

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02807733.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 3 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 100464743C

[22] 申请日 2002.3.28 [21] 申请号 02807733.4

[30] 优先权

[32] 2001.3.30 [33] US [31] 60/280,600

[32] 2001.4.11 [33] US [31] 09/833,228

[86] 国际申请 PCT/US2002/009442 2002.3.28

[87] 国际公布 WO2002/078627 英 2002.10.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.30

[73] 专利权人 生物先进技术药物股份有限公司

地址 加拿大米西索加安大略

[72] 发明人 莱纳德·A·赫泽恩伯格

S·C·德索萨 J·安德鲁斯

里奥饶雷·A·赫泽恩伯格

[56] 参考文献

US5474757A 1995.12.12

. MEDICINALI L'INFORMATORE FARMA-
CEUTICO. 2000

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

治疗和预防药物中毒的 N-乙酰半胱氨酸组合物

[57] 摘要

本发明提供治疗或预防治疗性药物毒性作用的药物组合物, 以及采用可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸(单用或与治疗有效量的或高于通常给予的治疗有效量的治疗性药剂组合使用)以实现其治疗优越性。本发明还提供治疗或预防治疗性药物毒性作用的药物组合物, 以及采用可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸(或单用, 或与治疗有效量的或高于通常给予的治疗有效量的治疗性药剂组合使用)以发挥其治疗优越性, 该治疗性药剂的副作用因氧化应激反应增加、或患者的半胱氨酸/谷胱甘肽水平治疗相关性减少而加剧, 或者可通过给予 NAC 而缓解。

1. 用于治疗或预防哺乳动物中治疗药剂的毒性作用的一种药物组合物，其特征在于，该组合物基本上由以下组分组成：

(a) 可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物和药学上可接受的赋形剂或载体；

(b) 治疗量或大于治疗量的产生氧化应激反应的一种治疗药剂；

其中，该药物组合物不含有二烯丙基砒、二烯丙基亚砒、二烯丙基硫醚或其混合物；

其中，所述药物组合物将半胱氨酸提供给细胞。

2. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，每一剂量单位含有 1-25000 毫克 N-乙酰半胱氨酸，或其药学上可接受的盐或衍生物。

3. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述治疗药剂至少是一种抗生素或抗病毒药剂。

4. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述治疗药剂至少是一种止痛性或退热性化合物。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述化合物是对乙酰氨基酚。

6. 如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于，每一剂量单位含有 80-2000mg 的对乙酰氨基酚，以及 1-25000 毫克的 N-乙酰半胱氨酸。

7. 如权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述治疗药剂是一种抗逆转录病毒药剂。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于，所述抗逆转录病毒药剂是叠氮胸腺嘧啶脱氧核苷。

9. 可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物在制备用于治疗或预防哺乳动物中治疗药剂的毒性作用的制剂中的用途，其中，该制剂基本上由以下组分组成：

(a) 可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物和药学上可接受的赋形剂或载体；

(b) 治疗量或大于治疗量的产生氧化应激反应的一种治疗药剂；

其中，该制剂不含有二烯丙基砒、二烯丙基亚砒、二烯丙基硫醚或其混合物；

其中,所述制剂将半胱氨酸提供给细胞。

10. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述制剂每剂量单位含有 1-25000 毫克的 N-乙酰半胱氨酸,或其药学上可接受的盐或衍生物,用于给予接受胃肠道外营养疗法的患者。

11. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述治疗药剂是至少一种抗生素或抗病毒药剂,其量为治疗量。

12. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述治疗药剂是抗逆转录病毒药剂。

13. 如权利要求 12 所述的用途,其特征在于,所述抗逆转录病毒药剂是叠氮胸腺嘧啶脱氧核苷。

14. 如权利要求 13 所述的用途,其特征在于,所述哺乳动物是围产期哺乳动物。

15. 如权利要求 13 所述的用途,其特征在于,所述哺乳动物是新生儿。

16. 如权利要求 13 所述的用途,其特征在于,所述哺乳动物是怀疑或已知接触过人免疫缺陷型病毒的个体。

17. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述治疗药剂是止痛性或退热性化合物。

18. 如权利要求 17 所述的用途,其特征在于,所述化合物是对乙酰氨基酚。

19. 如权利要求 18 所述的用途,其特征在于,所述制剂每剂量单位含有 80-2000mg 的对乙酰氨基酚与 1-25000 毫克的 N-乙酰半胱氨酸,用于治疗通常对于对乙酰氨基酚具有反应的患者的发热或疼痛。

20. 如权利要求 18 所述的用途,其特征在于,所述药剂每剂量单位含有 650-2000mg 的对乙酰氨基酚与 4-25000 毫克的 N-乙酰半胱氨酸,用于治疗对于标准剂量的乙酰氨基酚没有反应的发热。

21. 如权利要求 18 所述的用途,其特征在于,所述药剂每剂量单位含有 80-2000mg 的对乙酰氨基酚与 1-25000 毫克的 N-乙酰半胱氨酸,用于治疗接触辐射对比药剂时需要用对乙酰氨基酚的患者。

治疗和预防药物中毒的 N-乙酰半胱氨酸组合物

发明范围

本发明涉及治疗或预防哺乳动物包括人类因服用治疗药剂而致药物中毒的组合物，以及治疗或预防这类中毒的方法。本发明的组合物包含能减轻中毒的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 量，单用或与治疗有效量或大于通常采用的治疗有效量的治疗药剂联用，以实现其治疗优越性，最好与药物学上可接受的载体组合应用。治疗或预防人体药物中毒的方法，包括服用可以单剂施用的，或与治疗有效量或大于通常采用的治疗有效量以发挥其治疗优势的一种治疗药剂配伍施用的一种毒性减少量的 N-乙酰半胱氨酸，最好再配以药物学上适用的一种载体组合制成。

