

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/095 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780038952.0

[43] 公开日 2009 年 11 月 25 日

[11] 公开号 CN 101588797A

[22] 申请日 2007.12.8

[21] 申请号 200780038952.0

[30] 优先权

[32] 2006.12.9 [33] US [31] 60/873,743

[32] 2007.12.7 [33] US [31] 11/952,556

[86] 国际申请 PCT/US2007/025167 2007.12.8

[87] 国际公布 WO2008/073344 英 2008.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.20

[71] 申请人 埃里克·M·索德林

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 埃里克·M·索德林

[74] 专利代理机构 上海天翔知识产权代理有限公司

代理人 刘粉宝

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

带有最小化副作用包括减轻肝毒性的对乙酰氨基酚组合物

[57] 摘要

本发明公开了固体片剂或凝胶胶囊，其包含对乙酰氨基酚和用于减轻对乙酰氨基酚肝毒性的巯基-2-氨烷基羧酸，其为谷胱甘肽生成促进剂。优选组合物可含有阿片剂、抗组胺药、止吐药和镇静剂中的至少一种。

1. 一种组合物，其用于在哺乳动物体内治疗可用对乙酰氨基酚治疗的疼痛或其他疾病，所述的组合物包括对乙酰氨基酚和有效剂量的谷胱甘肽生成促进剂，其中相对于等量的不带谷胱甘肽生成促进剂的对乙酰氨基酚的给药，对乙酰氨基酚给药的肝毒性作用降低，其中所述组合物能用于给药，以致可以每天至少约 4 克的对乙酰氨基酚向一体重至少为 100 磅的成年哺乳动物给药而不会产生不可修复的肝毒性作用。
2. 如权利要求 1 所述的组合物，其中所述谷胱甘肽生成促进剂包括 n-乙酰半胱氨酸。
3. 一种组合物，其用于治疗可用对乙酰氨基酚治疗的疼痛或其他疾病，所述的组合物包括对乙酰氨基酚和 n-乙酰半胱氨酸，其中，即使患者服用一定量的所述的组合物，其含有的对乙酰氨基酚的剂量已知会导致肝中毒，也不会导致患者肝中毒或者其肝毒性不足以需做进一步的肝中毒治疗。
4. 一种包括对乙酰氨基酚和 n-乙酰半胱氨酸的组合物，所述组合物配制得以减少与 n-乙酰半胱氨酸给药相关的呕吐。
5. 如权利要求 4 所述的组合物，其中所述组合物包括由止吐药和/或减轻与 n-乙酰半胱氨酸相关的气味的成分组成的群组中的至少其中之一。
6. 如权利要求 4 所述的组合物，其以固体组合物或胶囊的形式配制。
7. 如权利要求 4 所述的组合物，其进一步包括一抗组胺药。
8. 如权利要求 7 所述的组合物，其进一步包括一止吐药。
9. 如权利要求 4-8 中任一权利要求所述的组合物，其进一步包括一麻醉药。
10. 如权利要求 4-8 中任一权利要求所述的组合物，进一步包括选自兴奋剂、H1 拮抗剂、H2 拮抗剂、抗炎剂、质子泵抑制剂、轻泻剂、5-HT3 拮抗剂、抗焦虑药和肌肉松弛剂中的至少一化合物。
11. 一种减少与对乙酰氨基酚给药有关的肝毒性的方法，包括 n-乙酰半胱氨酸和对乙酰氨基酚的同时给药，其中所述同时给药是同时发生的或者在对乙酰氨基酚给药之前或之后足够短的时间内进行 n-乙酰半胱氨酸给药，以较之于在无 n-乙酰半胱氨酸时减少对乙酰氨基酚给药的肝毒性。
12. 如权利要求 11 所述的方法，其中对乙酰氨基酚和 n-乙酰半胱氨酸分开给药，且 n-乙酰半胱氨酸以固体片剂或胶囊的形式给药，其配制得减少与 n-乙酰半胱氨酸给药相关的呕吐。
13. 如权利要求 12 所述的方法，其中对乙酰氨基酚以液体形式给药。

