



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003131876/15, 28.03.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.03.2002

(30) Конвенционный приоритет:
30.03.2001 (пп.1-29) US 60/280,600
11.04.2001 (пп.1-29) US 09/833,228

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 20.01.2007 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 547457 A, 12.12.1995. US 5837729 A,
17.11.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.10.2003

(86) Заявка РСТ:
US 02/09442 (28.03.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/078627 (10.10.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

ХЕРЦЕНБЕРГ Леонард А. (US),
ДЕ РОСА Стефен К. (US),
АНДРУС Джеймс (US),
ХЕРЦЕНБЕРГ Леоноре А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОЭДВАНТЕКС ФАРМА ИНК. (CA)

(54) КОМПОЗИЦИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и способам лечения или предотвращения токсических эффектов терапевтических агентов у млекопитающих. Композиция состоит из снижающего токсичность количества N-ацетилцистеина в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем и терапевтического или большего количества терапевтического агента, который вызывает окислительный стресс. Стандартная доза N-

ацетилцистеина включает, по меньшей мере, 1,5 мг N-ацетилцистеина на кг веса тела и не более чем 2000 мг N-ацетилцистеина. Последовательное или совместное введение N-ацетилцистеина делает терапевтический агент более безопасным в принятых в настоящее время стандартных терапевтических дозах и позволяет повышать дозы терапевтического агента, которые вводят для получения его благоприятного действия, без токсических побочных эффектов. 2 н. и 27 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/167 (2006.01)**A61K 31/195** (2006.01)**A61K 31/7072** (2006.01)**A61P 39/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003131876/15, 28.03.2002**(24) Effective date for property rights: **28.03.2002**

(30) Priority:

30.03.2001 (cl.1-29) US 60/280,600**11.04.2001 (cl.1-29) US 09/833,228**(43) Application published: **10.04.2005**(45) Date of publication: **20.01.2007 Bull. 2**(85) Commencement of national phase: **30.10.2003**

(86) PCT application:

US 02/09442 (28.03.2002)

(87) PCT publication:

WO 02/078627 (10.10.2002)

Mail address:

**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

KhERTsENBERG Leonard A. (US),**DE ROSA Stefen K. (US),****ANDRUS Dzhejms (US),****KhERTsENBERG Leonore A. (US)**

(73) Proprietor(s):

BAJOEhDVANTEKS FARMA INK. (CA)(54) **N-ACETYL-CYSTEINE-CONTAINING COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS AND TOXICITY OF DRUGS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical compositions and methods used in treatment or prophylaxis of toxic effects of therapeutic agents in mammals. The composition consists of N-acetylcysteine taken in a dose decreasing toxicity in combination with a pharmaceutically acceptable filling agent or carrier and a therapeutic agent taken in the therapeutic dose or in the larger dose that induces oxidative stress. The standard dose of N-acetylcysteine comprises at least 1.5 mg of N-acetylcysteine/kg

of body weight but not above 2000 mg of N-acetylcysteine. The successive of combined administration of N-acetylcysteine confers safety of the therapeutic agent used in standard therapeutic doses accepted now and allows enhancing doses of the therapeutic agent that are administrated in aims for providing its favorable effect and without toxic adverse effects.

EFFECT: improved methods for treatment and prophylaxis, improved and valuable medicinal properties of compositions.

29 cl, 8 ex

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композициям для лечения или профилактики токсичности лекарственных средств у млекопитающих, включая человека, которая может быть результатом введения терапевтических агентов, а также к способам лечения или профилактики указанной токсичности. Композиции по настоящему изобретению включают снижающее токсичность количество N-ацетилцистеина (NAC) в отдельности или в комбинации с терапевтически эффективным количеством или, для получения его терапевтических преимуществ, с количеством, превышающим его обычное количество, которое вводят как терапевтически эффективное количество, терапевтически эффективного агента предпочтительно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Способ лечения или профилактики токсичности лекарственных средств у человека включает введение снижающего токсичность количества NAC в отдельности или в комбинации с терапевтически эффективным количеством или, для получения его терапевтических преимуществ, с количеством, превышающим его обычное количество, которое вводят как терапевтически эффективное количество, терапевтически эффективного агента, предпочтительно, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

ПОДДЕРЖКА ПРАВИТЕЛЬСТВА

Данная работа по меньшей мере частично поддерживается грантами, полученными от N.I.H. CA42509-14. Правительство может иметь определенные права на данное изобретение.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Глутатион (GSH), трипептид, который в норме обнаруживают в клетках всех животных и в клетках большинства растений и бактерий в относительно высоких (1-10 миллимоль) концентрациях, помогает защищать клетки от окислительного повреждения, которое иначе будет вызвано свободными радикалами и реактивными окислительными промежуточными соединениями (ROI), которые образуются в процессе клеточного метаболизма или в результате, например, превышения дозы лекарственных средств. Глутатион сам по себе является главной ловушкой для реактивных окислительных промежуточных соединений, присутствующих во всех эукариотических формах жизни, и обычно требуется для защиты клеток от повреждения окислителями. Глутатион уменьшает (и, таким образом, осуществляет детоксификацию) количество внутриклеточных окислителей и расходуется в ходе данной реакции. Глутатион окисляется до димера с дисульфидной связью (GSSG), который активно выбрасывается из клеток и становится, в основном, недоступным для повторного превращения в восстановленный глутатион. Таким образом, до тех пор, пока глутатион не ресинтезируется посредством других путей, утилизация данного соединения связана с уменьшением количества доступного глутатиона. Антиоксидантные эффекты глутатиона также опосредуются менее прямым образом, через роль данного соединения в поддержании других антиоксидантов в восстановленной форме. Так, фармацевтические соединения, которые пополняют или повышают уровни глутатиона, действуют, по меньшей мере, частично через усиление защитных механизмов, которые, по-видимому, используются в норме для защиты тканей от повреждения, опосредованного ROI.

Истощение запасов глутатиона участвует в патологии ряда заболеваний, включая инфекцию вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-инфекции истощение запасов цистеина/глутатиона, как известно, нарушает функцию Т-клеток и связано с ухудшением выживания субъектов, у которых количество Т-клеток CD4 составляет менее 200 в 1 мкл крови.

Токсичность лекарственных средств представляет собой весьма широко распространенную проблему. Истощение запасов цистеина/глутатиона и окислительный стресс (см. патент США №4757063) усиливают токсические эффекты лекарственных средств и участвуют в механизме реакций токсичности лекарственных средств.