政府的支持

本项研究至少一部分得到 N. I. H. CA42509-14 基金的支持。政府对于本发明拥有一定的权利。

发明背景

谷胱甘肽 (GSH)，一种三肽，通常见于所有的动物细胞和大多数植物和细菌中，有相当高的浓度 (1 – 10 毫摩)，其有助于保护细胞抵抗细胞代谢过程中产生的自由基以及各种反应性氧中间产物 (ROIs) 或者药物过量所引起的氧化损害作用。谷胱甘肽本身是所有真核生物体内存在的，反应性氧中间产物的主要清除剂。通常为保护细胞免受氧化剂损害所需。谷胱甘肽可还原细胞内的氧化剂 (从而达到解毒效果)，并被此反应所消耗。谷胱甘肽可被氧化形成二硫键相连的二聚体 (GSSG)，并被主动性泵出细胞外，大多不能重新转变为还原性谷胱甘肽而利用。因而，除非通过其他途径重新合成谷胱甘肽，这种化合物的利用度会随可供利用的谷胱甘肽的量而减少。谷胱甘肽的抗氧化剂作用，在较小程度上是直接由该化合物维持其他抗氧化剂还原状态的作用所介导。因此，能够补充或提高谷胱甘肽水平的药用化合物，至少部分是通过增强防卫机制 (似乎通常是用于) 来保护组织免遭反应性氧中间产物 (ROI) 介导的损伤。

谷胱甘肽缺损涉及很多疾病的病理过程，包括人类免疫缺陷型病毒 (HIV)

感染。在 HIV 感染中，已知半胱氨酸/谷胱甘肽缺损可损害 T-细胞的功能，每微升血液 CD-4 T-细胞低于 200 个的个体难以存活。

药物毒性是一个十分普遍的问题。半胱氨酸/谷胱甘肽缺损以及氧化应激（参见美国专利 4, 757, 063）都可强化药物的毒性作用，并参与药物中毒反应机制。

例如，已知对乙酰氨基酚的作用可损耗半胱氨酸/谷胱甘肽，并引起各种药物中毒症状。也已知对乙酰氨基酚如扑热息痛和 N-乙酰基-对-氨基酚，是全世界使用最广泛的一种药用止痛和退热药物。其含有 100 种以上的产品，在美国通常见到的是即释片剂和缓释制剂。配方中含有对乙酰氨基酚的各种儿童用咀嚼剂、悬浮剂、酏剂十分流行。另外还发现对乙酰氨基酚也是组合药剂，例如，丙氧酚/对乙酰氨基酚和盐酸羟考酮/对乙酰氨基酚中的一种组分。

对乙酰氨基酚还是有毒性摄食中最常见的物质。在许多情况下，对乙酰氨基酚过量是无意的，并且无法诊断，直到已发生重大损害时。反复给予可接受剂量的对乙酰氨基酚可能产生中毒症状。据 Donovan (1999, Academic Emergency Med. 6:1079-1082) 所述，检测对乙酰氨基酚摄入后的血液含量，其预测价值很差。即使在一次急性摄入的简单情况下，患者并无肝脏损伤的可感知的危险因素，而且血液中对乙酰氨基酚的含量低仍可发生中毒甚至死亡。

许多公司以不同的商标名称包装对乙酰氨基酚，导致不老练的患者和父母未阅读包装上的说明而在不经意中服用过量。另外，在感冒药和其他直销制剂中常含有列一系列普通药物名称中的对乙酰氨基酚，患者和父母难得读到。因此，病人常不知道他们所接受的对乙酰氨基酚的量。由于其尺寸较小，在多种直销药物中都含有对乙酰氨基酚，以及不愿给予由于雷耶氏综合征和肾小管损伤风险而发热的儿童阿司匹林及其他 NSAIDs 等情况，以至儿童对偶然接触（对乙酰氨基酚）特别容易产生。对乙酰氨基酚的退热效果已得到充分证明，因而在各医院内已普遍用于这一目的。不过，在肾脏或肝脏功能受损的情况下，可能不选用对乙酰氨基酚作为退热剂。

已经充分确定大大过量的对乙酰氨基酚可引起肝脏毒性，在有些情况下，在人体和实验动物中，还可引起肾脏毒性。急性过量的对乙酰氨基酚可引起剂量依赖的和潜在的致死性肝坏死，以及（在罕见的情况下）肾小管坏死和低血糖症。对乙酰氨基酚可迅速经胃和小肠吸收，通常在肝脏中经交联作用代谢为无毒性物质，然后经尿液排出。在急性过量时，或者当长期使用日最大剂量时，其正常代谢途径达到饱和状态。

过剩的对乙酰氨基酚在肝脏中通过混合功能氧化酶 P450 系统，代谢为一种有毒性的 N-乙酰基-对-苯醌-亚胺 (NAPQI)。NAPQI 的半衰期极短，迅速与谷胱甘肽（巯基的供体）相结合，而从系统中被除去。在过量的 NAPQI 形成或还原性谷胱甘肽贮存时，NAPQI 自由地与肝细胞的重要蛋白质和脂质双层相结合。这导致肝细胞死亡，继而小叶中心性肝坏死。免疫组织化学研究提示，甚至在对乙酰氨基酚亚肝毒性剂量时和全部肝内谷胱甘肽耗尽之前，NAPQI-蛋白质加成物可出现，这可能与罕见的超敏反应病例有关。此外，细胞内半胱氨酸/谷胱甘肽的减少可通过不涉及 NAPQI 的机制导致细胞死亡。