-
14. 一种降低肝毒性的方法，所述的肝毒性与对乙酰氨基酚对哺乳动物给药的长期疗程相关，所述的方法包括同时地、连续地或分开地给一哺乳动物提供对乙酰氨基酚药剂，其中药剂包括每天至少约 4 克的对乙酰氨基酚，并且所述延长疗程的时间超过至少一天。
15. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述的长期疗程的时间选自超过一星期的时间、超过一个月的时间、超过一年的时间、少于一星期的时间、少于一个月但多于一星期的时间和少于一年但多于一个月的时间。
16. 如权利要求 9 所述的组合物，其进一步包括选自兴奋剂、H1 拮抗剂、H2 拮抗剂、抗炎剂、质子泵抑制剂、轻泻剂、5-HT₃-拮抗剂、抗焦虑药和肌肉松弛剂中的至少一化合物。
17. 如权利要求 2 所述的组合物，其进一步包括香料。
18. 如权利要求 4-8 所述的组合物，其进一步包括香料。
19. 如权利要求 9 所述的组合物，其进一步包括香料以及选自兴奋剂、H1 拮抗剂、H2 拮抗剂、抗炎剂、质子泵抑制剂、轻泻剂、5-HT₃ 拮抗剂、抗焦虑药和肌肉松弛剂其中的至少一化合物。

带有最小化副作用包括减轻肝毒性的对乙酰氨基酚组合物

优先权

本申请要求 2006 年 12 月 9 日提出的序号为 60/873,743 的美国临时专利申请之优先权。

发明领域

本申请涉及对乙酰氨基酚组合物以及在给予对乙酰氨基酚以治疗疼痛和需要对乙酰氨基酚给药的其他疾病（例如退热治疗）的同时把多种与对乙酰氨基酚有关的副作用包括肝脏毒性（肝毒性）减到最少的方法。在一优选实施例中，本发明涉及包含对乙酰氨基酚和促进谷胱甘肽生成的制剂的固体片剂或凝胶胶囊。谷胱甘肽生成促进剂优选为 n-乙酰半胱氨酸或其他具有促进谷胱甘肽生成的作用的巯基-2-氨基羧酸。已显示出促进谷胱甘肽生成会减轻对乙酰氨基酚所致的肝中毒。

在优选实施例中，本发明的组合物还包含止吐药和/或抗组胺药。带有止吐药和/或抗组胺药的实施例将减轻与对乙酰氨基酚和/或阿片剂相关的恶心呕吐（目前市面上已存在一些对乙酰氨基酚与阿片剂结合的制剂）。带有抗组胺药的实施例也将减轻瘙痒和已知与对乙酰氨基酚和阿片剂有关的其他基于组胺的副作用。同样已知抗组胺药所具有的镇痛作用与单独使用对乙酰氨基酚相比，能够提高整体的镇痛效果。有些抗组胺药具有引起睡眠的镇静作用，这在有些情况下对于遭受疼痛的患者可能是有帮助的。优选地，该组合物以片剂或凝胶胶囊的形式使患者可自行给药而无需在医护人员的密切监督下服药。由于谷胱甘肽促进剂所具有的气味和味道都令人厌恶，又有其他的副作用（因而到目前为止限制了其使用），所以这些实施例将含有香料和/或物理包封以减轻制剂的气味和味道，以提升患者的合作性。

发明背景

N-乙酰-对-氨基苯酚，一般也称为对乙酰氨基酚，其使用“泰诺（TYLENOL）”商标以及其他商标进行出售，是在美国及全世界销售及使用的最常见的镇痛药和退热药之一。长期使用或摄入大大超出剂量的 N-乙酰-对-氨基苯酚可能引起肝损害。本发明使用的对乙酰氨基酚包括对乙酰氨基酚的药学等效类似物。不受限于任一特定生物活性理论，据信对乙酰氨基酚