Например, ацетаминофен, как известно, вызывает истощение запасов цистеина/глутатиона и приводит к появлению ряда симптомов токсичности лекарственного

средства. Ацетаминофен, известный также как парацетамол и N-ацетил-п-аминофенол, представляет собой один из наиболее широко применяемых фармацевтических анальгетических и жаропонижающих агентов в мире. Он содержится более чем в 100 продуктах и широко распространен в США в форме таблеток с немедленным высвобождением и в форме препаратов с пролонгированным высвобождением. Преобладают различные жевательные, в форме суспензий и в форме эликсиров препаративные формы для детей, содержащие ацетаминофен. Ацетаминофен также является компонентом в комбинированных лекарственных средствах, таких как пропоксифен/ацетаминофен и оксикодон/ацетаминофен.

Ацетаминофен продолжает оставаться наиболее распространенным веществом, с токсичностью которого сталкиваются при приемах внутрь. Во многих случаях превышение дозы ацетаминофена не является преднамеренным и остается недиагностированным, пока не появляется уже значительное повреждение. Повторное введение приемлемых доз ацетаминофена может вызвать симптомы токсичности. Как обсуждает Donovan (1999) в Academic Emergency Med. 6:1079-1082, способы выявления уровней ацетаминофена в крови после приема внутрь страдают от плохо прогнозируемых величин. Даже в простом случае однократного острого приема внутрь у пациентов, не имеющих отчетливых факторов риска поражения печени и имеющих низкие уровни ацетаминофена в крови, все равно наблюдается токсичность и даже смерть.

Многие компании выпускают ацетаминофен под различными торговыми наименованиями, что приводит к неумышленной передозировке менее искушенными пациентами, а также родителями, которые не читают информацию, прилагаемую к упаковке лекарства. Кроме того, средства от простуды и другие продающиеся без рецепта врача препараты часто содержат ацетаминофен, который упоминается в списке ряда родовых названий лекарств, которые с трудом читаются пациентами и родителями. Следовательно, пациенты часто ничего не знают о количестве ацетаминофена, которое они приняли. Дети особенно подвержены случайному воздействию в силу малой массы тела, наличия ацетаминофена в множестве средств, продающихся без рецепта врача, а также тому, что аспирин и другие NSAID (НПВП) детям при лихорадке назначают неохотно из-за риска развития синдрома Рейе и повреждения почечных канальцев. Жаропонижающее значение ацетаминофена было четко показано, и, следовательно, ацетаминофен широко используют в клиниках для указанной цели. Однако ацетаминофен может не являться жаропонижающим агентом выбора при таких обстоятельствах, когда существует опасность нарушения почечной или печеночной функции.

Хорошо известно, что большая передозировка ацетаминофена вызывает гепатотоксичность и, в некоторых случаях, нефротоксичность у человека и экспериментальных животных. Острая передозировка ацетаминофена вызывает дозозависимый и потенциально смертельный некроз печени, а также (в редких случаях) тубулярный некроз и гипогликемию. Ацетаминофен быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике и обычно метаболизируется в печени посредством конъюгации с нетоксичными агентами, которые затем элиминируются с мочой. При острых передозировках или в случае, когда максимальные суточные дозы превышаются в течение продолжительного периода времени, нормальные пути метаболизма насыщаются.

Избыток ацетаминофена метаболизируется в печени посредством смешанной функции системы оксидазы P450 в токсичный N-ацетил-п-бензохинонимин (NAPQI). NAPQI имеет крайне короткий полупериод существования и быстро конъюгируется с глутатионом, донором сульфгидрильных групп, и удаляется из системы. В условиях избыточного образования NAPQI или уменьшенных запасов глутатиона NAPQI связывается с жизненно важными белками и липидным двойным слоем гепатоцитов. Это приводит к гибели клеток печени и последующему центрилобулярному некрозу печени. Иммуногистохимические исследования предполагают, что аддукты NAPQI-белок появляются даже при субгепатотоксических дозах ацетаминофена и еще до истощения общих запасов глутатиона в печени, что может быть связано с редкими случаями гиперчувствительности.

Помимо этого, уменьшение внутриклеточных запасов цистеина/глутатиона может вносить свой вклад в гибель клеток через механизмы, в которых NAPQI не участвует.

Прямая стоимость передозировки ацетаминофена оценивается в 87 миллионов долларов ежегодно. Были разработаны и протестированы эффективные протоколы для стратификации риска и лечения пациентов, которые появляются вскоре после приема однократной высокой дозы ацетаминофена. Однако много пациентов появляется после задержки, достаточно продолжительной для метаболизации всего ацетаминофена, после двух или более приемов внутрь в течение нескольких часов или после нескольких дней избыточного самолечения. При данных обстоятельствах лечащему врачу трудно установить риск неблагоприятного исхода до появления поражения печени или почек. См., например, Bond and Hite (1999) Acad. Emerg. Med. 6:1115-1120; и Donovan (1999) Acad. Emerg. Med. 6:1079-1082. Однако раннее лечение передозировки ацетаминофена считается крайне важным, и интенсивная поддерживающая терапия является главной в случае тяжелой интоксикации.

Ингибиторы обратной транскриптазы нуклеозидов (Notes), из которых распространенным примером является аналог пиримидинового нуклеозида азидотимидин (AZT, зидовудин), часто применяют в комбинированной терапии с другими антиретровирусными лекарственными средствами для лечения ВИЧ. Длительное лечение AZT часто связано с дозозависимой гематологической токсичностью, которая проявляется в виде низкого содержания эритроцитов и увеличения среднего объема красных кровяных клеток, а также с токсичностью в отношении мышечных волокон, особенно у пациентов на поздних стадиях заболевания ВИЧ. Некоторые исследования показывают, что токсические взаимодействия AZT вызваны выработкой видов реактивного кислорода (ROI), которые взаимодействуют с внутриклеточными уровнями глутатиона и истощают их. См. de la Asuncion et al. (1998) J. Clin. Invest. 102 (1): 4-9; Gogu et al. (1991) Exp. Hematol. 19 (7): 649-652; Gogu and Agrawal (1996) Life Sci. 59 (16): 1323-1329; Prakash et al. (1997) Arch. Biochem. Biophys. 343 (2): 173-80.

