farmacinis panaudojimas

(57) Referatas:

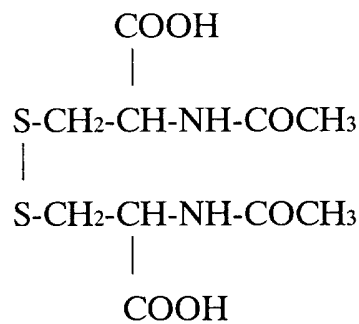
Išradime siūlomi žinomi cistino dariniai bei vaistų formos, į kurių sudėtį įeina šie dariniai, gaminant vaistus imuninės sistemos defektų sukeltų ligų gydymui.

Šis išradimas apima N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio ir N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio raceminių mišinių pavidalu ar optinių D- arba L- izomerų pavidalu naują medicininių panaudojimą. Konkrečiai išradimas apima aukščiau paminėtų junginių panaudojimą medikamentų, pasižyminčių imunomoduliaciniu veikimu ir ypač imunostimuliaciniu veikimu, gamyboje.

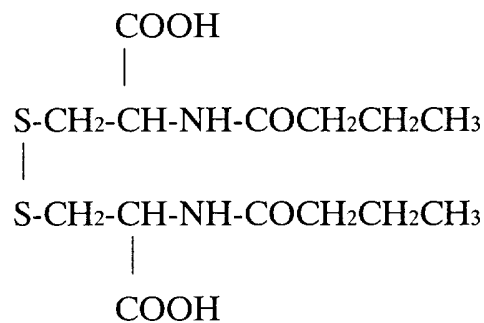
N-Acetil-L-cisteinas - tai žinomas junginys, kuris yra plačiai naudojamas chroniškų obstrukcinių kvėpavimo takų susirgimų/chroniško bronchito gydymui (išsamesnės informacijos žr. Multicentre Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. Eur. J.Respir. Dis. 1980, 61 (suppl. 111), 93-108; Boman, G., Backer, U., Larsson, S., Melander, B., and Wahlander, L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. Report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. Eur. J. Respir. Dis. 1983, 64, 405-415; ir British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airway obstruction. Thorax 1985, 40, 832-835). Junginio veikimo mechanizmas neatskleistas; jo efektas buvo priskirtas mukolitinėms savybėms (žr. Multicentre Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. Eur. J.Respir. Dis. 1980, 61 (suppl.111), 93-108; Boman, G., Backer, U., Larsson, S., Melander, B., and Wahlander, L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis. Report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Disease. Eur. J.Respir. Dis. 1983, 64, 405-415; ir British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airway obstruction. Thorax 1985, 40, 832-835), antioksidantinėms savybėms (žr. Aruoma, O.I., Halliwell, B., Hoey, B.M., and Butler, J. Free Radical Biol. Med.

1989, 6, 593-597), ir taip pat imunomoduliacinėms savybėms (žr. Bergstrand, H., Bjornson, A., Eklund, A., Hernbrand, R., Eklund, A., Larsson, K., Linden M., and Nilsson, A. Stimuli-induced superoxide radical generation *in vitro* by human alveolar macrophages from smokers: Modulation by N-Acetylcysteine treatment *in vivo*. J. Free Radicals Biol. & Med. 2, 1986, 119-127).

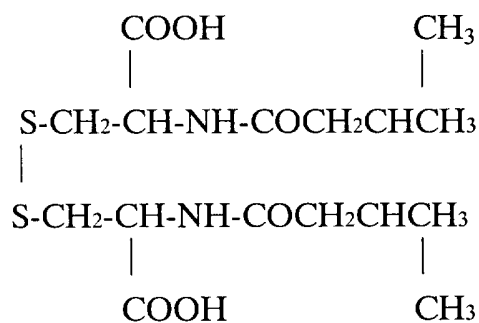
Šis išradimas nagrinėja N-acetilcisteino disulfidą, kuris yra N,N'-diacetilcistinas (toliau tekste - DiNAC), t.y. šios formulės junginį:



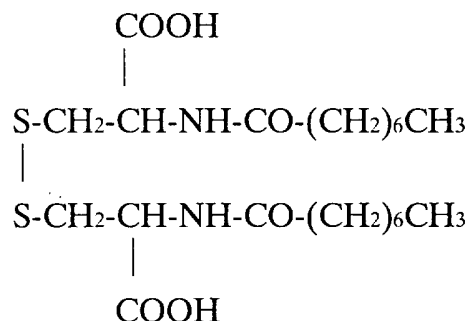
N,N'-dibutirilcistiną (toliau tekste - diBUT), t.y. šios formulės junginį:



