



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113573704 A

(43) 申请公布日 2021.10.29

(21) 申请号 202080017282.X

(22) 申请日 2020.01.09

(30) 优先权数据

62/791422 2019.01.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/012975 2020.01.09

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/146666 EN 2020.07.16

(71) 申请人 纳崔泰制药有限公司

地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 G·M·沃尔

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280

代理人 郭广迅 李渤

(51) Int.Cl.

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

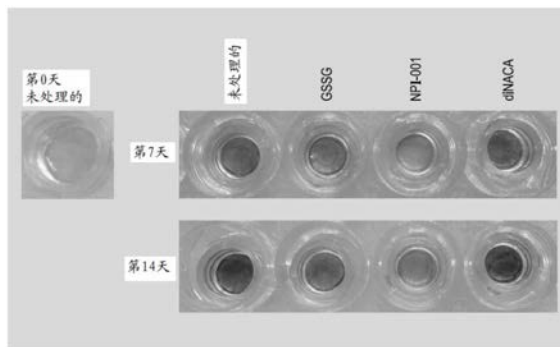
权利要求书2页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

用于预防和治疗辐射性皮炎和皮肤变亮、皮肤增白和皮肤改善的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)和(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(DINACA)

(57) 摘要

本发明包括一种使用N-乙酰半胱氨酸(NAC)、N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(diNACA)用于人预防和治疗辐射性皮炎、对皮肤的辐射损伤、着色性干皮病或保护患有着色性干皮病的患者免受由暴露于阳光或其他辐射引起的皮肤损伤、生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤、接触性皮炎、过敏反应和皮肤皱纹以及脱水,皮肤变亮、皮肤增白和/或皮肤改善的方法,所述方法包括向人给予治疗有效量的NAC、NACA或diNACA。



1. 一种使用N-乙酰半胱氨酸(NAC)、N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(diNACA)用于预防和治疗人受试者的辐射性皮炎、皮肤变亮、对皮肤的辐射损伤、增白或改善皮肤健康中的至少一种的方法,其包括:

鉴别需要预防和治疗辐射性皮炎,或皮肤变亮、增白或改善皮肤的人患者;和  
向人患者给予治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或diNACA。

2. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。

3. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA经口服、静脉内、肌内、肠内、眼内、视网膜下、玻璃体内、局部、眼部、舌下、经皮、皮下或直肠给予。

4. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。

5. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。

6. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA与第二活性剂一起给予。

7. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。

8. 权利要求1所述的方法,其中给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。

9. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。

10. 权利要求1所述的方法,其中预防性给予所述NAC、NACA或diNACA用于预防和治疗辐射性皮炎。

11. 权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量优选地是指与未治疗的对照受试者相比在选自2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年或5年中的至少一种的限定时间段内,将夜间视力丧失、全程视力丧失、视野丧失中的至少一种减少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂量的量。

12. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。

13. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA经口服、静脉内、肌内、鼻内、肠内、眼内、视网膜下、玻璃体内、局部、舌下或直肠给予。

14. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。

15. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。

16. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。

17. 权利要求1所述的方法,其中给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。

18. 权利要求1所述的方法,其中所述NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。

19. 权利要求1所述的方法,其中所述治疗有效量优选地是指与未治疗的对照受试者相比在选自2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年或5年中的至少一种的限定时间段内,将全程视力丧失、视野丧失减少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂的量。

20. 权利要求1所述的方法,还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以预防阳光暴露对皮肤的辐射损伤。

21. 权利要求1所述的方法,还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以预防暴露于生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤。

22. 权利要求1所述的方法,还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以治疗着色性干皮病。

23. 权利要求1所述的方法,还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以治疗由氧化应激引起的其他皮肤障碍。

## 用于预防和治疗辐射性皮炎和皮肤变亮、皮肤增白和皮肤改善的N-乙酰半胱氨酸酰胺 (NACA) 和 (2R, 2R') -3, 3' -二硫烷二基双 (2-乙酰氨基丙酰胺) (DINACA)

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年1月11日提交的申请号为第62/791,422的美国临时申请的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 联邦资助研究的声明

[0004] 无。

[0005] 发明的技术领域

[0006] 本发明总体上涉及N-乙酰半胱氨酸酰胺 (NACA) 或 (2R, 2R') -3, 3' -二硫烷二基双 (2-乙酰氨基丙酰胺) (diNACA) 用于预防和治疗辐射性皮炎、对皮肤的辐射损伤,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的用途。

[0007] 发明背景

[0008] 辐射性皮炎是癌症放疗中最常见的不良事件之一,并且95%的接受放疗的患者表现出这种症状。皮炎不仅降低生活质量,还妨碍进行必要的另外的放疗。此外,除了局部甾体化合物和润肤霜外,没有有效的药物治疗。辐射被认为以两种方式损伤皮肤:通过与细胞质中的水反应后产生活性氧物质,以及通过随之而来的间接炎症。考虑到上述事实,Nrf2激活剂的作用机制似乎适合对抗辐射性皮炎的进展。[Nakagami等人,辐射研究杂志 (Journal of Radiation Research),第57卷,第5期,2016,第567-571页]。

[0009] 皮肤老化是复杂的生物学现象,其包括两个独立的在临床上和在生物学上不同的过程,即“内在老化”和“外在老化”。外在老化(包括“光老化”)是暴露于户外因素,主要是紫外(UV)照射的结果。光老化的皮肤显示出各种与年龄相关的临床改变,包括深皱纹、萎黄变色和不规则色素沉着。最近,已经揭示了细胞中过量产生的活性氧物质(ROS)参与了UV暴露引起的皮肤老化的过程。ROS对黑色素细胞具有相悖的作用:在皮肤中,它们不仅增强色素脱失,还增加色素沉着。角化细胞中UVB诱发的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>导致白癜风患者皮肤中的黑色素细胞变性。相反,NO·通过增加酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白的量诱发黑色素生成。与ROS相关的黑色素生成受到抗氧化剂治疗的抑制。通过稳定NO合酶产生的NO·部分地有助于通过抗坏血酸抑制黑色素生成。N-乙酰半胱氨酸(谷胱甘肽的前体)抑制UVB照射对α-黑色素细胞刺激素的诱发。(Watanabe F;Hashizume E;Chan GP;Kamimura A.局部氧化的谷胱甘肽的皮肤增白和皮肤状况改善作用:双盲和安慰剂对照临床试验(Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione:a double-blind and placebo-controlled clinical trial).Clin Cosmetic Inv Dermatol.2014;7:267-274.)。