Результаты показали, что применение ацетаминофена, который снижает уровни глутатиона, обостряет токсичность AZT. Richman et al. (1987) N. Eng. J. Med. 317:192-97. De Rosa et al. недавно показали, что лечение NAC, которое повышает уровни глутатиона, уменьшает токсичность. De Rosa et al. представлено на рассмотрение JA MA для публикации.

Данные исследований *in vitro* и на животных подтверждают данное заключение. Лечение AZT вызывало окислительное повреждение митохондриальной ДНК (включая повышение перекисного окисления липидов в митохондриях) и повышало уровни окисленного глутатиона в скелетных мышцах у мышей. См. de la Asuncion et al. (1998) J. Clin. Invest. 102 (1): 4-9. NAC и антиоксидантные витамины С и Е, как было показано, предотвращают указанную токсичность, индуцированную AZT. См. Gogu et al. (1991) Exp. Hematol. 19, 649-52; и Gogu and Agrawal (1996) Life Chem. Rep. 4, 1-35. Помимо этого, лечение AZT интенсифицирует истощение запасов глутатиона у ВИЧ-TAT трансгенных мышей (см. Prakash O. et al. Arch. Biochem. Biophys. (1997) 343: 173-80), когда экспрессия белка TAT, как было показано, истощает запасы глутатиона посредством снижения биосинтеза глутатиона (см. Choi J. et al. (2000) J. Biol. Chem. 275 (5): 3693-98) и активности антиоксидантных ферментов (Flores et al. (1993) Proc. Nat. Acad. Sci. 90 (16): 7632-36). Исследования на TAT-трансгенных мышцах также показывают, что токсичность AZT усиливается в данном окружении с истощением глутатиона. См. Prakash et al. (1997) Arch. Biochem. Biophys. 343, 173-80.

Ранние клинические испытания эффективности AZT при ВИЧ-заболевании установили связь между токсичностью AZT и применением ацетаминофена. См., например, Richman et al. (1987) New Eng. J. Med. 317 (4): 192-97. Несмотря на то, что механизм данной токсической реакции не до конца понятен, ацетаминофен не препятствует детоксикации AZT, поскольку разницы в скорости разрушения AZT не наблюдалось. Поскольку известно, что ацетаминофен истощает запасы глутатиона, потенциально вредный эффект

совместного введения ацетаминофена и AZT, как представляется, опосредуется истощением запасов глутатиона. Так, в условиях, когда запасы глутатиона уже истощены, как на поздних стадиях заболевания ВИЧ, детоксикация ацетаминофена (которая, как можно ожидать, еще более истратит запасы глутатиона в печени и в других местах)

5 должна будет увеличить потенциал токсичности AZT.

Длительное применение антибиотиков также часто приводит к реакциям лекарственной токсичности. Токсические реакции вводимого антибиотика зависят от механизма его действия и пути (путей), посредством которого он распадается в ходе метаболизма.

Ученые долгое время пытались идентифицировать агенты, которые были бы в целом эффективными для борьбы с реакциями лекарственной токсичности. Интенсивно изучались защитные агенты для борьбы с передозировкой лекарственных средств. Известным способом лечения передозировки ацетаминофена является введение сульфгидрильных соединений. L-метионин, L-цистеин и либо очищенный L-энантиомер или рацемическая смесь N-ацетилцистеина, как известно, обладают защитным действием у животных.

15 Метионин и другое сульфгидрильное соединение, цистеамин, как сообщается, обеспечивают некоторую защиту. Также циметидин, диметилсульфоксид и этанол, как было показано, ингибируют биоактивацию ацетаминофена. Также было показано, что N-ацетилцистеин является эффективным у людей при пероральном введении. Раннее введение соединений, поставляющих сульфгидрильные группы (от 0 до 10 часов после приема ацетаминофена внутрь), могут предотвратить или свести к минимуму повреждение печени или почек в случаях передозировки ацетаминофена. Многие врачи в настоящее время используют NAC для лечения печеночной недостаточности любой этиологии, как известной, так и неизвестной, и он является признанным антидотом при отравлении циклофосфамидом. NAC также используют для профилактики токсичности, связанной с контрастным материалом для лучевой терапии у пациентов, проходящих указанное лечение. Механизмы, посредством которых NAC предотвращает или реверсирует токсичность, как в основном представляют, включают пополнение запасов глутатиона. Однако не исключаются дополнительные механизмы, посредством которых NAC непосредственно действует через саму молекулу цистеина.

30 Заявители недавно показали, что лечение с использованием NAC уменьшает гематологическую токсичность AZT у субъектов, принимающих AZT. Как представляется, NAC обеспечивает цистеин, необходимый для восполнения избыточной потери серы, которая наблюдается при заболевании ВИЧ, и, особенно, для пополнения внутриклеточных запасов глутатиона. Это, в свою очередь, способствует восстановлению уменьшенной энергии, необходимой для синтеза дезоксинуклеотидов, и возвращению размеров пула дезоксинуклеотидов и, следовательно, скорости деления клеток в пределы нормальных значений. Это уменьшает опосредованное AZT ингибирование красного роста, способствует улучшению метаболизма в целом и стабильности эритроцитов и их предшественников (например, путем обеспечения оптимального функционирования глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и других путей снабжения энергией). Кроме того, это улучшает способность клеток противостоять выработке оксидантов, индуцированной введением лекарственных средств (таких как AZT), и внутренней выработке молекул (таких как TNF и ВИЧ-ТАТ), которые запускают внутриклеточную выработку оксидантов.