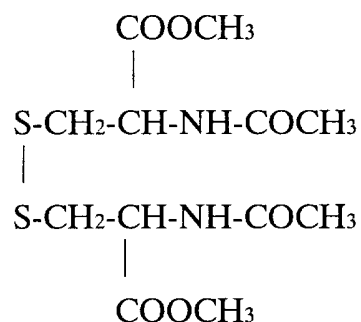
N,N'- diizovalerilcistiną (toliau tekste - diVAL), t.y. šios formulės junginį:



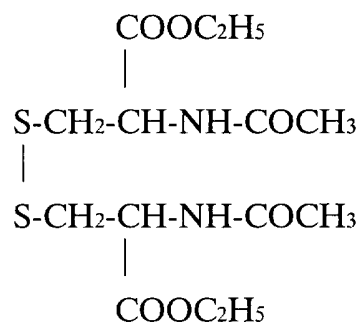
N,N'-dikaprililcistiną (toliau tekste - diCAP), t.y šios formulės junginį:



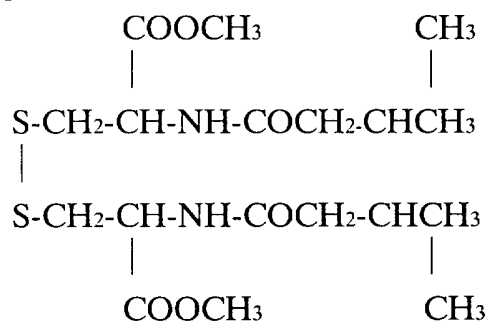
N,N'-diacetilcistino dimetilesterį (toliau tekste - diMeNAC), t.y. šios formulės junginį:



N,N'-diacetilcistino dietilesterį (toliau tekste - diEtNAC), t.y. šios formulės junginį:



ir N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterį (toliau tekste - diMeVAL), t.y. šios formulės junginį:



Išradimas nagrinėja aukščiau paminėtus junginius tiek raceminių mišinių, tiek D- ir L- izomerų formose. Ypač svarbūs yra L-konfiguraciją turintys junginiai, ypač N,N'-diacetil-L-cistinas.

Išradimas taip pat nagrinėja minėtus junginius, jų fiziologiškai priimtinių druskų, tokių kaip natrio, kalio, amonio, kalcio arba magnio druskos, pavidalu. Taip pat nagrinėjamos junginių diNAC, diBUT, diVAL ir diCAP druskas su farmaciškai priimtinomis organinėmis bazėmis.

Aukščiau paminėti junginiai anksčiau buvo aprašyti patentinėje ir mokslinėje literatūroje. Pavyzdžiui, DiNAC sekančiose publikacijose: US patente Nr. 4827016; EP patente Nr. 300100; US patente Nr. 4724239; US patente Nr. 4708965; DE patente Nr. 2326444; Wilson, I.D., and Nicholson, J.K. Analysis of thiols and disulfides in Sulphur-containing drugs and related organic compounds. Chemistry, Biochemistry and Toxicology (ed L.A. Damani) Vol. 2A. Analytical, biochemical and toxicological aspects of sulphur xenobiochemistry. Ellis Horwood Series in Biochemical Pharmacology (Halsted Press: a division of John Wiley & Sons) Chichester 1989, p. 45; and Sjodin K., Nilsson E., Hallberg, A., and Tunek, A. Metabolism of N-Acetyl-L-cysteine. Some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. Biochem. Pharmacol. 1989, 38, 3981-3985). US patente Nr. 4827016 junginys aprašytas kaip efektyvus vietinių odos uždegimų, sukeltų leukotrienų, gydyme.

Likusieji junginiai taip pat buvo aprašyti literatūroje. (Žr. pavyzdžiui, diMeNAC: Bowman, W.R., Richardson, G.D. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1551-1554; diEtNAC: Damico, R.A. Boggs, R.W. US patentas Nr. 3952115 (1976); diVAL, diMeVAL: Martin, T.A. J. Med. Chem. 1969, 12, 950-953); diCAP: FR paraiška Nr. 8205 M; diBUT: FR patentas Nr. 2503151).

Tačiau nieko nėra aprašyta ar bendrai žinoma apie šių junginių farmakologinį ir/arba terapinį pritaikymą imuninės sistemos ar plaučių uždegiminių ligų, tokių kaip chroniškas bronchitas, gydymui.