[0010] 谷胱甘肽是半胱氨酸、甘氨酸和谷氨酸的三肽,是体内的主要抗氧化剂,并且在维持细胞内硫醇状态和解毒方面起着重要作用。尽管谷胱甘肽以还原(GSH)态和氧化(GSSG)态二者存在,但其在体内的大部分库(pool)是还原形式。GSH通过在过氧化氢和脂质过氧化物的还原解毒过程中充当自由基清除剂发挥抗氧化活性。在哺乳动物细胞中,GSH充当电子

供体。在供电子过程中,它被谷胱甘肽过氧化物酶转化为GSSG,但在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的存在下,它被谷胱甘肽还原酶还原回GSH。GSH具有多种生理作用。重要的是,它通过抑制酪氨酸酶的活性抑制黑色素生成,并且在人中GSH的口服给药减少皮肤中黑色素的产生。GSH在水溶液中高度不稳定,并且易分解。出于这个原因,与口服制剂不同,还没有报道过局部制剂中GSH的皮肤增白作用的研究。相反,GSSG在水溶液中不易分解,并且适合以液体形式使用,尽管局部GSSG的皮肤增白作用是未知的。在对30名健康成年女性,年龄在30至50岁,健康女性受试者的研究中,Watanabe等人(2014)证明了局部GSSG安全且有效地增白皮肤并改善皮肤状况。

#### [0011] 发明概述

[0012] 根据一个实施方案,本发明提供了一种使用N-乙酰半胱氨酸(NAC)、N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(diNACA)用于动物或人预防和/或治疗辐射性皮炎、对皮肤的辐射损伤中的至少一种,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的方法,其包括给予动物或人治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺NAC、NACA或diNACA。一方面,NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。另一方面,NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、局部、舌下、通过注射入皮肤或直肠给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/kg的日剂量给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。另一方面,NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(butylated hydroxyanisole)(BHA)、丁基化羟基甲苯(butylated hydroxytoluene)(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。另一方面,给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面,给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面,NACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面,预防性给予NACA以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康。另一方面,动物是人。一方面,所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以预防阳光暴露对皮肤的辐射损伤。一方面,所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以预防暴露于生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤。一方面,所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以治疗着色性干皮病(xeroderma pigmentosa)。一方面,所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中,以治疗由氧化应激引起的其他皮肤障碍。

[0013] 根据另一个实施方案,本发明包括一种用于预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的方法,其包括:鉴别需要预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的人;以及给予人治疗有效量的NAC、NACA或diNACA,其足以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康。一方面,NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。另一方面,NAC、NACA或diNACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、局部、舌下、经皮、皮下、通过注射入皮肤或直肠给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/kg的日剂量给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。另一方面,NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨

酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚 (BHA)、丁基化羟基甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。另一方面, 给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面, 给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面, NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面, 预防性给予NAC、NACA或diNACA以预防和/或治疗辐射皮炎, 使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康。一方面, 所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中, 以预防阳光暴露对皮肤的辐射损伤。一方面, 所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中, 以预防暴露于生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤。一方面, 所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中, 以治疗着色性干皮病。一方面, 所述方法还包括将NACA或diNACA添加到制剂中, 以治疗由氧化应激引起的其他皮肤疾病。

[0014] 附图简述

[0015] 为了更全面地理解本发明的特征和优点, 现在结合附图参考本发明的详细描述, 并且其中:

[0016] 图1示出GSSG、NPI-001 (NACA) 和NPI2 (diNACA) 治疗减少了RHE色素沉着。

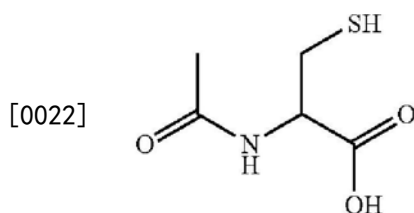
[0017] 图2是示出GSSG、NPI-001 (NACA) 和NPI2 (diNACA) 治疗减少了黑色素提取的图。

[0018] 图3是示出在暴露于UVA诱发的氧化性皮肤损伤的人皮肤中NPI-001 (NACA) 和 (diNACA) 增加了GSSG产生水平的图。

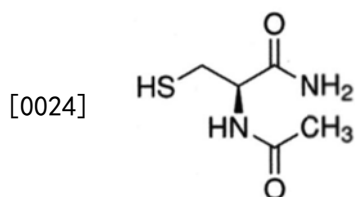
[0019] 发明详述

[0020] 虽然下面详细讨论了本发明的各种实施方案的形成和使用, 但是应当理解, 本发明提供了许多可应用的发明构思, 这些发明构思可以体现在很多个具体上下文中。本文所讨论的具体实施方案仅仅是形成和使用本发明的具体方式的说明, 并不限制本发明的范围。

[0021] N-乙酰半胱氨酸, 又称为2-乙酰氨基-3-巯烷基丙酸或NAC, 具有以下结构:

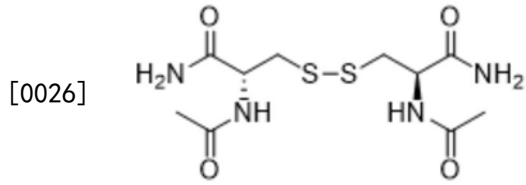


[0023] N-乙酰基-L-半胱氨酸酰胺 (NACA), 又称 (R)-2-(乙酰氨基)-3-巯基-丙酰胺、N-乙酰基-L-半胱氨酸酰胺或乙酰半胱氨酸酰胺、N-乙酰基-L-半胱氨酸 (NAC) 的酰胺形式, 充当NAC的载体, 具有以下结构:



[0025] (2R, 2R')-3, 3'-二巯烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺) (diNACA) 是N-乙酰基-L-半胱

氨酸酰胺的二聚体形式,充当NAC或半胱氨酸的载体,具有以下结构:



[0027] di-NACA

[0028]  $C_{10}H_{18}N_4O_4S_2$

[0029] 分子量:322.40

[0030] 谷胱甘肽 (GSH) 是存在于所有哺乳动物组织中的三肽, c-L-谷氨酰-L-半胱氨酰-甘氨酸。它具有几个重要的功能,包括亲电体的解毒、清除ROS<维持蛋白的硫醇状态、以及维生素C和E的还原形式的再生。GSH是哺乳动物细胞中主要的非蛋白硫醇;因此,它对于维持细胞内氧化还原平衡和蛋白的基本硫醇状态是必需的。此外,一些抗氧化酶如谷胱甘肽过氧化物酶的功能也是必需的。