的肝毒性作用与细胞内储备的谷胱甘肽的耗尽相关。这使得有毒代谢物 N-乙酰-苯醌亚胺积聚。随着该物质在细胞内增多，其以共价键的形式与肝细胞的脂质双分子层结合，引起肝小叶中心坏死。如不进行治疗，这一机制会导致高的发病率和高的死亡率。不管其作用的机制如何，对乙酰氨基酚被认为是很多患者严重肝损害及死亡的原因。

N-乙酰半胱氨酸（以下也称为“NAC”）是目前接受用于治疗 N-乙酰-对-氨基苯酚中毒的唯一的药理学药剂。参见 Goodman 和 Gilman 所著的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition, 1985, MacMillan 和其他刊物。

N-乙酰半胱氨酸（巯基-2-氨-烷基羧酸衍生物）是谷胱甘肽在细胞内形成的限速底物。谷胱甘肽被认为是不容肝细胞透过的，也非 N-乙酰-对-氨基苯酚的有效解毒剂。很多研究已证明 N-乙酰半胱氨酸是与 N-乙酰-对-氨基苯酚相关的肝中毒的有效解毒剂。

N-乙酰-对-氨基苯酚可作为酞剂或以固体形式使用。N-乙酰-对-氨基苯酚通常也与阿片剂结合而形成药效更强的镇痛剂（例如，在市面上有售的 Vicodin[®]便含氢可酮和对乙酰氨基酚组合物）。由于阿片剂的成瘾作用，含有对乙酰氨基酚和阿片剂的药物常常被滥用。很多文件证明阿片剂的作用是仅短期使用后（例如，依剂量而定少于三天）形成快速耐受性。为维持同样的镇痛作用，患者经常逐步加大剂量，一般不顾医生对此的告诫而这样做。这可致使不慎过量摄入 N-乙酰-对-氨基苯酚，从而引起严重的肝损害甚至死亡。服用对乙酰氨基酚同时饮酒已与严重的肝损害联系起来。一些给予服用了“安全”剂量的对乙酰氨基酚的患者仍然患上严重的肝中毒。例如，《内科杂志》（2003）上的一篇文章（253；pp. 240-243）报道了一 53 岁女子的病例，她以每天 4 克的推荐剂量服用泰诺（Tylenol）后患上严重的肝中毒。还有的把对乙酰氨基酚和其他镇痛药（例如曲马多（Tramadol））一起服用。

过量服用 N-乙酰-对-氨基苯酚起初在临床上并不引人注意，很多病例中患者的早期表现完全没有临床症状。这经常延误患者发现出用药过量而及时寻求对乙酰氨基酚毒性作用的治疗。在很多情况下，患者在肝损害几天甚至更久之后才寻求治疗。

尽管可使用 N-乙酰半胱氨酸治疗 N-乙酰-对-氨基苯酚所致肝中毒，但 N-乙酰-对-氨基苯酚仍然是最常见引起过量用药致死以及在儿科患者中第二常见引起肝功能衰竭的药理学药剂。在一些实例中可归因于肝中毒患者的恶心呕吐，由于与 N-乙酰半胱氨酸（NAC）令人厌恶的气味和味道有关的恶心使恶心呕吐加剧。受到过度摄入酒精和/或对乙酰氨基酚影响的患者将发现由于 NAC 令人厌恶的物理性质而难以将其吞下，对许多患者来说，其令人厌恶的味道和气味很明显、令人作呕。此外，通过静脉注射的 NAC 给药与过敏性休克有关。

通常，推荐剂量的对乙酰氨基酚是一种非常安全及实用的药物，对大多数患者来说可安全有效地退烧止痛。并且它到处都能买到，价格也不贵。因此，尽管有大量的死亡以及需要移植和/或治疗的肝损害病例与对乙酰氨基酚的使用有关，医生现在和未来应该还会继续开出含有对乙酰氨基酚的药物的处方，很多人也将继续不用处方而在柜台购买对乙酰氨基酚，并同时饮酒和/或服用超过安全剂量的对乙酰氨基酚。