Netikėtai buvo atrasta, kad anksčiau minėti junginiai diNAC, diBUT, diVAL, diCAP, diMeNAC, diEtNAC ir diMeVAL eksperimentiniame gyvuliuko modelyje T-ląstelių reaktyvumo *in vivo* nustatymui, t.y. uždelsto tipo hipersensityvumo (DTH) reakcijoje pelės ausyje, yra labai efektyvūs imunostimuliaciniai veiksniai, kai kurie 100-1000 kartų efektyvesni už NAC tiolį. Taigi šiame modelyje junginiai yra labai efektyvūs imunostimuliatoriai, kurių galimybės ir efektyvumas yra geresni arba tokie patys kaip jau žinomų imunostimuliatorių, tokių kaip dietilo ditiokarbamatas (DTC) ar hidroksietilo disulfidas (HEDS; žr. St. Georgiev, V. New synthetic immunomodulating agents. Trends in Pharmacological Science 1988, 446-451).

Todėl junginiai DiNAC, diBUT, diVAL, diCAP, diMeNAC, diEtNAC, diMeVAL ir jų D- ir L- optiniai izomerai gali būti panaudoti esančių ar įtariamų imuninės sistemos susirgimų arba imuninės sistemos nepakankamumo gydymui.

Tokių ligų pavyzdžiai yra chroniškas bronchitas ir kiti uždegiminiai kvėpavimo takų susirgimai, tokie kaip astma ir rinitas bei tam tikri autoimuninės sistemos susirgimai, tokie kaip diabetas ir reumatoidinis artritas ir/arba įvairūs piktybiniai susirgimai. Šiais junginiais gali būti gydoma ŽIV infekcija arba AIDS . Taip pat šiais junginiais galima gydyti aterosklerozę.

Efektyvūs DiNAC, diBUT, diVAL, diCAP, diMeNAC, diEtNAC, diMeVAL junginių ir jų optinių D- ir L- izomerų kiekiai aukščiau paminėtų ligų gydymui yra 0.5-500 mg, geriausia 5-50 mg, dienai.

Junginių sintezė.

Junginiai diNAC, diBUT, diVAL ir diCAP gali būti gauti, pavyzdžiui, acilinant L-cistiną (žr. US patentas Nr. 4827016; EP patentas Nr. 300100; US patentas Nr.4724239; US patentas Nr. 4708965; DE patentas Nr. 2326444; Marshall, R., Winitz, M., Birnbaum, S.M. and Greenstein, J.P. J. Am. Chem. Soc. 1957, 79, 4538-4544; ir Cecil, R.

McPhee, J.B. Biochem. J. 1957, 66, 538-543) ar panaudojant oksidacinę atitinkamų acilcisteinų dimerizaciją (žr. Snow, J.T., Finley, J.W. Friedman, M. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975, 64, 441-447). DiMeNAC, diEtNAC ir diMeVAL esteriai gali būti sintezuojami analogiškai, t.y. atitinkamai acilinant cistino metilo arba etilo esterius ar panaudojant atitinkamai N-acetilcistino metilo arba etilo esterių arba N-izovalerilcisteino metilesterio oksidacinę dimerizaciją. Gavimo pavyzdžių žr. Bonnet, R., Nicolaidow, P. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 1069-1077. Schaad, L.J., Werner, R.M., Dillon, L., Field, L., Tate, C.E. J. Med. Chem. 1975, 18, 344-351, ir Martin, T.A. J. Med. Chem. 1969, 12, 950-953.

Junginių poveikis į uždelsto tipo hipersensityvumo modeli pelėje

Junginių diNAC, diBUT, diVAL, diCAP, diMeNAC, diEtNAC ir diMeVAL gebėjimas stimuliuoti imuninius atsakus iliustruojamas uždelsto tipo hipersensityvumo (DTH) reakcijos modelyje pelėje.

Tiek Balb/c pelių patinai tiek patelės, gauti iš Bomholtsgaard (Danija) ir Charlie Rivers (Anglija), naudoti 18-20 g svorio. 4-Etoksimetilen-2-feniloksazonas (OXA) gautas iš BDH (Anglija) ir šiame bandyme panaudotas kaip antigenas.

Pelės sensibilizuotos, 0 dieną, ant nuskustos nugaros ir pilvo odos užtepant 150 µl absoliutaus etanolio-acetono (3:1) tirpalo, į kurio sudėtį įeina 3% OXA. Poveikis L-forma diNAC, diMeNAC, diEtNAC, diMeVAL ar tirpikliu (fosfatinis buferis, pH 7.0) buvo daromas sumaitinant juos iš karto po sensibilizacijos ir kartojamas kartą dienoj iki 6 dienos. Praėjus 7 dienom po sensibilizacijos (6 dieną), reakcijos iššaukimui, abi visų pelių ausys iš abiejų pusių buvo pateptos 20 µl 1% OXA, ištirpintu riešutų aliejuje. Ausies storis išmatuotas prieš patepant ir po 24 ir 48 h po reakcijos iššaukimo, panaudojant Oditest kroncirkulį. Iššaukiamoji reakcija ir matavimai buvo vykdomi esant lengvai pentobarbitalinei anestezijai. DTH reakcijų intensyvumas išreikštas pagal formulę: $T_{t24/48} - T_{t0}$ µm vienetų, kur t_0 , t_{24} ir t_{48} nurodo ausies