对乙酰氨基酚过量所致的直接代价，据估计为每年八千七百万美元。已经制定并检验了有效的措施方案，对接受一次大剂量对乙酰氨基酚后不久的患者进行风险分层剖析和治疗。不过，有许多患者，在数小时内服食两次或多次之后，或者在过量自行服药数天之后，经过长时间后足以将所有的对乙酰氨基酚代谢掉。在这种情况下时，在发生肝脏或肾脏损伤之前，临床医师难以估计不良后果的风险的。例如，可参见 Bond 和 Hite (1999, Acad. Emerg. Med. 6: 1115-1120) 以及 Donovan (1999, Acad. Emerg. Med. 6: 1079-1082)。然而，考虑对于对乙酰氨基酚过量用药进行及早治疗是至关重要的，当中毒严重时，必须采取强有力的支持疗法。

一个常见的实例是，核苷酸逆转录酶抑制剂 (Notes)，其中的嘧啶核苷同系物叠氮胸腺嘧啶脱氧核苷 (AZT, zidovudine)，是经常与其他抗逆转录病毒药剂联用治疗 HIV 的。长期用 AZT 治疗时，往往伴发剂量依赖性血中毒，出红血细胞计数低下，红血细胞平均容量增高，以及伴有肌纤维中毒，尤其是在晚期 HIV 患者中。有些研究表明，AZT 的毒性相互作用，是由于产生了与其反应的反应性氧中间产物 (ROIs) 和耗竭了细胞内谷胱甘肽水平所造成的。可参见：de la Asuncion 等 (1998, J. Clin. Invest. 102 (1): 4-9)；Gogu 等 (1991, Exp. Hematol. 19 (7): 649-652)；Gogu 和 Agrawal (1996, Life Sci. 59 (16): 1323-1329)；以及 Prakash 等 (1997, Arch. Biochem. Biophys. 343 (2): 173-80)。

研究结果表明，服用对乙酰氨基酚降低了谷胱甘肽水平，加剧了 AZT 的毒性。参见：Richman 1987, N. Eng. J. Med. 317: 192-97)。De Rosa 等最近显示，用 N-乙酰半胱氨酸治疗可提高谷胱甘肽的水平而减少毒性。参见：De Rosa 等，已送 JAMA 供刊登。

体外以及动物研究中所获得的证据支持这一结论。AZT 治疗引起小鼠骨骼肌

中的线粒体 DNA 的氧化性损害（包括增加了线粒体的脂质过氧化）和提高了氧化性谷胱甘肽的水平。参见：de la Asuncion（1998, J, Clin. Invest. 102 (1) 4-9）。已经证明，N-乙酰半胱氨酸(NAC)与抗氧化物质维生素 C 和 E，都能够预防这种由 AZT 诱发的中毒作用。参见：Gugo 等（1991, Exp. Hematol. 19 :649-52）；以及 Gugo 和 Agrawal（1996, Life Chem. Rep. 4: 1-35）。另外，在 HIV-TAT 转基因小鼠中，AZT 治疗可加剧谷胱甘肽的耗竭（参见：Parakash O 等, Arch. Biochem. Biophys. (1997) 343:173-80），已显示其中 TAT 蛋白质的表达，谷胱甘肽耗竭是通过减少谷胱甘肽的生物合成（参见：Choi J 等, (2000) J. Biol. Chem. 275(5) : 3693-98）和抗氧化物酶的活化（Flores 等（1993）Proc. Nat. Acad. Sci. 90 (16): 7632-36）而造成的。利用 TAT-转基因小鼠进行的研究还显示，在这种谷胱甘肽耗竭的环境中 AZT 的毒性加强。参见：Parakash 等（1997）Arch. Biochem. Biophys. 343: 173-80。

AZT 在 HIV 疾病中的功效的早期临床试验发现，AZT 毒性和使用对乙酰氨基酚之间具有相关性。参见：例如，Richman 等（1987）New Eng. J. Med. 317(4):173-197。虽然此毒性反应的机制还未曾完全明了，但是，已经观察到，由于 AZT 破坏的速率没有差别，对乙酰氨基酚并不操作 AZT 的脱毒。因为已知对乙酰氨基酚能耗竭谷胱甘肽，对乙酰氨基酚与 AZT 共同给药的潜在危害作用看来是通过谷胱甘肽耗竭而介导的。因此，当谷胱甘肽已经耗竭的情况下，例如在 HIV 病的晚期，对乙酰氨基酚的解毒（可预期这将进一步消耗肝脏和其他部位的谷胱甘肽贮存量）会提高潜在的 AZT 毒性。

长期使用抗生素也往往产生药物毒性反应。某种抗生素的毒性反应，是其代谢降解过程的作用机制以及途径的函数。

科学家们长期以来一直在寻求鉴定在对抗药物中毒反应中有效的物质。已广泛研究过治疗过量用药的保护性药物。治疗对乙酰氨基酚用药过量的一种已知方法是，给予巯基化合物。已知 L-蛋氨酸、L-半胱氨酸以及 N-乙酰半胱氨酸的提纯的 L-对映结构体或外销旋混合物，在动物中具有保护性作用。已报道，蛋氨酸与另一种巯基化合物巯基乙胺也具有一定的保护性作用。另外，已证明甲晴咪胍、二甲亚砷和乙醇能抑制对乙酰氨基酚的生物活性。已表明，对于人体，口服 N-乙酰半胱氨酸有效。在对乙酰氨基酚过量情况下，早期（在对乙酰氨基酚服食后 0 至 10 小时）给予能提供巯基的化合物，可预防或最大程度减少肝脏和肾脏的伤害。如今，NAC 已许多内科医师用于治疗任何病原（无论是已知还是未知的）造成的