如上文所述，NAC 已知用来治疗对乙酰氨基酚对肝的有害作用，但其使用迄今仅限于治疗已发现肝损害的患者。而且，由于手术后患者在 NAC 给药时可能发生呕吐而导致缝线断开，所以不鼓励把 NAC 用于手术后患者。在所有患者中，因 NAC 给药引起的呕吐可能导致失去其他所需药物和营养以及导致身体伤害。因为静脉注射 NAC 也可造成过敏性休克，所以 NAC 的使用已被限于治疗已检测到的肝损害。由于 NAC 可能引起呕吐和过敏性休克，其使用已被限于治疗对乙酰氨基酚的毒性引起的肝病以及作为治疗肺部充血的粘液溶解剂。

随着以不同方式加入香料和/或采用包封，这些制剂的物理性质将减轻 NAC 和其他谷胱甘肽促进剂的令人厌恶的味道和气味，也因而减轻恶心及呕吐。

加入止吐药或具有止吐作用的抗组胺药将减轻与 N-乙酰-对-氨基苯酚、NAC 和阿片剂相联的恶心及呕吐。

带有抗组胺药的实施例也将减轻瘙痒和已知与对乙酰氨基酚和阿片剂有关的其他基于组胺的副作用。同样已知抗组胺药所具有的镇痛作用与单独使用对乙酰氨基酚相比，能够提高整体镇痛效果。有些抗组胺药具有引起睡眠的镇静作用，在某些情况下这对于遭受疼痛的患者可能是有用的。

有必要减小，更好是消除摄入对乙酰氨基酚和/或同时饮酒所致肝损害的危险。

已有许多针对如何处理对乙酰氨基酚所致肝中毒的研究，有时其教导互相矛盾。例如，文章“Controversies in management: Should methionine be added to every paracetamol tablet?,” BMJ 1997;315:301 -303 (8 月 2 日)教导避免把甲硫氨酸（methionine）加入对乙酰氨基酚组合物，因为可能产生毒性和其它不良作用；该文章指出：虽然长期增加摄入甲硫氨酸是否可促发癌变还未被评估，但在一个甲基化循环中，甲硫氨酸被代谢为同型半胱氨酸或同型半胱氨酸被代谢为甲硫氨酸，而血浆中同型半胱氨酸浓度的增加与周围血管病、缺血性心脏病、中风……、凝血异常、血管损伤、内皮功能障碍、和血管平滑肌增殖有关。给大鼠口服甲硫氨酸（200 mg/kg/天）十四天增加了血清中同型半胱氨酸的浓度，并产生和动脉粥样硬化相似的血管毒性作用。

Roberts 所著的“MUCOMYST[®], Acetylcysteine. Mucolytic-Antidote for Acetaminophen Poisoning”(http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20 (General%20Monographs-%20M)/MUCOMYST.html)指出大剂量的过量使用对乙酰氨基酚(150 mg/kg 或更多)使葡萄糖苷酸和硫酸盐结合的路途致饱和, 导致形成更多活性代谢物, 其将谷胱甘肽耗尽, 引起肝细胞坏死[肝细胞死亡]。乙酰半胱氨酸被认为通过维持或恢复谷胱甘肽水平和其他作用而保护肝脏.....有时急性的对乙酰氨基酚用药过量会产生持续的剧烈呕吐的症状。口服乙酰半胱氨酸进行治疗可能加剧呕吐。(额外强调)。但是, 如前所述, 谷胱甘肽的外源性给药并不被认为是治疗对乙酰氨基酚所致肝中毒的有效方法。

1995 年 12 月 12 日发布的第 5,474,757 号美国专利教导通过使用有机硫化合物, 特别是二烯丙基硫醚和二烯丙基砒, 来防止形成对乙酰氨基酚生成的肝毒性代谢物从而预防对乙酰氨基酚过量。然而, 该文章虽说在动物实验的基础上, 该组合物可防止形成对乙酰氨基酚生成的肝毒性代谢物, 但却建议该组合物进一步包括 N-乙酰半胱氨酸。尽管甲硫氨酸在上述文章被教导说具有不良副作用, 但在这里其也被教导说是 N-乙酰半胱氨酸的替代物, 而所述各种组合物的气味和味道方面也未加以说明。