45 Улучшенные композиции и способы для профилактики реакций лекарственной токсичности во время долгосрочного лечения представляют особый интерес с точки зрения смертности и стоимости лечения, связанных с указанными реакциями. Настоящее изобретение относится к данной проблеме.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩЕСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны фармацевтические композиции и способы лечения для последовательного или совместного введения NAC с любым терапевтическим агентом с целью снижения лекарственной токсичности, включая такие лекарственные средства, чьи побочные эффекты ухудшаются при снижении внутриклеточных уровней цистеина/глутатиона у субъекта или при повышении окислительного стресса, или чьи побочные эффекты каким-

либо иным образом облегчаются при введении NAC. Последовательное или совместное введение NAC делает терапевтический агент более безопасным в принятых в настоящее время стандартных терапевтических дозах и позволяет повышать дозы терапевтического агента, которые вводят для получения его благоприятного действия, без токсических побочных эффектов.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, созданы композиции, пригодные для лечения или профилактики токсических эффектов терапевтических агентов у млекопитающих, включающие снижающее токсичность количество N-ацетилцистеина или его фармацевтически приемлемой соли или производного в отдельности или в комбинации с терапевтическим количеством или большим количеством терапевтического агента, в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают по меньшей мере около 1 мг N-ацетилцистеина или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент, который вызывает окислительный стресс. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент, который вызывает связанное с лечением снижение уровней цистеина/глутатиона у субъекта. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой анальгетическое, жаропонижающее или другое терапевтическое соединение. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой анальгетическое, жаропонижающее или другое терапевтическое соединение, которое вызывает окислительный стресс. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем терапевтический агент представляет собой анальгетическое, жаропонижающее или другое терапевтическое соединение, которое вызывает связанное с лечением снижение уровней цистеина/глутатиона у субъекта. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем соединение представляет собой производное парааминофенола, которое включает фенацетин и его активный метаболит ацетаминофен. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем каждая дозированная

единица содержит стандартную дозу ацетаминофена и по меньшей мере около 1 мг NAC. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество терапевтического агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или

5 производного, причем терапевтический агент представляет собой антиретровирусный агент. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанные композиции включают терапевтическое количество AZT в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC с целью уменьшения главных аспектов токсичности AZT у людей, инфицированных ВИЧ, например, макроцитарной анемией.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ лечения или профилактики токсических эффектов терапевтических агентов у млекопитающих включает введение снижающего токсичность количества NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного в отдельности или в комбинации с нормальной дозой или

15 превышающей нормальную дозой терапевтического агента, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение по меньшей мере около 1 мг NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного пациенту, получающему парентеральное питание. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества по меньшей мере одного

20 антибиотика или противовирусного агента в комбинации с NAC или его фармацевтически приемлемой солью или производным. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества по меньшей мере одного антибиотика или противовирусного агента в комбинации с NAC или его фармацевтически приемлемой солью или производным, причем антибиотик или

25 противовирусный агент вызывает окислительный стресс. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества по меньшей мере одного антибиотика или противовирусного агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного, причем антибиотик или противовирусный агент вызывает связанное с

30 лечением снижение уровней цистеина/глутатиона у субъекта. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества антиретровирусного агента в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества антиретровирусного агента в комбинации

35 с уменьшающим токсичность количеством NAC, причем антиретровирусный агент представляет собой AZT. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества AZT последовательно или в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC перинатально. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение

40 терапевтического количества AZT последовательно или в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC неонатально. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества AZT при подозрении на воздействие или при известном воздействии вируса ВИЧ последовательно или в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC. В другом варианте

45 осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического количества по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC или его фармацевтически приемлемой соли или производного. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического

50 количества по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC, причем соединение вызывает окислительный стресс. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение терапевтического

количества по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC, причем соединение вызывает связанное с лечением снижение уровней цистеина/глутатиона у субъекта. В другом варианте осуществления настоящего

- 5 изобретения способ включает введение терапевтического количества по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения в комбинации с уменьшающим токсичность количеством NAC, причем соединение представляет собой производное парааминофенола, которое включает фенацетин и его активный метаболит ацетаминофен. В другом варианте осуществления настоящего
- 10 изобретения способ включает введение терапевтического количества ацетаминофена в стандартной дозе последовательно или в комбинации с дозой N-ацетилцистеина по меньшей мере около 1 мг для лечения лихорадки или боли у пациента, который нормально реагирует на ацетаминофен. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение более стандартной дозы ацетаминофена последовательно или
- 15 в комбинации с дозой N-ацетилцистеина по меньшей мере около 4 мг/кг для лечения лихорадки, не реагирующей на стандартную дозу ацетаминофена. В другом варианте осуществления настоящего изобретения способ включает введение стандартной дозы ацетаминофена последовательно или в комбинации с дозой N-ацетилцистеина по меньшей мере около 1 мг для лечения пациентов, которым требуется ацетаминофен во время
- 20 воздействия на них радиоактивных контрастных агентов.

Комбинированные композиции и способы обеспечивают защиту от токсических лекарственных реакций, особенно когда превышение дозы может быть неумышленным, недиагностированным или даже терапевтически желательным, если можно устранить токсические побочные эффекты.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Описанное в настоящем документе изобретение относится к последовательному или совместному введению любого терапевтически активного агента с NAC для облегчения токсических эффектов указанного лечения у млекопитающих, включая те случаи, когда токсические эффекты указанного лечения у млекопитающих могут быть вызваны
- 30 окислительным стрессом или связанным с лечением снижением уровней цистеина/глутатиона у субъектов, или могут быть каким-либо другим образом облегчены введением NAC.

- Фармацевтические композиции и способы лечения, описанные выше, включают создание фармацевтических композиций в пероральной, парентеральной или форме
- 35 суппозитория для перорального, парентерального или ректального введения. Предпочтительно, чтобы NAC практически не содержал сульфоны или другие химические соединения, которые препятствуют метаболизму совместно введенного лекарственного средства, например ацетаминофена, в его биологически активной форме. Предпочтительно также, чтобы NAC практически не содержал свою окисленную форму, ди-
- 40 н-ацетилцистеин. Предпочтительно, чтобы терапевтический агент, последовательно или совместно введенный, имел любую форму, в которой он обычно доступен, а композицию следует изготавливать таким образом, чтобы практически предотвращать окисление NAC во время изготовления или хранения.