肝脏衰竭。并且被接受作为环磷酰胺中毒的解毒剂。在接受这类治疗的患者中 N-乙酰半胱氨酸还被用于预防放射性治疗对比物质的毒性作用。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 预防或逆转中毒的机制认为主要涉及谷胱甘肽的补偿。不过, 不排除 N-乙酰半胱氨酸可通过半胱氨酸分子本身直接发挥作用的其它机制。

最近, 我们证明用 NAC 治疗降低了服用 AZT 患者的血液中毒。看来 N-乙酰半胱氨酸提供了纠正 HIV 病中发生的硫过度损失所需的半胱氨酸, 尤其是补充了细胞内的谷胱甘肽。这进一步有助于恢复脱氧核苷酸合成所必需的能量下降。使脱氧核苷酸池的大小和因此使细胞分裂速度恢复到正常范围。这样可减少 AZT 所介导的对红血细胞系发育的抑制, 有助于改善整个代谢过程和红血细胞及其祖代细胞的稳定性 (例如, 能够最优发挥葡萄糖-6-磷酸脱氢酶和其他供能途径的功能)。此外, 可改善细胞对于导入药物 (如 AZT) 所诱生的氧化剂的产生和内源性产生的能诱发细胞内氧化剂生成的各种分子 (例如, TNF 和 HIV-TAT) 的耐受能力。

鉴于因药物毒性反应造成的相当大的生命损失, 以及其治疗费用, 对于预防长期治疗过程的药物毒性反应的改进的配方和方法令人特别感兴趣。本发明正是要着手解决这项难题。

发明概述

本发明提供了治疗药剂中毒性的药物组合物和方法、分别和共同给予 NAC 和其他治疗性药物来降低药物的毒性, 包括其副作用因个体的细胞内半胱氨酸/谷胱甘肽水平下降或氧化应激反应增强而加剧的那些药物; 或者其副作用可通过给予 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 而缓减。N-乙酰半胱氨酸的分期或共同给药, 可使得治疗性药物在当前认可的标准治疗剂量时更加安全, 而且还可提高该治疗性药物的用药剂量以发挥其有益效果, 而无毒副作用。

按照本发明的一项实施例, 所提供的用于治疗或预防哺乳动物中治疗药剂毒性作用的组合物包括: 能减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物, 单独使用, 或与治疗剂量或大于治疗剂量的一种治疗药剂联用, 与药学上可接受的赋形剂或载体组合制成。在另一项实施例中, 该组合物含有至少约 1 毫克 N-乙酰半胱氨酸, 或其药学上可接受的盐或衍生物。在另一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂至少是一种抗生素或抗病毒药物。在又一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其

药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂至少是一种可产生氧化应激的抗生素或抗病毒药剂。在另一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂至少是一种可使患者的半胱氨酸/谷胱甘肽水平产生治疗相关性减少的抗生素或抗病毒药物。在另一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂是一种止痛性、退热性化合物或其他治疗性化合物。在又一项实施例中该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂是可产生氧化应激的一种止痛性、退热性化合物或其他治疗性化合物。在又一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂是可使患者的半胱氨酸/谷胱甘肽水平产生治疗相关性减少的一种止痛性、退热性化合物或其他治疗性化合物。在又一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该化合物是对氨基酚衍生物, 包括乙酰对氨基苯乙醚及其活性代谢产物对乙酰氨基酚。在还有一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 每一剂量单位含有标准剂量的对乙酰氨基酚, 和至少约 1 毫克的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)。在还有一项实施例中, 该组合物含有与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物组合的一种治疗量的治疗药剂, 其中, 该治疗药剂是一种抗逆转录病毒药物。在另一项实施例中, 该组合物包含治疗有效量的 AZT 与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合, 以减少 AZT 对于人类 HIV 病患者毒性的主要方面, 例如, 巨细胞性贫血。

在另一项实施例中, 治疗或预防哺乳动物中治疗药剂毒性作用的一种方法包括: 给予可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或其药学上可接受的盐或衍生物, 单独使用, 或与常规剂量或超过常规剂量的一种治疗药剂组合使用, 再与药学上可接受的载体组合制成。在还有一项实施例中, 该方法包括, 给予接受胃肠道外营养疗法的患者至少约 1 毫克 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物。在又一项实施例中, 此方法包括, 给予治疗剂量的至少一种抗生素或抗病毒药物与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物的组

合。在又一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种抗生素或抗病毒药物与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物的组合。其中，该抗生素或抗病毒药剂可产生氧化应激反应。在又一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种抗生素或抗病毒药物与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物的组合，其中，该抗生素或抗病毒药物可使患者的半胱氨酸/谷胱甘肽水平产生治疗相关性下降。在再一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的抗逆转录病毒药物与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合。在还有一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的抗逆转录病毒药剂与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合，其中，该抗逆转录病毒药物是 AZT。在还有一项实施例中，此方法包括，对于围产期，给予治疗剂量的 AZT，分期或与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用。在还有一项实施例中，此方法包括，对于新生儿，给予治疗剂量的 AZT，分期或与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用。在又一项实施例中，此方法包括，给予怀疑或已知接触过 HW 病毒在治疗剂量的 AZT，分期或与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用。在又一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种止痛性、退热性化合物或其他治疗性化合物，与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸或其药学上可接受的盐或衍生物组合施用。在还有一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种止痛性、退热性或其他治疗性化合物，与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用，其中，该化合物可产生氧化应激反应。在又一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种止痛性、退热性或其他治疗性化合物，与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用，其中，该化合物可使患者的半胱氨酸/谷胱甘肽水平产生治疗相关性下降。在又一项实施例中，此方法包括，给予治疗剂量的至少一种止痛性、退热性、或其他治疗性化合物，与可减少毒性量的 N-乙酰半胱氨酸组合施用，其中，该化合物是对氨基酚衍生物，包括乙酰对氨苯乙醚及其活性代谢产物对乙酰氨基酚。在另一项实施例中，此方法包括，对于对乙酰氨基酚通常有反应的患者的发热或疼痛，以标准剂量分期给予治疗量的对乙酰氨基酚和每剂至少 1 毫克的 N-乙酰半胱氨酸，或组合施用来治疗。再在有一项实施例中，此方法包括，对于对标准剂量的对乙酰氨基酚无反应的发热病例，分期给予高于标准剂量的对乙酰氨基酚和至少约 4 毫克/千克的 N-乙酰半胱氨酸，或组合施用。在还有一项实施例中，此方法包括，对于暴露于辐照对比药物时需要使用对乙酰氨基酚的患者，分期给予标准剂量的对乙酰氨基酚和每剂至少约 1 毫克的 N-乙酰半胱氨酸，或组合施药