但是, 众所周知, 二烯丙基硫醚(或 DAS)具有强烈的令人厌恶的气味。例如, 在 2006 年 9 月 13 日的“今天的分子”(Molecule of the Day)上的文章“二烯丙基硫醚(有趣的是, 好味的化合物当其是纯化学品时, 是装在标有“恶臭”的瓶子里的)”中, 描述说“二烯丙基硫醚是一种你想要远远避开的化学品[例如在浓缩形式时]。不过, 份量小的时候, 它发散出大蒜香味的一重要部分。”N-乙酰半胱氨酸同样带有引起呕吐和/或过敏反应的“恶臭”。因此, 人类患者与实验鼠不同, 当有较易入口的选择时, 人们大多不会吞下令人厌恶的组合物的。现有技术忽略的一个概念是: 含有主要是为避免过量用药和/或同时饮酒的后果而设计的附加成分的组合物, 其不太可能对大多数患者有吸引力。即使把二烯丙基硫醚和/或 N-乙酰半胱氨酸与标准的对乙酰氨基酚组合物结合的费用不高, 但患者和医疗保险人还是会倾向使用那些较便宜的、没有讨厌气味、不会导致恶心、还没有那些为人熟知的副作用的组合物。这种情况对于服用与阿片样物质或相似化合物结合的对乙酰氨基酚的患者尤其严重。由于害怕承认想要服用更大剂量的含阿片样物质的对乙酰氨基酚组合物或者害怕医生可能不会给已大剂量用药的患者开首选的止疼药的处方, 很多患者可能不会告诉医生服用的剂量或者药物是与酒同时服用的。

因此, 长久以来人们都觉得需要在避免或减轻令人厌恶的气味的同时不会导致肝中毒的

对乙酰氨基酚组合物，这种组合物还能自动解决导致以不安全方式使用对乙酰氨基酚的心理因素，但这种需要还未得到满足。医生和制药公司还需要识别并解决使患者非必要地患上对乙酰氨基酚引起的肝中毒的因素。

更多关于对乙酰氨基酚中毒和乙酰半胱氨酸的背景信息见于 Kaplowitz, Neal, M. D. 所著的“Treatment of Acetaminophen Poisoning”, Liver Newsletter, University of Southern California Department of Surgery,

www.surgery.usc.edu/divisions/hep/livernewsletter-treatmentofacetaminophenpoisoning.html ;

Wikipedia 的“Acetylcysteine”, <http://en.wikipedia.org/wiki/Acetylcysteine>; 以及 Farrell 等人所著的“Toxicity, Acetaminophen”, Emedicine, <http://www.emedicine.com/emerg/topic819.htm>。

发明概要

本发明的一实施例是一种以患者愿意服用的形式与促进谷胱甘肽生成的制剂结合的对乙酰氨基酚组合物。以各种形式添加香料和/或物理包封将减轻谷胱甘肽生成促进剂的令人厌恶的气味和味道，达致使患者自愿服药的程度。目前，很多受到对乙酰氨基酚所致肝中毒可能致命的威胁的患者因其令人厌恶的物理性质而拒绝服用 NAC。现有技术还未解释为何当很多人已经拒绝服用 NAC 以拯救自己的生命和/或避免严重不利的健康后果时，患者还会因为单纯镇痛而服用这种具有潜在危险、难吃和难闻的药物。