- В одном аспекте настоящего изобретения комбинированную композицию вводят
- 45 индивидуумам, имеющим повышенную чувствительность к токсичности ацетаминофена. Что касается токсичности ацетаминофена для взрослых людей, гепатотоксичность может наблюдаться после приема внутрь одной дозы ацетаминофена, превышающей приблизительно 7,5-10 г. Однако у алкоголиков и лиц, принимающих изониазид, уровни P-450 2E1 повышены, и у них может наблюдаться повышенная
- 50 чувствительность к токсичности ацетаминофена. Риск гепатотоксичности при однократной или последовательных дозах ацетаминофена также может быть повышен у пациентов, регулярно принимающих другие агенты, индуцирующие печеночные ферменты, особенно барбитураты или другие противосудорожные агенты. Кроме того, у лиц, принимающих

антибиотики таких классов, которые понижают GSH, включая сульфаниламиды, хлорамфеникол, макролиды и фторхинолоны, может быть повышен риск гепатотоксичности ацетаминофена. Также, хотя наибольшая часть ацетаминофена у взрослых людей метаболизируется посредством глюкуронизации, некоторая его часть превращается в реакционное промежуточное соединение, которое детоксицируется посредством GSH-зависимой реакции. См. Thomas S.H. (1993) Pharmacol. Ther. 60: 91-120. Дети предпубертатного возраста, особенно младше школьного возраста, не имеют нормального пути глюкуронизации и в большей степени по сравнению со взрослыми зависят от GSH для детоксикации ацетаминофена, что повышает их чувствительность к токсичности, индуцированной ацетаминофеном. Кроме того, пациенты, получающие парентеральное питание, которые могут не получать адекватного пищевого источника цистеина или чье состояние может приводить к окислительному стрессу, будут иметь повышенную чувствительность к токсичности ацетаминофена. Повышенная чувствительность может также быть обусловлена предрасположенностью к дефициту GSH из-за ВИЧ и других инфекций, болезней обмена веществ, например диабета, хронических заболеваний, сепсиса, печеночной недостаточности и другого физиологического окислительного стресса.

Что касается ацетаминофена, композиции по настоящему изобретению нашли применение в качестве жаропонижающих и анальгетических агентов и пригодны при медицинских показаниях, поддающихся лечению одним ацетаминофеном. Улучшение безопасности продукта обеспечивается включением в композицию NAC, который практически предотвращает возможность случайной или неумышленной передозировки. Комбинированное использование ацетаминофена и NAC усиливает желательные эффекты ацетаминофена, в то же время предотвращая его побочные эффекты, например введение ацетаминофена с NAC может позволить повысить дозы ацетаминофена, что иначе создавало бы неприемлемый риск токсичности. Совместная с NAC композиция может увеличивать безопасность введения ацетаминофена при тяжелых заболеваниях и, следовательно, уменьшать заболеваемость и смертность среди пациентов, обусловленные повреждением печени и почек, индуцированным ацетаминофеном. Введение NAC может оказывать дополнительное благоприятное действие, поскольку он имеет тенденцию уменьшать отрицательные эффекты фактора некроза опухолей альфа (TNF- α) и цитокинов сходного с ним действия.

NAC пополняет запасы глутатиона после передозировки ацетаминофена, что иначе привело бы к фатальному истощению запасов глутатиона в печени. Данное нетоксичное лекарственное средство легко проникает в клетки и пополняет внутриклеточные запасы цистеина, требующегося для выработки глутатиона, что приводит к повышению уровней глутатиона. Важно отметить, что NAC не мешает периферическому действию ацетаминофена в качестве анальгетика или антипиретика, и, таким образом, его присутствие в комбинированных композициях по настоящему изобретению не снижает эффективность данного терапевтического агента. Можно отметить, что эффективность NAC зависит от присутствия восстановленной формы, которая может, например, высвобождать восстановленную форму глутатиона из гомо- и гетеродисульфидных производных в тиол-дисульфидных реакциях обмена. Стандартная доза ацетаминофена в представленной композиции может превышать обычную дозу в отсутствие NAC. Обычная стандартная доза может представлять собой раствор, подходящий для перорального или внутривенного введения; шипучую таблетку, удобную для растворения в воде, фруктовом соке или газированном напитке и вводимую перорально; таблетку, которую принимают от двух до шести раз в день, или одну капсулу с высвобождением в зависимости от времени, или таблетку, которую принимают один или два раза в день и содержащую пропорционально большее количество активного ингредиента и т.п. Эффект высвобождения в зависимости от времени можно получить с использованием материалов для капсул, которые растворяются при различных значениях pH, капсул, которые высвобождают свое содержимое медленно, посредством осмотического давления, или

любыми другими известными средствами контролируемого высвобождения. Можно изготавливать дозированные лекарственные формы, в которых каждая стандартная доза, например чайная ложка, столовая ложка, гелевая капсула, таблетка или суппозиторий, содержит predetermined количество композиций по настоящему изобретению.

- 5 Подобно этому, дозированные лекарственные формы для инъекций или внутривенного введения могут включать соединение по настоящему изобретению в такой композиции, как раствор в стерильной воде, физиологическом растворе или другом фармацевтически приемлемом носителе. Описания дозированных лекарственных форм по настоящему изобретению зависят от эффекта, которого хотят добиться, и предполагаемого
- 10 реципиента, для которого они предназначены.

Предпочтительно, чтобы фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержали приблизительно от 80 мг до 2000 мг ацетаминофена на дозированную единицу, особенно, приблизительно от 650 мг до 2000 мг на дозированную единицу. Количество NAC на дозированную единицу составляет предпочтительно от 1 мг до 25000 мг,

- 15 предпочтительно по меньшей мере от 3 мг до 2000 мг на дозированную единицу, для перорального введения и 20-20000 мг для парентерального введения.

Количество ацетаминофена, присутствующего в твердых лекарственных формах для перорального введения, обычно будет составлять по меньшей мере около 80 мг (для педиатрических доз), 325 мг, 500 мг и 650 мг и может достигать приблизительно 2000

20 мг, более обычно не более приблизительно 1500 мг, вместе с эффективными количествами NAC. Суппозитории составляют с помощью хорошо известных специалистам методик, и они обычно включают по меньшей мере около 120 мг, 125 мг, 325 мг, 500 мг и 650 мг ацетаминофена на дозированную единицу и могут достигать приблизительно 2000 мг, более обычно не более приблизительно 1500 мг, вместе с эффективными количествами

25 NAC. Жидкие лекарственные формы для перорального введения обычно включают по меньшей мере около 100 мг/мл, 120 мг/2,5 мл, 120 мг/S мл, 160 мг/S мл, 165 мг/S мл, 325 мг/S мл ацетаминофена и могут включать приблизительно до 2000 мг, более обычно не более приблизительно 1500 мг, вместе с эффективными количествами NAC.

Стандартная доза NAC в комбинации с любой из перечисленных выше доз

- 30 ацетаминофена или в отдельности для лечения острого повреждения печени в отсутствие токсических уровней ацетаминофена обычно будет включать по меньшей мере приблизительно от 1,5 мг/кг до максимального количества 70 мг/кг (для педиатрических доз), обычно по меньшей мере около 500 мг (дозы для взрослых) и обычно не более приблизительно 2000 мг, на усмотрение лечащего врача. Для пациентов, проходящих
- 35 лечение, о которых известно, что у них истощены запасы цистеина/глутатиона или что у них имеется окислительный стресс, могут быть благоприятными более высокие количества NAC.