进行治疗。

上述组合物和方法提供了抵抗药物毒性反应的保护作用，尤其是过量服药可能是无意的，或者无法诊断，或者如果能够消除毒副作用在治疗上是需要的。

发明的详述

本发明在本文中的描述提供了分期给予或共同给予活性治疗药剂与 N-乙酰半胱氨酸，以缓解这类治疗措施在哺乳动物中的毒性作用；包括在哺乳动物中这类治疗的毒性作用可能是由于氧化应激反应，或者是由于患者的半胱氨酸谷胱甘肽水平产生治疗相关性下降所致，或通过给予 N-乙酰半胱氨酸而缓解毒性作用。

上述治疗用的药物组合物和方法，包括提供经口、胃肠道外途径的药物组合物，或者供口腔、胃肠道外途径、或直肠给药的栓剂。优选 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 基本上不含有会干扰共同给予的药物代谢转化为其生物活性型式（例如，对乙酰氨基酚）的磺基或其他化学物。还优选 N-乙酰半胱氨酸基本上不含有其氧化型式的二-N-乙酰基半胱氨酸。另外，分期给予或共同给予的治疗药剂，最好是通常可得到的任何类型，该组合物的制备方式应当是在生产或贮藏期间基本上能防止 N-乙酰基半胱氨酸发生氧化。

本发明在一个方面，将这类组合制剂给予对于对乙酰氨基酚毒性易感性增高的个体。关于对乙酰氨基酚在成年人中的毒性，当单剂摄入 7.5-10 克对乙酰氨基酚后，可能发生肝中毒。不过，酗酒或服用异烟肼者，其 P-450 2E1 水平提高，对于对乙酰氨基酚毒性的易感性可能提高。定期服用其他肝酶诱导剂（尤其是巴比妥类或其他抗惊厥类药剂）的患者，对于单剂或连续多剂的对乙酰氨基酚的肝毒性风险也可能提高。此外，服用可还原谷胱甘肽 (GSH) 的抗生素类型（包括，磺胺、氯霉素、大环内酯类和氟代醌）的患者，对于对乙酰氨基酚的肝毒性的风险可能提高。另外，虽然在成年人中大部分对乙酰氨基酚通过 glucuronidation 途径代谢的，但有一些转化为反应性中间产物，并在 GSH 依赖性反应过程中被脱毒。参见：Thomas SH (1993) Pharmacol.Ther.60: 91-120。青春前期儿童，特别是学龄前儿童，缺乏正常的 glucuronization 途径，比成年人在更大程度上依赖于 GSH 对对乙酰氨基酚的脱毒。从而提高了他们对对乙酰氨基酚诱导的毒性的易感性。还有，接受胃肠道外营养疗法的患者，可能没有充分获得食源性的半胱氨酸，或者由于氧化应激反应造成的他们的体况对于对乙酰氨基酚毒性的易感性提高。也可以是 GSH 缺乏性素质、由于 HIV 和其他感染、代谢性疾病、脓毒症、肝功能不

全和其他生理性氧化应激反应而提高了易感性。

至于对乙酰氨基酚，本发明的制剂可作为退热止痛性药剂应用，适用于单用对乙酰氨基酚可治疗的医疗适应症。包含 N-乙酰半胱氨酸改善了该制剂的安全性。N-乙酰半胱氨酸基本上防止了偶然或不经意的过量服药的可能性。对乙酰氨基酚和 N-乙酰半胱氨酸的联用，提高了对乙酰氨基酚的所需作用，同时防止了其副作用。例如，给予对乙酰氨基酚和 N-乙酰半胱氨酸，可提高对乙酰氨基酚的剂量水平，否则具有不可接受的毒性风险。对于重症患者，对乙酰氨基酚和 N-乙酰半胱氨酸的共同制剂，可提高对乙酰氨基酚给药的安全性，从而可减少患者因对乙酰氨基酚诱发的肝和肾损伤导致的发病率和死亡率。N-乙酰半胱氨酸的给药，还可提供其他的益处，因为它可减少肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 具有类似作用的细胞因子的不良作用。