storį individualiame bandyme (T), atitinkamai prieš reakcijos iššaukimą, ir po 24 ir 48 valandų po reakcijos iššaukimo. Rezultatai išreikšti kaip $\pm$ vidutinės kvadratinės paklaidos reikšmė. Reikšmingumo lygmuo tarp grupių reikšmių gautas dvišalio Stjudento t-testo būdu. 1 ir 2 lentelės rodo atitinkamai 24 ir 48 h matavimų rezultatus, gautus eksperimento su diNAC L-forma metu. Rezultatai rodo, kad L-diNAC, po peroralinio įvedimo, priklausomai nuo koncentracijos, sukėlė žymų ausies pastorėjimą.

1 lentelė

**Gyvuliukų, paveiktų parodytomis L-diNAC arba tirpiklio dozėmis,
ausies storis praėjus 24 valandoms po reakcijos iššaukimo**

Konc., $\mu\text{mol/kg}$	N	Skirtumas $T_{t24}-T_{t0}$	Vidutinė kvadratinė paklaida	Reikšmingumo lygmuo
Buferis	13	7.85	0.32	
NaCl	10	7.90	0.30	nežymus
0.03	10	13.75	0.47	***
0.30	10	15.70	0.48	***
3.0	10	18.30	1.02	***
30.0	15	20.67	0.67	***

***: $p < 0.001$

2 lentelė

**Gyvuliukų, paveiktų parodytomis L-diNAC arba tirpiklio dozėmis,
ausies storis praėjus 48 valandoms po reakcijos iššaukimo**

Konc. $\mu\text{mol/kg}$	N	Skirtumas $T_{t48}-T_{t0}$	Vidutinė kvadratinė paklaida	Reikšmingumo lygmuo
Buferis	14	9.64	0.35	
NaCl	10	9.85	0.54	nežymus
0.03	10	11.65	0.27	***
0.30	10	12.65	0.48	***
3.0	10	14.95	0.55	***
30.0	15	13.63	0.30	***

***: $p < 0.001$

Trečioje lentelėje pateikti atitinkami ausies storio duomenys po 24 ir 48 valandų po reakcijos iššaukimo su diMeNAC ir diEtNAC.

3 lentelė

Gyvuliukų, paveiktų diMeNAC ir diEtNAC, ausies storis
praėjus 24 ir 48 valandoms po reakcijos iššaukimo

	Konc. $\mu\text{mol/kg}$	N	Skirtumas $T_{24}-T_{t0}$	Viduti- nė kva- dratinė paklai- da	Reikšmingumo lygmuo
24 h					
Buferis		10	8.70	0.34	-
diMeNAC	0.03	10	18.00	0.84	***
	3.0	10	12.55	0.88	**
diEtNAC	0.03	10	11.75	0.62	***
	3.0	10	13.05	0.59	***
48h					
diMeNAC	0.03	10	12.85	0.67	**
	3.0	10	13.35	0.67	***
diEtNAC	0.03	10	13.15	0.53	***
	3.0	10	13.20	0.66	***

**: $p < 0.01$

***: $p < 0.001$

Farmacinės kompozicijos

Aprašyti aktyvūs junginiai gali įeiti į įvairių dozavimo formų, pvz., tablečių, apvilkčių tablečių, želatino kapsulių, tirpalų ir aerozolių, sudėtį.

Tablečių, apvilkčių tablečių ir želatino kapsulių paruošimui aktyvios medžiagos gali būti kombinuojamos su farmaciškai priimtinomis medžiagomis, pvz., laktoze, krakmolu, dikalcio fosfatu, mikrokristaline celiulioze, polivinilpirolidonu, želatina, celiuliozės dariniais, koloidiniu silicio dioksidu, talku ir stearino rūgštimi ar jos druskomis.

Peroraliniam naudojimui tinkamų tirpalų paruošimui galima naudoti vandenį, sacharozę, gliukozę, sorbitolį, fruktozę ir ksilitolį.

Dozavimo formos be paminėtų medžiagų gali turėti konservantų, stabilizatorių, klampumą reguliuojančių medžiagų, emulsiklių, saldinančių agentų, dažų, kvapniųjų medžiagų, tonizuojančių medžiagų, buferių ir antioksidantų. Į jų sudėtį taip pat gali įeiti kitos terapiškai vertingos medžiagos.