[0031] 细胞内GSH水平由产生与损耗之间的平衡来确定。产生获自从头合成和通过GSSG还原酶由GSSG再生GSH。通常,GSSG还原酶系统有足够的将所有细胞内GSH维持在还原状态,因此通过加强该途径几乎不能有收获。细胞内GSH的损失的主要来源是转运出细胞。细胞内GSH水平范围为1-8mM,而细胞外水平仅为数 $\mu$ M;这种大的浓度梯度基本上阻止了GSH向细胞内的转运,并且一旦其被转运出细胞,其就被 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶迅速降解。抑制GSH转运体理论上可以升高细胞内GSH水平,但存在潜在问题,因为转运体对GSH不是特异性的,并且它们的抑制可能导致其他氨基酸和肽的失衡。因此,细胞内GSH水平主要受合成变化的调节。

[0032] GSH在几乎所有细胞的细胞质中通过两个需要ATP的酶促步骤合成:L-谷氨酸+L-半胱氨酸+ATP $\rightarrow$  $\gamma$ -谷氨酰-L-半胱氨酸+ADP+Pi和 $\gamma$ -谷氨酰-L-半胱氨酸+L-甘氨酸+ATP $\rightarrow$ GSH+ADP+Pi。第一个反应是限速的,并由谷氨酸半胱氨酸连接酶(GCL, EC 6.3.2.2)催化。GCL由73Kd重催化亚基(GCLC)和30Kd修饰亚基(GCLM)组成,它们由不同的基因编码。GCLC通过GSH的非变构竞争性抑制( $K_i=2.3$ mM)和通过L-半胱氨酸的可用性调节。GCLC对谷氨酸的表观 $K_m$ 为1.8mM,并且细胞内谷氨酸浓度大约高10倍,以使谷氨酸不是限制性的,但对半胱氨酸的 $K_m$ 为0.1-0.3mM,接近其细胞内浓度。第二个反应由GSH合成酶(GS, EC 6.3.2.3)催化,其为118Kd,并由两个相同的亚基组成。虽然认为GS在正常条件下在GSH合成的调节中不重要,但其在应激条件下可能起作用,因为响应于手术创伤,GSH水平和GS活性降低,而GCL活性不变。此外,与单独GCLC的表达升高相比,GCLC和GS二者的表达升高产生更高水平的GSH。为了使增加合成酶的作用最大化,必需提供升高水平的半胱氨酸。在培养的神经元中,90%的半胱氨酸摄取通过钠依赖性兴奋性氨基酸转运体(EAAT)系统发生。存在五种EAAT,并且神经元对半胱氨酸的摄取主要通过EAAT3发生,EAAT3更通常地被称为兴奋性氨基酸载体-1(EAAC1)。在正常情况下,大多数EAAC1在ER中并且仅当激活时才易位到质膜。该易位通过谷氨酰转运体相关蛋白3-18(GTRAP3-18)负调节,并且GTRAP3-18的抑制使神经元中的GSH水平升高。因此,半胱氨酸的内化为GSH合成提供了障碍,但幸运的是,它可以被N-乙酰半胱氨酸(NAC)绕过,即使在没有激活的EAAC1的情况下,NAC也容易进入细胞。全身给予的NAC获得进入CNS的通路,提高GSH水平,并在其中氧化应激是发病机制的重要部

分的神经退行性疾病中提供益处。

[0033] 必须保护所有细胞区室免受氧化损伤,包括细胞质、线粒体和细胞核。本发明人先前已经进行了使活性氧物质解毒的酶的基因转移,但是该方法需要细胞质中的两种酶和线粒体中的两种酶的表达。相反,本发明采用在细胞质中仅表达两种酶来提供对所有细胞区室的保护,因为GSH能够在整个细胞中到处扩散。

[0034] NAC用于治疗乙酰氨基酚过量,以140mg/kg的剂量作为负荷剂量,接着在负荷剂量后4小时开始每4小时以70mg/kg持续17个剂量。在临床研究中,NAC已经口服给予,400至1000mg,每天一次,以及200至600mg,每天三次。然而,在人体内600mg的口服剂量之后,NAC迅速被吸收,然后迅速被清除。已经报道,NAC的血浆半衰期为2.5小时,并且给药后10-12小时不可检测到NAC。在吸收过程中,NAC迅速代谢为半胱氨酸,其是谷胱甘肽的直接前体。根据一个实施方案,本发明提供了一种用于预防、改善或治疗受试者中与氧化应激相关的疾病或病症的方法,其包括给予治疗有效量的NACA,以增加受试者组织中表达的谷胱甘肽的量。

[0035] 如本文所用的,“活性氧物质(active oxygen species)”或“反应性氧物质(reactive oxygen species)”理解为一个或两个电子的转移产生超氧化物,具有 $O_2^-$ 形式的阴离子,或者具有式 $O_2^-$ 的过氧化物阴离子或含有O-O单键的化合物,例如过氧化氢和脂质过氧化物。这种超氧化物和过氧化物是高度反应性的,并且可以造成对包括蛋白质、核酸和脂质的细胞组分的损伤。

[0036] 如本文所用的,术语“药剂”是指治疗活性化合物或潜在治疗活性化合物,例如抗氧化剂。药剂可以是先前已知或未知的化合物。如本文所用的,药剂通常是不基于细胞的化合物,然而,药剂可以包括生物治疗剂,例如肽或核酸治疗剂,例如siRNA、shRNA、细胞因子、抗体等。

[0037] 如本文所用的,术语“改善”或“治疗”理解为意指减轻或减少特定疾病或病症的至少一种体征、症状、指征或影响。例如,预防、改善或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康可以是减少、延迟或消除辐射性皮炎的一种或多种体征或症状,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康,包括但不限于改善皮肤健康、减少辐射诱发的皮炎、皮肤变亮和/或增白;或者减少、延迟或消除疾病状态或进展的任何其他临床上可接受的指标。改善和治疗可以要求单独或与其他治疗剂和干预联合给予多于一剂的药剂。改善或治疗不需要治愈疾病或病症。