谷胱甘肽生成促进剂的剂量在本发明的优选组合物中足够低，以致假设谷胱甘肽生成促进剂给药剂量充足，则必须通过服用该组合物而摄取超过约 100-500 倍安全剂量的对乙酰氨基酚才接近谷胱甘肽生成促进剂的中毒剂量。在一实施例中，本发明的组合物包括对乙酰氨基酚、其与至少一具有谷胱甘肽生成促进作用的巯基-2-氨基羧酸结合，其中哺乳动物服入足量的该组合物而导致摄入在无巯基-2-氨基羧酸的情况下足以导致肝毒性作用的对乙酰氨基酚之后，将基本无肝毒性作用或只有减小的肝毒性作用。在一实施例中，优选的谷胱甘肽生成剂是 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)，其与对乙酰氨基酚合成为片状或胶囊状。根据本发明的一个方面，本发明的组合物包括对乙酰氨基酚和 NAC，其中 NAC 与目前可购得的对乙酰氨基酚（例如 325 mg 或 650 mg 的对乙酰氨基酚）的标准剂量合成。令人吃惊的是，已发现小剂量的谷胱甘肽生成促进剂（例如 NAC）可以与对乙酰氨基酚结合为片状或胶囊状，而在口服期间极少发生恶心或不发生恶心。在患者由于在制剂中包含的麻醉药而增加该组合物的剂量的情况下，NAC 的剂量会自动增加，因此同时减小或避免了肝毒性。同样令人吃惊的

是，由于担心肝毒性作用，使得医生推荐少于能够取得足够的镇痛和退热效果所需的对乙酰氨基酚剂量，这一担心为本发明所克服。本发明的组合物能够用于给药，以致可以每天超过约 4 克的对乙酰氨基酚的量向一体重至少为 100 磅的健康成年哺乳动物（例如人类）给药，而不会造成不可修复的肝毒性作用。在一替代实施例中，所有含有阿片剂或其他会导致滥用的药物的对乙酰氨基酚片剂和胶囊必须含有足量的 N-乙酰半胱氨酸以预防肝中毒，剂量优选为对应于每天 4 克对乙酰氨基酚。此外，处方资料将被修改以反映这一假定：当对乙酰氨基酚与阿片剂或其他成瘾药剂结合时，患者将服用超过推荐剂量的对乙酰氨基酚。在这种假定下，要求把预防剂添加到对乙酰氨基酚组合物以预防肝中毒，并要求医疗保险来负担额外费用是适当的。减轻预防剂的令人讨厌的气味和味道可让患者的合作性增加。另外，需要肝中毒治疗的患者数量减少而节省的费用可能抵消甚至多于预防剂的额外费用。

在其他实施例中，对乙酰氨基酚与至少一种选自 NAC、甲硫氨酸和半胱氨酸的化合物结合。在本发明的另外的实施例中，除对乙酰氨基酚和 NAC 外，该组合物包括至少一选自麻醉药（例如可待因、氢可酮）、止吐药、抗组胺药和抗炎药的活性剂。抗组胺药也起止吐、止痒、催眠和轻微镇痛的作用。这些组分减轻了对乙酰氨基酚和/或谷胱甘肽促进剂和/或阿片剂的已知的副作用。这些副作用的减轻也将让患者的合作性增加。抗组胺药和抗炎药的镇痛作用会使镇痛药更有效。

发明的进一步说明

在产生本发明的实施例中，前述的概要和其他材料由以下本发明的进一步说明进行增补和扩张；为帮助节省说明的篇幅，此后不再重复该概要。本发明的实施例可包括各类药物的不同组合，例如：对乙酰氨基酚可与 NAC（可选择性地一起和 DAS₁）结合，也可与例如咖啡因等兴奋剂、抗组胺药（H1 和 H2 拮抗剂）、非甾体抗炎药（NSAID's）、质子泵抑制剂、轻泻剂、止吐药、阿片剂和其他镇痛剂、抗焦虑药、肌肉松弛剂等结合。各类前述药物的典型例子包括但不限于以下药物：