N-乙酰半胱氨酸可在乙酰氨基酚过量时补充谷胱甘肽，否则将导致肝脏内谷胱甘肽的致命性耗竭。这种无毒性的药物很容易进入细胞内，补充细胞内产生谷胱甘肽所需的半胱氨酸，从而提高谷胱甘肽的水平。重要的是应注意，N-乙酰半胱氨酸不干扰乙酰氨基酚作为止痛退热剂的外周性作用，因而其在本发明的组合制剂中不降低该治疗药剂的能力。还应注意，N-乙酰半胱氨酸的效能有赖于其还原型的存在，例如，在硫醇-双硫化物的交换反应中，从均质和异质二硫化物衍生物中释放出谷胱甘肽的还原型。所述配方中的乙酰氨基酚单位剂量可能要高于不含 N-乙酰半胱氨酸时的常规剂量。例如，典型的单位剂量可能是适于口服或静脉内给药的一种溶液；适合溶解在水、果汁或碳酸盐型饮料中和口服的一种泡腾片剂；一种片剂可供每天服用 2-6 次；或一种定时释放的胶囊或片剂，可供每天服用 1 或 2 次；和含有按比例较高有效成分的剂型等。定时释放的效果，可获自能够在不同 pH 值条件下溶解的胶囊或通过渗透压缓释的胶囊，或者采用其他各种已知的控释措施。可提供单位剂型，本组合物每一剂量单位，例如：一茶匙、食匙、胶囊、片剂或栓剂含有预定量的本发明组合物。同样，对于供注射或静脉内给药的单位剂型，可在组合物中用无菌水、生理盐水、或药物学上可接受的其他载体，将本发明的化合物配制成溶液。本发明单位剂型的规格，可根据需要达到的效果和接受者情况而定。

本发明的药学组合物每剂量单位宜含有约 80-2,000 毫克对乙酰氨基酚，特别是每剂量单位约 650-2,000 毫克。每剂量单位中 N-乙酰半胱氨酸的量较好是 1-25,000 毫克，供口服较好是每剂量单位至少 3-2,000 毫克，供胃经肠道外给药为

20-20,000 毫克。

口服给药的固态单位剂量中的对乙酰氨基酚，通常应至少 80 毫克（儿科剂量）、325 毫克、500 毫克、和 650 毫克，可高达 2,000 毫克，更常与有效剂量的 N-乙酰半胱氨酸一起时不超过约 1,500 毫克。以本领域所熟知的方式配制的栓剂，通常每剂量单位中至少含有约 120 毫克、125 毫克、325 毫克、500 毫克、和 650 毫克的对乙酰氨基酚，可高达约 2,000 毫克；较常是与有效剂量的 N-乙酰半胱氨酸一起施用不超过 1,500 毫克。口服液态剂型，通常含有的对乙酰氨基酚至少约为 100 毫克/毫升、120 毫克/2.5 毫升、120 毫克/5 毫升、160 毫克/5 毫升、165 毫克/5 毫升、325 毫克/5 毫升，可高达约 2,000 毫克，较常是与有效剂量的 N-乙酰半胱氨酸一起施用不超过 1,500 毫克。

在与上述各种剂量之一的对乙酰氨基酚组合或单独施用，治疗在没有中毒量的对乙酰氨基酚时的急性肝损伤的 N-乙酰半胱氨酸的单位剂量，通常含有从至少约为 1.5 毫克/千克到最大剂量为 70 毫克/千克（供儿童用剂量），通常至少约为 500 毫克（供成人剂量）；按内科医师处方通常不超过约 2,000 毫克/千克。较高含量的 N-乙酰半胱氨酸，对于治疗已知半胱氨酸/谷胱甘肽耗竭，或者产生氧化应激反应的患者，可能是有益的。

直销供应的 N-乙酰半胱氨酸在生产和包装方面可能不相同。由于生产和包装方法通常不能防止氧化作用，N-乙酰半胱氨酸可能受到生物活性氧化产物的明显污染。可能特别重要的是表明 N-乙酰半胱氨酸氧化形式的数据与所报道的 N-乙酰半胱氨酸截然相反，其生物活性剂量大致要比 N-乙酰半胱氨酸低 10 – 100 倍（参见：Sarnstrand 等，（1999）J. Pharmacol. Exp. Ther. 288:1174-84）。

作为硫醇和二硫化物的 N-乙酰半胱氨酸的氧化状况分配，依赖于其氧化/还原势能。对于 N-乙酰半胱氨酸的硫醇/二硫化物对获得的半细胞势能，约为 + 63 毫伏。是天然化合物中具有强大的还原能力的指标（参见：Noszal 等（2000）J. Med. Chem. 43: 2176-2182）。在本发明的一项优选的实施例中，该制剂的制造和贮藏方式是，给予患者的主要类型是 N-乙酰半胱氨酸的还原型。为此目的，较好的是，对于含有 N-乙酰半胱氨酸的制剂，以用固态剂型进行保存。当为溶液时，含 N-乙酰半胱氨酸的制剂，以褐色瓶真空密封保存为宜。在冷暗环境中贮藏也是优选的。

测定样品中氧化和还原成分的存在，可采用本领域熟知的各种方法进行测定。例如，毛细管电泳法和高压液相层析法等。如：Chassaing 等（1999，）J

Chromatogr B Biomed Sci Appl 735 (2): 219-27 的论述。

本发明的组合物可经口、胃肠道外途径或直肠给药，其单位剂型中含有常规无毒性的、药物学上可接受的载体、佐剂或媒体。本文中所采用的术语“胃肠道外”包括：皮下注射、静脉内、肌肉内、胸骨内注射或输液技术。局部施用也可包括经皮给药，例如，透皮贴片法或离子渗透装置，可按本领域所熟知的技术程序进行制备。

口服的固态剂型可包括：胶囊、片剂、丸剂、粉剂、散粒剂或凝胶剂等。在这类固态剂型中，可将有效成分与至少一种惰性稀释剂如葡萄糖、乳糖或淀粉相混合。在常规操作条件下，这类剂型可含有惰性稀释剂之外的其他物质，如，硬脂酸镁之类的润滑剂。在胶囊、片剂、和丸剂这类剂型方面，还可包含缓冲剂。片剂和丸剂还可加以肠溶包衣制备。