1 pavyzdys

Tabletė, į kurios sudėtį įeina 10 mg aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	10 mg
Laktozė	100 mg
Bulvių krakmolas	50 mg
Polivinilpirolidonas	5 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	15 mg
Magnio stearatas	1 mg

2 pavyzdys

2 pavyzdys

Tiesioginio suslėgimo tabletė, į kurios sudėtį įeina 5 mg aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	5 mg
Laktozė, bevandenė	150 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	50 mg
Koloidinis silicio dioksidas	1 mg
Magnio stearatas	2 mg

Esant reikalui, gautos tabletės gali būti padengtos plėvele, pvz., hidroksipropilmetilceliulioze, hidroksipropilceliulioze arba dimetilaminoetilmetakrilato metakrilato rūgšties esterio kopolimeru.

3 pavyzdys

Injekcijų tirpalas, į kurio sudėtį įeina 1 mg/ml aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	1 mg
Natrio chloridas	8.8 mg
Vanduo injekcijai	iki 1 ml

4 pavyzdys

Peroraliniam naudojimui skirtas tirpalas, į kurio sudėtį įeina 1 mg/ml aktyvios medžiagos:

Aktyvi medžiaga	1.0 mg
Sorbitolis	150 mg
Glicerolis	100 mg
Dinatrio edetatas	0.5 mg
Konservantai	reik.kiekis
Prieskoniai	reik.kiekis
Vanduo, išvalytas	iki 1 ml

5 pavyzdys

Miltelinis aerosolis, vienai dozei turintis 1 mg

Susmulkinta aktyvi medžiaga gali būti patalpinta į miltelių inhaliatorių, pvz., Turbuhaler ® , duodantį 1 mg/dozei.

APIBRĖŽTIS

1. Raceminių N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio, jų D- ir L- optinių izomerų ir jų fiziologiškai priimtinių druskų panaudojimas imunomoduliaciniu veikimu pasižyminčių medikamentų gavimui.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad imunomoduliaciniu veikimu pasižyminčių medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.
3. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad chroniško bronchito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.
4. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad chroniško bronchito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas jų druskas.

5. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad astmos gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L-optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

6. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad astmos gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

7. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rinito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L-optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

8. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad rinito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

9. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diabeto gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L-optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

10. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad diabeto gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

11. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reumatoidinio artrito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

12. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad reumatoidinio artrito gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

13. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad piktybinių auglių gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

14. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad piktybinių auglių gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino

dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

15. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ŽIV infekcijų/AIDS gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

16. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ŽIV infekcijų/AIDS gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

17. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aterosklerozinių susirgimų gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja raceminius N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio junginius, jų D- ir L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

18. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aterosklerozinių susirgimų gydymui skirtų medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetilcistino, N,N'-dibutirilcistino, N,N'-diizovalerilcistino, N,N'-dikaprililcistino, N,N'-diacetilcistino dimetilesterio, N,N'-diacetilcistino dietilesterio, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesterio L- optinius izomerus arba jų fiziologiškai priimtinas druskas.

19. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad medikamentų gavimui naudoja N,N'-diacetil-L-cistiną.

20. Farmacinė kompozicija, skirta medikamento gamybai su imunomoduliacija susijusių ligų gydymui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra efektyvus kiekis imunomodulatoriaus, nurodyto 1 punkte.

21. Farmacinė kompozicija pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra vienkartinės dozuotos formos.

22. Farmacinė kompozicija pagal 20-21 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus ingredientas, nurodytas 1 punkte, įeina kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu.

23. Farmacinė kompozicija pagal 20-22 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviu ingredientu naudoja N,N'-diacetil-L-cistiną.

24. Raceminis N,N'-diacetilcistinas, N,N'-dibutirilcistinas, N,N'-diizovalerilcistinas, N,N'-dikaprililcistinas, N,N'-diacetilcistino dimetilesteris, N,N'-diacetilcistino dietilesteris, N,N'-diizovalerilcistino dimetilesteris, jų D- ir L- optiniai izomerai arba jų fiziologiškai priimtinos druskos kartu su farmaciškai priimtinu nešikliu, skirti panaudoti medikamentų gamybai susirgimų, susijusių su žinduolių, įskaitant žmogų, imuninės sistemos sutrikimais, ypač lėtinio bronchito, astmos, rinito, diabeto, reumatoidinio artrito, piktybinių auglių, ŽIV infekcijos/AIDS ir aterosklerozės gydymui.