NAC, продаваемый без рецепта врача, может изготавливаться и паковаться в различных формах. Поскольку способы изготовления и упаковки обычно не защищают от окисления,

40 NAC может быть в значительной степени загрязнен биологически активными продуктами окисления. Это может быть особенно важно с учетом имеющихся данных о том, что окисленная форма NAC имеет эффекты, противодействующие эффектам NAC, и является биологически активной в дозах, которые приблизительно в 10-100 раз меньше доз NAC (см. Sarnstrand et al. (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1174-84).

45 Распределение окисленных состояний NAC, таких как тиол и дисульфид, зависит от потенциала окисления/восстановления. Полуэлементный потенциал, полученный для пары NAC тиол/дисульфид, составляет приблизительно +63 мВ, что указывает на его высокую восстановительную активность по сравнению с натуральными соединениями (см. Noszal et al. (2000) J. Med. Chem. 43:2176-2182). В предпочтительном варианте осуществления

50 настоящего изобретения изготовление и хранение композиции осуществляют таким образом, чтобы восстановленная форма NAC была главной формой, которую вводят пациенту. Для данной цели предпочтительно поддерживать NAC-содержащие композиции в твердой форме. В случае раствора NAC-содержащие композиции предпочтительно хранят

в бутылке из коричневого стекла, запечатанной в условиях вакуума. Предпочтительно также хранение в прохладном темном месте.

Определение восстановленных и окисленных видов, присутствующих в образце, можно осуществлять различными способами, известными специалистам, например с

5 использованием капиллярного электрофореза, ВЭЖХ и т.п., как описано у Chassaing et al. (1999) J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. 735 (2): 219-27.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально или ректально в виде лекарственных форм, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и наполнители, если
10 это желательно. Термин «парентеральный», используемый в настоящем документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратемальные инъекции или инфузионные методики. Местное введение может также включать использование чрескожного введения, такого как чрескожные пластыри или устройства для ионофореза, которые изготавливают с помощью хорошо известных специалистам методик.

15 Твердые лекарственные формы для перорального введения могут включать капсулы, таблетки, пилюли, порошки, гранулы и гели. В указанных твердых лекарственных формах активные соединения можно смешивать по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Данные лекарственные формы могут также включать, как это обычно практикуют, дополнительные вещества, помимо
20 инертных разбавителей, например смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также включать буферные агенты. Таблетки и пилюли можно также изготавливать с энтеросолюбильными оболочками.

Суппозитории для ректального введения лекарственной композиции, например, для
25 лечения лихорадки у детей и т.п. можно изготавливать смешиванием лекарственного средства с подходящим, не вызывающим раздражения наполнителем, таким как масло какао и полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при обычных температурах, но превращаются в жидкость при ректальной температуре и будут, таким образом, плавиться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство.

30 Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно изготавливать известными специалистам способами с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения
35 разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные жирные масла.

40 Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать обычные наполнители, т.е. фармацевтически приемлемые органические или неорганические вещества-носители, подходящие для парентерального введения, которые не вступают в нежелательные реакции с активными соединениями. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирт,
45 растительные масла, полиэтиленгликоли, желатин, лактозу, амилозу, стеарат магния, тальк, кремниевую кислоту, вязкий парафин, парфюмерное масло; моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот из нефтяного сырья, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и т.п. Фармацевтические препараты можно стерилизовать и, если желательно, смешивать со вспомогательными агентами,
50 например смазывающими агентами, консервантами, стабилизаторами, увлажняющими агентами, эмульгаторами, солями для корректировки осмотического давления, буферами, красителями, корригентами и/или ароматическими веществами и т.п., которые не вступают в нежелательные реакции с активными соединениями. Для парентерального введения

особенно подходящие носители включают растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты. Водные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии, и включают, например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, сорбит и/или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать стабилизаторы.

Композиция, если это желательно, может также содержать незначительные количества увлажняющих или эмульгирующих агентов или pH-буферных агентов. Композиция может представлять собой жидкий раствор, суспензию, эмульсию, таблетку, пилюлю, капсулу, композицию с замедленным высвобождением или порошок. Композицию можно изготавливать в форме суппозитория с обычными связывающими агентами и носителями, такими как триглицериды. Композиции для перорального введения могут включать обычные носители, такие как фармацевтические сорта маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, целлюлозы, карбоната магния и т.п.

Терапевтически активный агент по настоящему изобретению можно включать в композиции *per se* или в форме соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, соли, образованные со свободными аминогруппами, такие как соли, полученные с хлористоводородной, фосфорной, серной, уксусной, щавелевой, винной кислотами и т.п., и соли, образованные со свободными карбоксильными группами, такие как соли, полученные с гидроксидами натрия, калия, аммония, кальция, железа, изопропиламином, триэтиламином, 2-этиламинэтанолом, гистидином, прокаином и т.п.

Количество соединений в композициях по настоящему изобретению, которое будет эффективным для лечения конкретного заболевания или состояния, будет зависеть от природы заболевания или состояния и может быть установлено с помощью обычных клинических методик. См., например, Goodman and Gilman; The Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 1995; и Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons Inc., St. Louis, Mo., 1993. Поскольку добавление NAC не влияет на терапевтическую эффективность ацетаминофена, обычно нет необходимости подбирать лекарственную форму для введения только одного ацетаминофена, и, фактически, дозу можно увеличивать, благодаря повышенной безопасности настоящих композиций. Точная доза, которую следует вводить в композиции, будет также зависеть от пути введения и тяжести заболевания или расстройства, и решение о ее размерах следует принимать в соответствии с суждением практикующего врача и обстоятельств для каждого пациента.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической упаковке или набору, включающим один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтической композиции по настоящему изобретению. К указанному контейнеру (контейнерам) может прилагаться инструкция в форме, предписанной государственным учреждением, контролирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов; указанная инструкция отражает разрешение данного учреждения производить, применять или продавать для введения людям.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения композиции NAC применяют для лечения острой печеночной недостаточности неизвестной этиологии, например, для лечения токсических проявлений ацетаминофена или других лекарственных средств, когда сывороточные уровни токсичного лекарственного средства показывают нетоксичные уровни и когда может иметься повышенный риск токсичности из-за окислительного стресса или других аспектов состояния пациента. В композициях NAC для лечения данных пациентов будут использоваться составы, описанные выше.