[0038] 如本文所用的,术语“抗氧化剂”是指用于减缓或防止其他分子氧化的分子。氧化是将电子从物质转移到氧化剂的化学反应。这种反应可以被超氧阴离子或过氧化物促进或产生超氧阴离子或过氧化物。氧化反应可以产生自由基,其引发损伤细胞的链式反应。抗氧化剂通过去除自由基中间体终止这些链式反应,并通过自身被氧化抑制其他氧化反应。因此,抗氧化剂通常是还原剂,如硫醇、抗坏血酸或多酚。抗氧化剂包括但不限于 $\alpha$ -生育酚、抗坏血酸、Mn(III)四(4-苯甲酸)卟啉、 $\alpha$ -硫辛酸和n-乙酰半胱氨酸。

[0039] 如本文所用的,术语“有效量”或“有效剂量”是指产生预期药理学、治疗性或预防性结果的药剂的量。药理学有效量导致疾病或病症的一种或多种体征或症状或者疾病或病症的进展的改善,或者引起疾病或病症的消退。例如,治疗有效量优选地是指与未治疗的对照受试者相比经限定的时间段,例如2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年、2年、5年或更长,

将视力丧失、全程视力丧失、视野丧失减少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或更多的治疗剂的量。可能需要多于一剂以提供有效剂量。

[0040] 如本文所用的,术语“有效”和“有效性”包括药理学有效性和生理安全性两者。药理学有效性是指治疗在患者体内产生期望生物学作用的能力。生理安全性是指由给予治疗产生的细胞、器官和/或生物体水平上的毒性或其他不良生理作用(通常称为副作用)的水平。另一方面,术语“无效的”表示至少在未分级人群中,即使不存在有害作用,治疗也不提供足够的在治疗上有用的药理学作用。(例如治疗可能在可以由表达谱或多种表达谱鉴别的亚组中是无效的。)“不太有效的”意指治疗导致治疗上显著更低水平的药理学有效性和/或治疗上更高水平的不良生理作用,例如更大的肝毒性。

[0041] 因此,关于药物的给药,“有效对抗”疾病或病症的药物表示以临床上适宜的方式给药对至少统计学上显著部分的患者产生有益作用,如症状的改善、治愈、疾病体征或症状的减少、生命的延长、生活质量的改善,或者通常被熟悉治疗特定类型的疾病或病症的医师认为是积极的其他作用。

[0042] 如本文所用的,术语“过氧化物酶”或“过氧化物代谢酶”是指通常催化以下形式的反应的酶的大家族:

[0043]  $\text{ROOR}_1 + \text{电子供体}(2\text{e}^-) + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{R}_1\text{OH}$ 。对于这些酶中的许多种,最佳底物是过氧化氢,其中每个R为H,但其他的对有机氢过氧化物,如脂质过氧化物更有活性。过氧化物酶可以在它们的活性位点含有血红素辅因子,或氧化还原活性半胱氨酸或硒代半胱氨酸残基。

[0044] 如本文所用的,术语短语“药学上可接受的载体”是本领域公认的,并且包括适合于将本发明的化合物给予哺乳动物的药学上可接受的材料、组合物或溶媒。载体包括参与将主体药剂从身体的一个器官或部分携带或运送到身体的另一个器官或部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在与制剂的其他成分相容并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。例如,用于细胞的给药的药学上可接受的载体通常是用于通过注射递送的可接受的载体,并且不包括如洗涤剂或可能损伤待递送的细胞的其他化合物的药剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中采用的其他无毒相容物质,特别是优选用于眼内递送的磷酸盐缓冲盐溶液。

[0045] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0046] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;和金属螯

合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0047] 本发明的制剂包括适合用于口服、经鼻、局部、经皮、含服、舌下、肌内、腹膜内、眼内、玻璃体内、视网膜下和/或其他肠胃外给药途径的制剂。具体的给药途径将尤其取决于待靶向的特定细胞。制剂可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学领域熟知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗作用的化合物的量。

[0048] 如本文所用的,“多(plurality)”理解为意指多于一。例如,多是指至少两、三、四、五或更多。

[0049] 如本文所用的,术语“多肽”或“肽”理解为通过共价键(例如肽键)连接的两个或更多个独立选择的天然或非天然氨基酸。肽可以包括通过肽键连接的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个天然或非天然氨基酸。如本文所描述的多肽包括全长蛋白(例如,完全加工的蛋白)以及较短的氨基酸序列(例如,天然存在的蛋白的片段或合成多肽片段)。

[0050] 如本文所用的,术语“小分子”是指分子量不超过约1500道尔顿、1000道尔顿、750道尔顿或500道尔顿的化合物,通常是有机化合物。在一个实施方案中,小分子不包括仅包含天然氨基酸和/或核苷酸的多肽或核酸。

[0051] 如本文所用的,术语“受试者”是指活的生物体,特别是人。在某些实施方案中,活的生物体是动物,在某些优选实施方案中,受试者是哺乳动物,在某些实施方案中,受试者是驯养的哺乳动物或包括非人灵长类动物的灵长类动物。受试者的实例包括人、猴、狗、猫、小鼠、大鼠、牛、马、山羊和绵羊。人受试者也可以称为受试者或患者。

[0052] 如本文所用的,“超氧化物歧化酶”理解为将超氧化物歧化成氧和过氧化氢的酶。实例包括但不限于SOD1、SOD2和SOD3。Sod1和SOD3是存在于哺乳动物中的含Cu-Zn的超氧化物歧化酶的两种同种型。Cu-Zn-SOD或SOD1存在于细胞内空间中,并且细胞外SOD(ECSOD或SOD3)主要存在于大多数组织的细胞外基质中。

[0053] 如本文所用的,术语“治疗有效量”是指在单剂或多剂向细胞或受试者给药时,在延长患有这样的障碍的患者的存活能力、减少该障碍的一种或多种体征或症状、超出在不存在这样的治疗的情况下所预期的进行防止或延迟等中有效的药剂的量。

[0054] 药剂或其他治疗性干预可以单独或与一种或多种另外的治疗剂或干预组合,作为与常规赋形剂,如药学上可接受的载体或治疗性治疗混合的药物组合物,给予受试者。

[0055] 药剂可以方便地以单位剂型给予,并且可以通过制药领域熟知的任何方法制备,例如,如Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub.Co.,Easton,PA,1985)中所描述的。用于肠胃外给予的制剂可以含有常规赋形剂,如无菌水或盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。特别地,生物相容的、可生物降解的丙交酯聚合物,丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以用以控制某些药剂的释放的有用的赋形剂。