供直肠给予的该药用组合物的各种栓剂剂（如供儿科热病使用），可将该药与适合的无刺激性赋形剂（如可可脂和聚乙二醇）相混合而制成。在常规温度下，它是固体，但是在直肠温度下为液体可在直肠内融化并释放出该药物。

可根据本领域所熟知的方法，采用适宜的分散剂或润湿剂或悬浮剂，来制备供注射用的制剂的无菌性注射用水性或油性悬浮剂。这类无菌性注射制剂，也可以是胃肠道外可接受的无毒性稀释剂或溶媒配制成的无菌性注射溶液或悬浮液。例如，用 1,3-丁二醇配制的溶液。可采用的可接受的溶剂或溶媒中，可以是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，常规用作溶剂或悬浮介质的是无菌性非挥发性油类。

本发明的组合物还可包括常规赋形剂，即，适合胃肠道外应用的、与该活性化合物不会发生不良反应的、药物学上可接受的有机和无机载体物质。适宜的药物学上可接受的载体包括（但不限于）：水、盐溶液、酒精、植物油、聚乙二醇类、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、精油；甘油一酸酯和甘油二酸酯脂肪酸，石油醚脂肪酸酯、羟甲基纤维素类、聚乙烯吡咯烷酮，等。这类药用制剂可以进行灭菌处理，需要时，也可混以各种辅助剂，如，不会与该活性化合物发生不良反应的润滑剂、保藏剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐类、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质，等。对于胃肠道外途径应用，特别适用的传媒是溶液，优选油性或水性溶液，以及悬浮液、乳化液或植入物。水性悬浮液，可含有能够增强粘度的物质，包括，例如，羧甲基纤维素、山梨醇和/或糊精。可任选的是，此悬浮液也可含有稳定剂。

在需要时,该组合物还可含有微量的湿润剂或乳化剂,或 pH 缓冲剂。该组合物可以是一种液相溶液、悬浮液、乳化液、片剂、丸剂、胶囊、缓释剂或粉剂。该组合物可用传统的粘结剂和载体(如甘油三酸酯)配制成栓剂。口服制剂可包含标准化载体,例如,药用等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁,等。

本发明的活性治疗药剂,可以采用其原形或者其盐类配制。药物学上可接受的盐包括(但不限于),例如,氢氯酸、磷酸、硫酸、乙酸、草酸、酒石酸、等衍生的具有游离氨基团的那些物质。

本发明的组合物中能够有效地治疗特定疾病或病况的化合物的量取决于该疾病或病况的性质,并且可用标准的临床技术进行测定。参见:例如,Goodman 和 Gilman;“医师案头参考资料”,Medical Economics Company, Inc., Oradell, NJ, 1995;以及“药物案例和比较”,Facts and Comparisons, Inc, St. Louis, Mo., 1993。由于加入 N-乙酰半胱氨酸并不会影响对乙酰氨基酚的治疗效果,因而,一般并不需要象单独给予对乙酰氨基酚时那样进行剂量调整。实际上,由于本制剂的安全性提高,其剂量可以增加。该制剂使用的精确剂量,也要依据给药途径和疾病状况的严重程度来确定,应根据医师的判断和每个患者的具体情况来确定。

本发明还提供了一套药用小包或小盒,其中包括一个或多个容器,内装本发明的药物组合物的一种或多种成分。与这些容器相伴的还附有一份政府机构的告示,其中指定了有关药用或生物制品的生产制造、使用或销售等事宜,该份通告反映了政府机构对人用药剂的制造、使用、或销售的批准。

在本发明的另一项实施例中,提供了用于治疗病因不明的急性肝衰竭的 N-乙酰半胱氨酸制剂,例如,当毒性药物的血清水平显示此水平并无毒性,但是由于患者病况的氧化应激反应或其他方面有可能提高其中毒的风险时,需要治疗对乙酰氨基酚或其他药物的中毒。治疗这类患者用的 N-乙酰半胱氨酸的制剂,可利用上述的制剂配方。

具有重度肝功能衰竭的许多患者,由于种种因素,其血清对乙酰氨基酚水平还在可接受的非毒性量范围内。这类因素可包括,毒性作用表现前已经延误了时间,例如,意外发生的不经意过量服药。

也报道了在正常接受用药计划而同时伴有某种病毒感染、接触毒物、和使用药物(例如,磺胺类、氯霉素和红霉素)时,关于对乙酰氨基酚意外发生的中毒。其中许多患者存在非毒性水平的对乙酰氨基酚。但是,仍然由于氧化应激反应和

其它的对肝细胞的药物相关性作用而发生中毒。

另外一组患者经历氧化应激反应，或具有严重疾病，使他们对于对乙酰氨基酚的毒性比正常人更易感。这类患者可包括，例如，脓毒症性休克、分配性休克、出血性休克、急性呼吸系窘迫综合征、器官衰竭、和封闭性颅脑损伤等患者。这组患者常规用对乙酰氨基酚作为退热剂和轻度止痛剂进行治疗，从而，在无意之间导致肝和肾的严重损伤。

当提供的数值范围在本发明中剂量范围的上限和下限之间时，应理解各涉及的值达到下限单位的十分之一。除非文中另有清楚说明。任何其它表明的或涉及的值在该声明范围中。这些较小范围的上限和下限独立的包括在较小范围中，也包括在本发明中。在声明范围中专门排除了界限。当声明范围包括一个或两个界限，这些范围排除所包括界限的二者之一。这也包括在本发明中。