Многие указанные пациенты, имеющие тяжелую печеночную недостаточность, также имеют сывороточные уровни ацетаминофена в разрешенных нетоксичных пределах благодаря различным факторам. Указанные факторы могут включать промежуток времени до проявления токсических эффектов, например, в случае преднамеренной передозировки.

Описана также неумышленная токсичность ацетаминофена при общепринятых схемах лечения, когда она связана с определенными вирусными инфекциями, воздействием

токсичных веществ и применением лекарственных средств, таких как сульфаниламиды, хлорамфеникол и эритромицин. Многие из таких пациентов имеют нетоксические уровни ацетаминофена, но токсичность все же имеет место из-за окислительного стресса и других связанных с лекарственными средствами воздействий на гепатоциты.

5 Другую группу пациентов составляют пациенты с окислительным стрессом или, так или иначе, имеющие тяжелое заболевание, которое делает их более чувствительными к токсичности ацетаминофена по сравнению со здоровыми людьми. Указанные пациенты могут включать, например, пациентов с септическим шоком, шоком распределения, геморрагическим шоком, острым респираторным дистресс-синдромом, органной
10 недостаточностью и закрытой травмой сердца. Пациентов данной группы обычно лечат ацетаминофеном в качестве жаропонижающего средства и слабого анальгетика, что может непреднамеренно привести к тяжелому повреждению печени или почек.

Когда определены пределы величин, понятно, что каждая попадающая в них величина до десятой доли единицы нижней границы, если в контексте ясно не указано иное, между
15 верхней и нижней границей указанных пределов и любая другая заявленная или попадающая в указанные пределы величина входит в объем настоящего изобретения. Верхняя и нижняя границы данных более узких пределов, которые можно независимо включать в более узкие пределы, также входят в объем настоящего изобретения, подчиняясь любому конкретно исключенному ограничению в указанных пределах. Когда
20 указанные пределы включают один или оба ограничения, пределы, исключающие один из или оба данных включенных ограничений, также включаются в настоящее изобретение.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное специалистам, для которых предназначается настоящее изобретение. Несмотря на то, что в практике или испытании
25 настоящего изобретения могут также использоваться любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, далее будут описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ в качестве ссылок, чтобы раскрыть и описать способы и/или материалы, в связи с которыми данные публикации цитируются.

30 Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют одно и то же значение.

Публикации, обсуждаемые в настоящем документе, приводятся для их раскрытия, до даты регистрации настоящего изобретения. Ничто в настоящем документе не должно истолковываться как допущение, что настоящее изобретение не дает право на
35 предвосхищение данной публикации посредством прототипа. Кроме того, приведенные даты публикации могут отличаться от действительных дат публикации, что может нуждаться в независимом подтверждении.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приводятся, чтобы предоставить специалисту полное объяснение
40 и описание того, как осуществлять на практике и применять настоящее изобретение, и не предназначены для ограничения объема того, что заявители считают своим изобретением, и не предназначены для того, чтобы представить приведенные ниже эксперименты как все или единственные выполненные эксперименты. Заявители представляют AZT и ацетаминофен в качестве примеров модели токсичности, которую предлагают заявители.
45 Были предприняты попытки гарантировать точность в том, что касается чисел (т.е. количеств, температуры и т.п.), однако следует считаться с некоторыми ошибками и отклонениями в экспериментах. Если не указано иное, части представляют собой массовые части, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура дана в градусах Цельсия, а давление представляет собой атмосферное или
50 близкое к атмосферному.

Пример 1

Ребенка или взрослого человека, имеющих лихорадку, можно лечить композицией, включающей 15 мг/кг ацетаминофена и 1 мг/кг очищенного L-энантиомера или

рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC. Дозу NAC можно варьировать от 0,03 до количества, в четыре раза превышающего количество принимаемого ацетаминофена.

Пример 2

Ребенка или взрослого человека, имеющих лихорадку, которая не реагирует на стандартный уровень доз ацетаминофена, можно лечить композицией, включающей 15-50 мг/кг ацетаминофена и 3-130 мг/кг очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC.

Пример 3

Здорового ребенка или взрослого человека, имеющих небольшую лихорадку, можно лечить в течение нескольких дней нормальными уровнями доз ацетаминофена, композицией, включающей 80 мг на таблетку ацетаминофена и 3 мг на таблетку очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC; количество таблеток варьирует в зависимости от обстоятельств и массы тела пациента.

Пример 4

Ребенка или взрослого человека, получающих парентеральное питание, можно лечить с целью дополнения к составу питания композицией, включающей 3 мг или более очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC, вариабельности количества источника цистеина в общем составе питательной композиции и вариабельности одновременно применяющихся лекарственных средств.

Пример 5

Ребенка или взрослого человека, имеющих печеночную недостаточность или повреждение печени, или имеющих повышенное содержание печеночных ферментов в крови и лихорадку, которых уже лечили без успеха, можно лечить композицией от простуды, боли, жара или другой композицией, включающей от 4 до 10 мг/кг ацетаминофена и до 130 мг/кг очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC.

Пример 6

Пациента, имеющего ВИЧ-инфекцию, можно лечить композицией, включающей терапевтически эффективное количество AZT в качестве части схемы противовирусной политерапии и снижающее токсичность количество очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно два, три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC. Предпочтительно помещать NAC в высоких дозах в композиции в форме шипучей таблетки или в гранулированной форме в содержащем одну дозу пакетике, который следует растворять в воде, чтобы предотвратить неблагоприятные воздействия на желудок. Указанная доза NAC является достаточной для уменьшения ключевых аспектов токсичности AZT у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Пример 7

AZT и NAC можно вводить в перинатальном и неонатальном периодах, чтобы предотвратить вертикальную передачу вируса ВИЧ ребенку. До родов мать лечат

терапевтически эффективным количеством AZT и снижающим токсичность количеством очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно два, три или четыре раза в день до

- наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC. Дозирование продолжается ребенку после рождения, чтобы предотвратить окислительный стресс и другую токсичность AZT. Предпочтительно помещать NAC в высоких дозах в композиции в форме шипучей таблетки или в гранулированной форме в содержащем одну дозу пакетике, который следует растворять в воде, чтобы предотвратить неблагоприятные воздействия на желудок. Указанная доза NAC является достаточной для уменьшения ключевых аспектов токсичности AZT у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Пример 8