[0056] 本发明涉及NACA用于改善皮肤健康和/或预防、减少或治疗辐射诱发的皮炎、皮肤变亮和/或增白的用途。在一个实施方案中,本发明包括一种使用N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(diNACA)用于预防和治疗人辐射性皮炎的方法,该方法包括给予人治疗有效量的NACA。在一些实施方案中,NACA在药学

上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。在其他实施方案中，NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、局部、舌下或直肠给予。

[0057] 应当理解，用于给定治疗的活性化合物的实际优选量将根据以下变化：例如所使用的具体化合物，所配制的具体组合物，给药模式和受试者的特征，例如受试者的物种、性别、体重、一般健康状况和年龄。对于给定的给药方案的最佳给药速率可以由本领域技术人员使用针对前述指导方针进行的常规剂量确定试验容易地确定。

[0058] 本文所提供的范围理解为对于该范围内的所有值的简写。

[0059] 如本文所使用的，本发明的实施方案被定义为包括其药学上可接受的衍生物。“药学上可接受的衍生物”意指本发明化合物的任何药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物，其在给予接受者时能够（直接或间接）提供本发明化合物。特别有利的衍生物是当将这样的化合物给予哺乳动物时提高本发明的化合物的生物利用度（例如通过使口服给予的化合物更容易地被吸收到血液中，以提高化合物的血清稳定性或降低化合物的清除率）或者相对于母体物质增强母体化合物向生物区室（例如，脑或淋巴系统）的递送的那些。衍生物包括其中将增强水溶性或通过肠膜的主动转运的基团附加到本文所描述的式的结构的衍生物。

[0060] 可以通过附加适当的官能团来修饰本发明的实施方案以增强选择性生物学性质。这样的修饰是本领域已知的，并且包括提高进入给定生物区室（例如血液、淋巴系统、中枢神经系统）的生物渗透、提高口服利用度、增加溶解度以允许通过注射给药、改变代谢和改变排泄速率的那些。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些。适合的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐（palmoate）、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。衍生自适当的碱的盐包括碱金属（例如钠）、碱土金属（例如镁）、铵和N-（烷基）<sup>4+</sup>盐。本发明还设想本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。水或油溶性或可分散产物可以通过这样的季铵化获得。

[0061] 本发明的实施方案可以例如通过注射、眼内、玻璃体内、视网膜下、静脉内、动脉内、真皮下、肌内或皮下给予；或者口服、含服、经鼻、经粘膜给予，通过导管直接给予患病器官，局部给予，或以眼用制剂给予，剂量范围为约0.001至约100mg/kg体重，或者根据具体药物的要求，并且更优选地为0.5-10mg/kg体重。应理解的是，当将化合物直接递送到眼时，诸如体重的考量对剂量的影响较小。

[0062] 给药的频率将取决于给予的药剂、受试者的疾病或病症的进展以及本领域技术人员已知的其他考量。例如，递送到眼睛或甚至眼睛内的区室的组合物的药代动力学和药效学考量是不同的，例如，视网膜下空间中的清除率非常低。因此，给药可以少至每月一次、每三个月一次、每六个月一次、每年一次、每五年一次或更少。如果抗氧化剂的全身给药与表达构建体向视网膜下空间的给药结合进行，则预期抗氧化剂的给药频率将高于表达构建体，例如每天一次或多次，每周一次或多次。

[0063] 图1GSSG、NPI-001和diNACA治疗减少了RHE色素沉着。

[0064] 图2GSSG、NPI-001和diNACA治疗减少了黑色素提取。处理0、7和14天后从RHE中提取黑色素(mg/ml)。误差线代表标准偏差。每次治疗N-4个样本。在相对收获日,与未治疗的对照相比,通过单因素方差分析(ANOVA)和Dunnett多重比较进行统计分析。[\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001,\*\*\*\*P<0.0001。]。

[0065] 图3NPI-001和diNACA增加了暴露于UVA诱发的氧化性皮肤损伤的人皮肤中硫醇的产生水平。

[0066] 重建人上皮(RHE)模型以评估NPI-001和NPI2减少皮肤色素沉着的能力:

[0067] 从MatTek(MelanoDerm™cat#MEL-300B)获得了具有来自非裔美国人血统的黑色素细胞的重建人上皮(RHE)。将RHE培养14天,每隔一天采用基底外侧处理重新施用培养基。拍摄第0天、第7天和第14天的RHE并冷冻用于提取黑色素。

[0068] 在第14天收获RHE后,将培养物浸没在1%碳酸氢钠中30分钟,并转移到具有500 $\mu$ l Solvable™试剂的Eppendorf管中,在60℃下孵育过夜。以0.5-0.0039mg/ml的Solvable™试剂以倍半稀释形成合成黑色素标准曲线。将200 $\mu$ l的经提取的黑色素转移到96孔板中,并在490nm处读取用于定量。概括地说:

[0069] 通过视觉评分和黑色素提取两者,经14天,NPI-001(NACA 10mM)比2%GSSG和10mM diNACA处理两者在更大程度上成功地抑制了MelanoDerm™RHE培养物的色素沉着。

[0070] 与相对日未处理的对照样品相比,GSSG、NPI-001(NACA 10mM)和diNACA(10mM)处理显著抑制了色素沉着。

[0071] NPI-001(NACA 10mM)和diNACA(10mM)在辐射(UVA)暴露时对人皮肤外植体的作用。

[0072] 将转移孔(transwell)中淡黑色素人皮肤外植体(单一供体;n=6)暴露于UVA辐射(24J/cm<sup>2</sup>),局部施用或不局部施用最终浓度为100mM(NPI-001 16.2mg/ml;diNACA 32.2mg/ml)溶解或悬浮在10%DMSO/水中的NPI-001和diNACA,并在UVA暴露(24J/cm<sup>2</sup>暴露)前30分钟以~18 $\mu$ l/cm<sup>2</sup>(~6 $\mu$ l/0.33cm<sup>2</sup>)施用。在UVA暴露后24小时,收获组织,切成两半,并加热分离成表皮层和真皮层;称重;立即将真皮层和表皮层浸入衍生化溶液中,通过LCMS分析。在UVA之前30分钟的NPI-001和diNACA处理均导致真皮GSSG在统计学上的显著增加。