除非另行说明，本文所采用的各种技术和科学术语，具有与本发明所属领域的普通技术人员理解的相同含义。尽管与本文描述的相似或相同的方法和材料，也可用于实践和试验本发明，但是，现在描述的是优选的方法和材料。本文中所提到的所有出版物都收录在本文中作为参考资料，以公开和阐明与所引述的出版物相联系的方法和/或材料。

必须指出，如本文中和附录的权利要求中所用，单数形式的“a”，“and”，“the”，都包含了复数事物在内，除非在正文中另行明确指出。本文所用的所有技术和科学术语，含义相同。

本文引述的出版物，只提出了在本发明申请归档日期之前其已经公开的部分。在此并不认为，由于这类出版物早于本发明，以至本发明没有资格领先于这类书刊。再则，所提供的出版物日期，可能与实际发表的日期不同，这还须独个证实。

实施例

列述以下实施例的意图，是为了向本领域的普通技术人员全面公开和描述如何实施和运用本项发明，并不意味限制本发明人员所涉及的发明范围，也不意味下述的实验代表了全部，或是唯一实施的实验。我们提出 AZT 和对乙酰氨基酚作为我们推荐的中毒模型的例子。我们尽力保证所用的数字的精确性（如，数量、温度等），但应考虑某些实验误差和偏差。除非另行指出，实验中的部分，是指以重量计的部分，分子量是指重量平均分子量，温度是摄氏度，压力是大气压或接

近大气压。

实施例 1

对于发热的儿童或成人，可用一种含有 15 毫克/千克对乙酰氨基酚和 1 毫克/千克 N-乙酰半胱氨酸的制剂治疗。其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药。每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。N-乙酰半胱氨酸的剂量可在对乙酰氨基酚所用剂量的 0.3 – 4 倍之间进行变动。

实施例 2

对于对标准剂量水平的对乙酰氨基酚无反应的发热儿童或成人，可用含有 15-50 毫克/千克对乙酰氨基酚和 3-130 毫克/千克 N-乙酰半胱氨酸的制剂治疗，其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药。每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。

实施例 3

对于具有低热健康正常的儿童或成人，可用正常剂量水平的对乙酰氨基酚治疗数天。该制剂，每片含有对乙酰氨基酚 80 毫克，和每片含有 N-乙酰半胱氨酸 3 毫克，其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药。每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。片剂数量依患者情况和体重而定。

实施例 4

对于接受胃肠道外途径营养疗法的儿童或成人，可在其营养剂中添加以下制剂进行治疗。该制剂含有 3 毫克或以上的 N-乙酰半胱氨酸，其中采用 N-乙酰半胱氨酸采用的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物，每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。在胃肠道外途径的营养总配方中半胱氨酸来源的量有所不

同，共同给药的药物也有所不同。

实施例 5

对于具有肝脏衰竭、或肝脏损伤、或肝酶增高，而且已经濒临病危的发热儿童或成人，可采用低温、疼痛、退热剂或其他制剂进行治疗。该制剂中含有 4-10 毫克/千克对乙酰氨基酚和 130 毫克/千克 N-乙酰半胱氨酸，其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药，每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。

实施例 6

对于 HIV 感染患者，可采用含有治疗有效量的 AZT 作为多元药剂抗病毒方案的一个部分，以及可减低毒性量的 N-乙酰半胱氨酸的制剂进行治疗。其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药。每天 3-4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。优选 N-乙酰半胱氨酸以高剂量而配制成泡腾片，或者制成颗粒型，分装单剂小包，以供溶于水中使用，防止对胃造成麻烦作用。N-乙酰半胱氨酸的这种剂量，足以降低 AZT 在人的 HIV 患者中的毒性的主要方面。

实施例 7

AZT 和 NAC 可以在围产期和新生儿期给药，以防止 HIV 病毒对儿童的垂直传播。分娩前，对母亲用治疗有效量的 AZT 和可减低毒性量的 N-乙酰半胱氨酸的制剂进行治疗。其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物。或者分期给药，或者共同给药，每天 2、3、或 4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。婴儿分娩后，继续给予药物，以防止氧化应激反应和 AZT 的其他毒性作用。优选 N-乙酰半胱氨酸以高剂量配制成泡腾片，或者制成颗粒型，分装单剂小包，以供溶于水中使用。防止对胃造成麻烦作用。N-乙酰半胱氨酸的这种剂量，足以降低 AZT 在人 HIV 患者中的毒性的主要方面。

实施例 8

对于新诊断或怀疑接触过 HIV 的患者，可采用含有治疗有效量的 AZT 或其他类似抗逆转录病毒药物作为常规用药，以及可减低毒性量的 N-乙酰半胱氨酸的制剂进行治疗。其中，采用 N-乙酰半胱氨酸的纯化 L-对映结构体，或者采用其等比例的 D-和 L-异构体组成的外消旋酸酯混合物，或者分期给药，或者共同给药。每天 2、3、或 4 次，直至最高耐受剂量，鉴于对 N-乙酰半胱氨酸的耐受能力个体有所不同。优选 N-乙酰半胱氨酸以高剂量配制成泡腾片，或者制成颗粒型，分装单剂小包，以供溶于水中使用。防止对胃造成麻烦作用。N-乙酰半胱氨酸的这种剂量，足以降低 AZT 在人 HIV 患者中的毒性的主要方面。

尽管本发明已经参考具体实施例进行了如上的描述，然而，本领域的技术人员应理解，对于本发明可以进行各种改变，也还有很多等价的材料可以替代，而不背离本发明的宗旨和范围。此外，对于本发明的目标、宗旨和范围，也可做出许多改进，以适应具体的情况、材料、材料组成、操作方法、操作工序步骤等。所有这类修改内容，都包括在本文附件的权利要求的范围内。