- Пациента, которому впервые был поставлен диагноз или у которого подозревают ВИЧ-инфекцию, можно лечить композицией, включающей терапевтически эффективное количество AZT или другого подобного антиретровирусного лекарственного средства, которое обычно применяют, и снижающее токсичность количество очищенного L-энантиомера или рацемической смеси из равных частей D- и L-изомеров NAC, которую вводят последовательно или совместно два, три или четыре раза в день до наиболее высокой переносимой дозы с учетом индивидуальной вариабельности способности переносить NAC. Предпочтительно помещать NAC в высоких дозах в композиции в форме шипучей таблетки или в гранулированной форме в содержащем одну дозу пакетике, который следует растворять в воде, чтобы предотвратить неблагоприятные воздействия на желудок. Указанная доза NAC является достаточной для уменьшения ключевых аспектов токсичности AZT у ВИЧ-инфицированных пациентов.

- В то время как настоящее изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты его осуществления, специалистам следует понимать, что возможны различные изменения и эквивалентные замены, без отступления от идеи и объема настоящего изобретения. Кроме того, можно производить множество модификаций, чтобы адаптировать конкретную ситуацию, материал, композицию, процесс, стадию или стадии процесса к цели, идее и объему настоящего изобретения. Все подобные модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, пригодная для лечения или предотвращения токсических эффектов терапевтических агентов у млекопитающих, состоящая, по существу, из

- (a) снижающего токсичность количества N-ацетилцистеина, фармацевтически приемлемой соли N-ацетилцистеина или фармацевтически приемлемого производного N-ацетилцистеина в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, причем стандартная доза N-ацетилцистеина включает, по меньшей мере, 1,5 мг N-ацетилцистеина на 1 кг веса тела и не более 2000 мг N-ацетилцистеина, и

(b) терапевтического или большего количества терапевтического агента, который вызывает окислительный стресс.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой каждая дозированная единица содержит по меньшей мере приблизительно 1 мг N-ацетилцистеина или его фармацевтически приемлемой соли, или производного.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент, который вызывает окислительный стресс.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере один антибиотик или противовирусный агент, который вызывает у

субъекта связанные с лечением уменьшения уровней цистеина/глутатиона.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере одно анальгетическое, жаропонижающее или другое терапевтическое соединение.

5 7. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере одно анальгетическое, жаропонижающее или другое терапевтическое соединение, которое вызывает окислительный стресс.

8. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой терапевтический агент представляет собой по меньшей мере одно анальгетическое, жаропонижающее или другое
10 терапевтическое соединение, которое вызывает у субъекта связанные с лечением уменьшения уровней цистеина/глутатиона.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой соединение представляет собой ацетаминофен.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, в которой каждая дозированная единица
15 содержит стандартную дозу ацетаминофена и по меньшей мере приблизительно 1 мг N-ацетилцистеина.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, в которой терапевтический агент представляет собой антиретровирусный агент.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, в которой антиретровирусный агент
20 представляет собой AZT.

13. Способ лечения или предотвращения токсических эффектов терапевтических агентов у млекопитающих, который включает, по существу, стадию введения композиции, состоящей по существу из:

(а) снижающего токсичность количества N-ацетилцистеина, или фармацевтически
25 приемлемой соли N-ацетилцистеина, или фармацевтически приемлемого производного N-ацетилцистеина в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, причем стандартная доза N-ацетилцистеина включает по меньшей мере 1,5 мг N-ацетилцистеина на 1 кг веса тела и не более 2000 мг N-ацетилцистеина, и

(b) терапевтического или большего количества терапевтического агента, который
30 вызывает окислительный стресс.

14. Способ по п.13, в котором по меньшей мере приблизительно 1 мг N-ацетилцистеина или его фармацевтически приемлемой соли или производного вводят пациенту, получающему питание парентерально.

15. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного
35 антибиотика или противовирусного агента вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным.

16. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного антибиотика или противовирусного агента вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным; причем указанный агент
40 вызывает окислительный стресс.

17. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного антибиотика или противовирусного агента вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным, причем указанный агент вызывает у субъекта связанные с лечением уменьшения уровней цистеина/глутатиона.

18. Способ по п.13, в котором терапевтический агент представляет собой
45 антиретровирусный агент.

19. Способ по п.18, в котором антиретровирусный агент представляет собой AZT.

20. Способ по п.19, в котором AZT вводят последовательно или в комбинации со
снижающим токсичность количеством N-ацетилцистеина в перинатальном периоде.

21. Способ по п.19, в котором AZT вводят последовательно или в комбинации со
50 снижающим токсичность количеством N-ацетилцистеина в неонатальном периоде.

22. Способ по п.19, в котором AZT вводят при подозрении на воздействие или при известном воздействии вируса ВИЧ последовательно или в комбинации со снижающим

токсичность количеством N-ацетилцистеина.

23. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным.

24. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным, причем указанное соединение вызывает окислительный стресс.

25. Способ по п.13, в котором терапевтическое количество по меньшей мере одного анальгетического, жаропонижающего или другого терапевтического соединения вводят в комбинации с N-ацетилцистеином, или его фармацевтически приемлемой солью, или производным, причем указанное соединение вызывает у субъекта связанные с лечением уменьшения уровней цистеина/глутатиона.

26. Способ по п.23, в котором соединение представляет собой ацетаминофен.

27. Способ по п.26, в котором ацетаминофен вводят в стандартной дозе последовательно или в комбинации по меньшей мере приблизительно с 1 мг на дозу N-ацетилцистеина для лечения лихорадки или боли у пациента, который нормально реагирует на ацетаминофен.

28. Способ по п.26, в котором ацетаминофен вводят в количестве, превышающем стандартную дозу, последовательно или в комбинации по меньшей мере приблизительно с 4 мг/кг N-ацетилцистеина для лечения лихорадки, которая не поддается лечению стандартной дозой ацетаминофена.

29. Способ по п.26, в котором ацетаминофен вводят в стандартной дозе последовательно или в комбинации по меньшей мере приблизительно с 1 мг на дозу N-ацетилцистеина для лечения пациентов, которым требуется ацетаминофен во время воздействия на них радиоактивными контрастными агентами.