[0073] 可以结合辐射性皮炎,对皮肤的辐射损伤,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康来确定给药。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给药模式而变化。典型的制剂将包含约1%至约95%的活性化合物(重量/重量)。供选择地,这样的制剂包含约20%至约80%的活性化合物。可能需要比上述那些更低或更高的剂量。用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性,年龄,体重,一般健康状况,性别,饮食,给药时间,排泄速率,药物组合,疾病的严重程度和病程,病症或症状,患者对疾病、病症或症状的处置,和治疗医师的判断。

[0074] 另一方面,NACA或diNACA可以是局部产品如防晒产品中的有用药剂,从而起到保护皮肤细胞免受辐射损伤的作用。在防晒产品中,NACA或diNACA可以单独使用,或者可以彼此组合使用或与其他药剂组合使用。

[0075] 另一方面,NACA或diNACA可以是治疗着色性干皮病或保护患有着色性干皮病的患者免任由暴露于阳光或其他辐射所引起的皮肤损伤的有用药剂。

[0076] 另一方面,NACA或diNACA可用于预防或治疗由于皮肤中的氧化应激引起皮肤损伤

的药剂的作用。这包括但不限于生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤、接触性皮炎、过敏反应以及皮肤皱纹和脱水。

[0077] 药物组合物可以是无菌注射制剂的形式,例如作为无菌注射水性或油性混悬剂。可以根据本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂(例如, **TWEEN® 80**)和助悬剂来配制该混悬剂。无菌注射制剂也可以是在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬剂,例如,如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的溶媒和溶剂包括甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。出于该目的,可以使用任何无刺激性不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂,同样的还有天然的药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙基化形式。这些油溶液或混悬剂还可以含有长链醇稀释剂或分散剂,或羧甲基纤维素或通常用于药学上可接受的剂型如乳剂和/或混悬剂的制剂中的类似的分散剂。其他通常使用的表面活性剂,例如 **TWEEN®**或 **SPAN®**和/或通常用于制备药学上可接受的固体、液体或其他剂型的其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂也可以出于制剂目的使用。

[0078] 在一个或多个实施方案中,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。在其他实施方案中,NACA每天给予两次或三次。另一方面,NAC、NACA或diNACA与第二活性剂一起给予,所述第二活性剂选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;和金属螯合剂如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0079] 在一些实施方案中,用于给药的NAC、NACA或diNACA的剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面,给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、102、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面,NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面,预防性给予NACA以改善皮肤健康,和/或预防、减少或治疗辐射诱发的皮炎,使皮肤变亮和/或增白。

[0080] 在另一个实施方案中,本发明包括用于治疗辐射诱发的皮炎、皮肤变亮和/或增白以及改善皮肤健康的方法,其包括:鉴别需要治疗与年龄相关的黄斑变性的人;以及向人给予治疗有效量的NAC、NACA或diNACA,其足以治疗性改善皮肤健康,和/或预防、减少或治疗辐射诱发的皮炎,使皮肤变亮和/或增白。应当理解,与上面所定义的其他实施方案一样,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/Kg的日剂量给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。另一方面,NACA与如上所公开的第二活性剂一起给予。

[0081] 另一方面,用于给药的NAC、NACA或diNACA的剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面,给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、102、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面,NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面,预防性给予NACA以预防性改善皮肤健康,和/或预防、减少或治疗辐射诱发的皮炎,使皮肤变亮和/或增白。

[0082] 如本文所用的,“易感”或“易发”或“易患”特定疾病或病症等是指个体基于遗传、

环境、健康和/或其他风险因素比一般群体更可能患上疾病或病症。患上疾病的可能性升高可以是升高约10%、20%、50%、100%、150%、200%或更高。

[0083] 根据一个实施方案,本发明提供了一种使用N-乙酰半胱氨酸(NAC)、N-乙酰半胱氨酸酰胺(NACA)或(2R,2R')-3,3'-二硫烷二基双(2-乙酰氨基丙酰胺)(diNACA)用于动物或人预防和/或治疗辐射性皮炎、对皮肤的辐射损伤中的至少一种,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的方法,其包括向动物或人给予治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺NAC、NACA或diNACA,或基本上由向动物或人给予治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺NAC、NACA或diNACA组成,或由向动物或人给予治疗有效量的N-乙酰半胱氨酸酰胺NAC、NACA或diNACA组成。一方面,NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。另一方面,NACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、局部、舌下、通过注射入皮肤或直肠给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/kg的日剂量给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。另一方面,NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(butylated hydroxyanisole)(BHA)、丁基化羟基甲苯(butylated hydroxytoluene)(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。另一方面,给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面,给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面,NaCA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面,预防性给予NACA以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康。另一方面,动物是人。一方面,所述方法还包括添加局部药剂以保护皮肤细胞免受辐射损伤。一方面,所述方法还包括添加用于治疗着色性干皮病的活性剂或保护患有着色性干皮病的患者的皮肤免受由暴露于阳光或其他辐射所引起的皮肤损伤的保护剂。一方面,所述方法还包括添加用于治疗生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤、接触性皮炎、过敏反应和皮肤皱纹以及脱水的活性剂。

[0084] 根据另一个实施方案,本发明包括一种用于预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的方法,其包括鉴别需要预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的人;以及向人给予治疗有效量的NAC、NACA或diNACA,其足以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康,或基本上由鉴别需要预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的人;以及向人给予治疗有效量的NAC、NACA或diNACA,其足以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康组成,或由鉴别需要预防和/或治疗辐射性皮炎,皮肤变亮、增白或改善皮肤健康的人;以及向人给予治疗有效量的NAC、NACA或diNACA,其足以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康组成。一方面,NAC、NACA或diNACA在药学上可接受的载体中提供或与药学上可接受的载体一起提供。另一方面,NAC、NACA或diNACA经眼内、视网膜下、玻璃体内、口服、静脉内、肌内、局部、舌下、经皮、皮下、通过注射入皮肤或直肠给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA以约0.5至150mg/kg的日剂量给予。另一方面,NAC、NACA或diNACA每天给予两次或三次。另一方面,NAC、NACA或diNACA与选自抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷

脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚、柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸或磷酸中的至少一种的第二活性剂一起给予。另一方面,给药剂量为每剂100、150、150、300、333、400、500、600、700、750、800、900、1000、2500、5000、7500或10000mg。另一方面,给药剂量为每剂0.1-0.25、0.1-0.4、0.35-0.5、0.5-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-2.5、2.5-3.5、4-6、5-8、6-9、7-10克。另一方面,NAC、NACA或diNACA通过小片、胶囊、片剂、泡腾剂、双重释放剂、混合释放剂、药囊、粉剂或液体口服递送。另一方面,预防性给予NAC、NACA或diNACA以预防和/或治疗辐射性皮炎,使皮肤变亮、增白或改善皮肤健康。一方面,所述方法还包括添加局部药剂以保护皮肤细胞免受辐射损伤。一方面,所述方法还包括添加用于治疗着色性干皮病的活性剂或保护患有着色性干皮病的患者的皮肤免受由暴露于阳光或其他辐射所引起的皮肤损伤的保护剂。一方面,所述方法还包括添加用于治疗生物武器、化学烧伤、热烧伤、由摩擦引起的接触损伤、接触性皮炎、过敏反应和皮肤皱纹以及脱水的活性剂。

[0085] 预期就本发明的任何方法、试剂盒、试剂或组合物而言,本说明书中所讨论的任何实施方案都可以实施,并且反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0086] 应理解的是,本文所描述的具体实施方案以举例说明的方式示出,而不作为对本发明的限制。在不脱离本发明的范围的情况下,本发明的主要特征可以用于各个实施方案中。仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所描述的具体过程的多种等同方案。这样的等同方案被认为在本发明的范围内并被权利要求所涵盖。

[0087] 说明书中提及的所有出版物和专利申请显示本发明所属的领域中的技术人员的技术水平。所有出版物和专利申请通过引用并入本文,其程度如同具体地且单独地指明每个单独的出版物或专利申请通过引用并入。

[0088] 当在权利要求书和/或说明书中与术语“包括/包含(comprising)”联合使用时,词语“一(a)”或“一(an)”的使用可以意指“一(one)”,但其也与“一或多”、“至少一”和“一或多于一”的含义一致。在权利要求书中术语“或”的使用用来意指“和/或”,除非明确指出其仅指代供选择的方案或供选择的方案是相互排斥的,尽管本发明支持仅指代供选择的方案和“和/或”的定义。贯穿本申请,术语“约”用来表示这样的值,其包括装置的误差、正被采用以确定该值的方法的固有变化,或研究对象中存在的变化。

[0089] 如在本说明书和权利要求(多项权利要求)中所使用的,词语“包括/包含(comprising)”(和包括/包含(comprising)的任何形式,如“包括/包含(comprise)”和“包括/包含(comprises)”)、“具有(having)”(和具有(having)的任何形式,如“具有(have)”和“具有(has)”)、“包括(including)”(和包括(including)的任何形式,如“包括(includes)”和“包括(include)”)或“含有(containing)”(和含有(containing)的任何形式,如“含有(contains)”和“含有(contain)”)是包括性的或开放式的,并且不排除另外的、未列举的要素或方法步骤。在本文所提供的任何组合物和方法的实施方案中,“包括/包含(comprising)”可以被“基本上由……组成(consisting essentially of)”或“由……组成(consisting of)”代替。如本文所使用的,短语“基本上由……组成”要求指定的整体(integer)(多个整体)或步骤以及不实质上影响要求保护的发明的特性或功能的那些。如本文所用,术语“组成(consisting)”仅用来表示列举的整体(例如,特征、要素、特性、性质、方法/工艺步骤或限制)或整体(例如特征(多个特征)、要素(多个要素)、特性(多个特性)、性质(多个性质)、方法/工艺步骤或限制(多个限制))的组的存在。

[0090] 如本文使所用的术语“或其组合”是指在该术语之前的所列举项目的排列和组合。例如，“A、B、C或其组合”旨在包括以下中的至少一种：A、B、C、AB、AC、BC或ABC，并且如果在具体上下文中顺序是重要的，则还包括BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC或CAB。继续该实例，明确包括的是包含一个或多个项目或条目的重复的组合，如BB、AAA、AB、BBC、AAABCCCC、CBBAAB、CABABB等等。技术人员将理解，通常在任意组合中的项目或条目的数量没有限制，除非从上下文中另外显而易见的。

[0091] 如本文所使用的，近似的词语例如但不限于“约 (about)”、“基本的 (substantial)”或“基本上 (substantially)”是指这样的情况，当如此修饰时，其被理解不必是绝对的或精确的，而是会被认为足够接近本领域普通技术人员确保指明所述情况是存在的。描述可以变化的程度将取决于可以进行多大的改变并且仍使本领域普通技术人员认识到修饰的特征仍具有未修饰的特征所需要特征和能力。一般地，但服从于先前讨论，由近似词如“约 (about)”修饰的本文的数值可以由所述值变化至少 $\pm 1\%$ 、 $2\%$ 、 $3\%$ 、 $4\%$ 、 $5\%$ 、 $6\%$ 、 $7\%$ 、 $10\%$ 、 $12\%$ 或 $15\%$ 。

[0092] 此外，提供本文的章节 (section) 标题是为了与根据37CFR 1.77的建议保持一致或以其他方式提供组织提示。这些标题不应限制或表征可由本发明发布的任何权利要求中阐述的发明 (多项发明)。具体地并且通过示例，虽然标题是指“发明领域”，但是这样的权利要求不应受该标题下描述所谓的技术领域的语言限制。此外，“发明背景”部分中的技术的描述不应被解释为承认该技术是本发明中的任何发明 (多项发明) 的现有技术。“概述”也不被认为是所发布的权利要求中阐述的发明 (多项发明) 的特征。此外，本发明中以单数形式对“发明”的任何引用不应被用于争辩在本发明中仅存在单个新颖性点。可以根据由本发明发布的多个权利要求的限制来阐述多个发明，并且这样的权利要求相应地限定了受其保护的发明 (多项发明) 及其等同方案。在所有情况下，鉴于本发明，这样的权利要求的范围应根据其本身的优点来考虑，但不应受到本文所阐述的标题限制。

[0093] 根据本发明，本文所公开和要求保护的所有组合物和/或方法可以在没有过度实验的情况下形成和实施。虽然本发明的组合物和方法已经以优选的实施方式进行描述，但对本领域技术人员将显而易见的是，在不背离本发明的构思、精神和范围的情况下，可以对本文所描述的组合物和/或方法和方法的步骤或步骤的顺序施加变化。对本领域技术人员显而易见的所有这样相似的替代和修改被视为在所附权利要求限定的本发明的精神、范围和构思内。

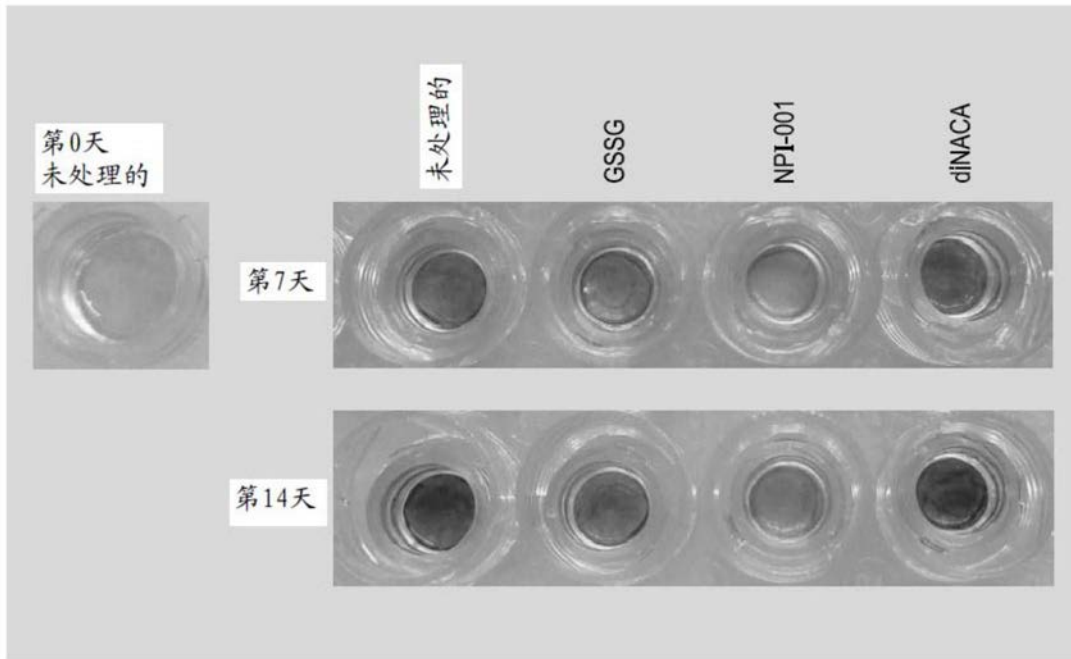


图1

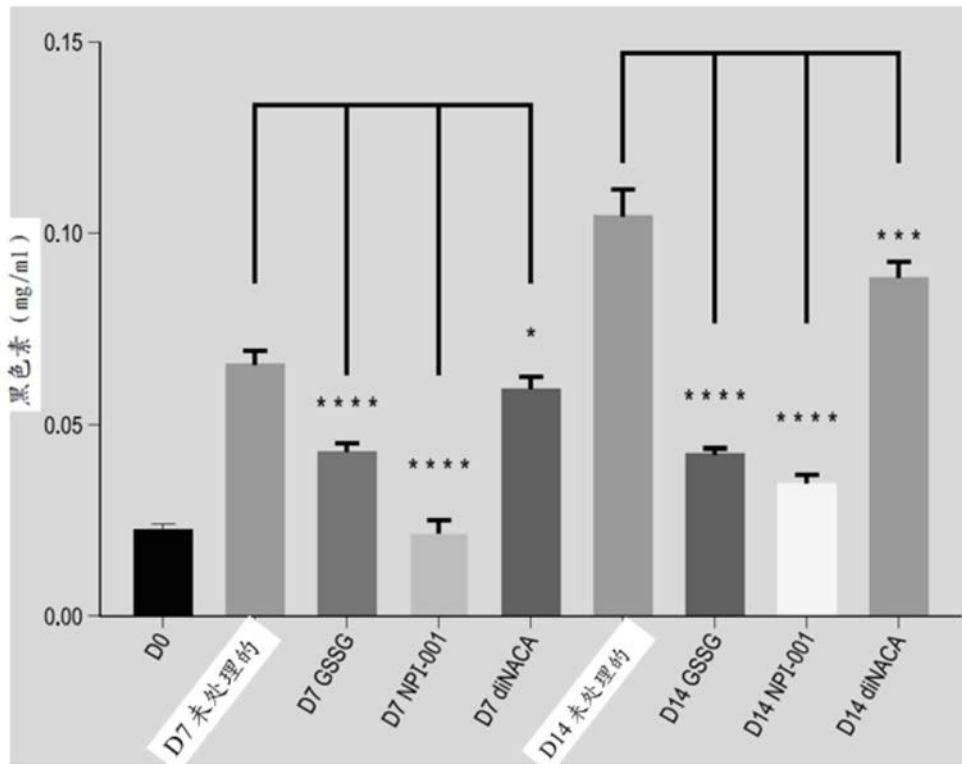


图2

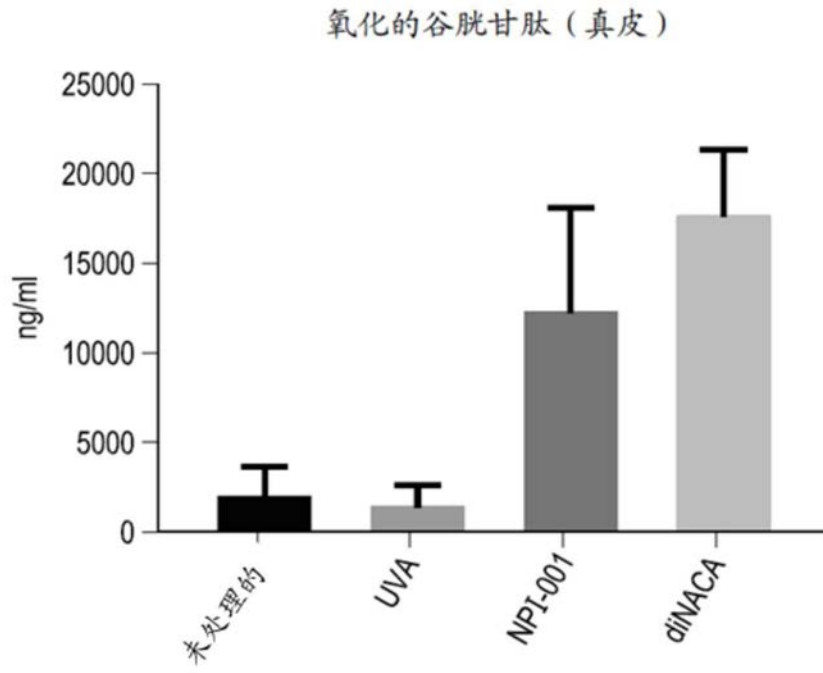


图3