- 1) 用于抗肝毒性作用，带有巯基部分的药物，例如 NAC、甲硫氨酸、L-半胱氨酸；
- 2) 具有 CNS 刺激作用的兴奋剂和药物，例如咖啡因、茶碱、右旋安非他命、安非他命、甲基安非他命、托莫西汀（atomoxetine）、右哌甲酯（dexamethylphenidate）、哌甲酯（methylphenidate）、莫达非尼（modafinil）、芬特明（phentermine）和西部曲明（sibutramine）；
- 3) 具有 H1 拮抗剂作用的抗组胺药，例如地氯雷他定（desloratidine）、非索芬那定

(fexofenadine)、氯雷他定 (loratidine)、阿扎他定 (azatidine)、西替利嗪 (cetirizine)、氯苯那敏 (chlorpheniramine)、氯马斯汀 (clemastine)、赛庚啉 (cyproheptadine)、右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine)、苯海拉明 (diphenhydramine)、羟嗪、异丙嗪;

4) 具有 H₂ 拮抗剂作用和/或抗酸作用的抗组胺药, 例如西咪替丁 (cimetidine)、法莫替丁 (famotidine)、尼扎替丁 (nizatidine)、雷尼替丁 (ranitidine);

5) 抗炎药, 例如非甾体抗炎药、阿司匹林、二氟尼柳 (diflunisal)、双水杨酯、三柳胆镁 (trilisate)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、萘普生 (naproxen)、奥沙普秦 (oxaprozin)、双氯芬酸 (diclofenac)、依托度酸 (etodolac)、吲哚美辛 (indomethacin)、酮咯酸 (ketorolac)、萘丁美酮 (nabumetone)、舒林酸 (sulindac)、托美汀 (tolmetin)、甲氯芬那酸 (meclofenamate)、美洛昔康 (meloxicam)、吡罗昔康 (piroxicam)、塞来昔布 (celecoxib);

6) 质子泵抑制剂和/或抗酸剂, 例如埃索美拉唑 (esomeprazole)、兰索拉唑 (lansoprazole)、奥美拉唑 (omeprazole)、泮托拉唑 (pantoprazole)、雷贝拉唑 (rabeprazole) 或任何其他具有质子泵抑制作用或抗酸作用的药物;

7) 止吐药, 例如阿瑞匹坦 (aprepitant)、多西拉敏 (doxylamine)、吡哆醇 (pyridoxine)、茶苯海明 (dimenhydrinate)、屈大麻酚 (dronabino)、氟哌利多 (droperidol)、美克洛嗪 (meclizine)、甲氧氯普胺、含磷碳水化合物、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、异丙嗪、东莨菪碱 (scopolamine)、硫乙拉嗪 (thiethylperazine) 和曲美苄胺 (trimethobenzamide);

8) 轻泻剂, 例如比沙可啶 (bisacodyl)、药鼠李 (cascara)、多库酯钙 (docusate calcium)、多库酯钠 (docusate sodium)、柠檬酸镁、氢氧化镁、番泻苷、聚乙二醇、番泻叶和山梨醇;

9) 具有 5-HT₃ 拮抗剂作用的药物, 例如为 5-HT₃ 拮抗剂的止呕药和其他 5-HT₃ 拮抗剂, 例如多拉司琼 (dolasetron)、格拉司琼 (granisetron)、恩丹西酮 (ondansetron) 和帕洛诺司琼 (palonosetron);

10) 阿片剂和其他镇痛剂, 例如丁丙诺啡 (buprenorphine)、布托啡诺 (butorphanol)、纳布啡 (nalbuphine)、喷他佐辛 (pentazocine)、可待因、芬太尼 (fentanyl)、氢吗啡酮 (hydromorphone)、左啡诺 (levorphanol)、哌替啶 (meperidine)、美沙酮、吗啡、羟可酮 (oxycodone)、羟吗啡酮 (oxymorphone)、丙氧酚 (propoxyphene)、氢可酮 (hydrocodone)、双氢可待因 (dihydrocodeine)、纳美芬 (nalmefene)、纳洛酮 (naloxone)、曲马多 (tramadol) 和齐考诺肽 (ziconotide);

11) 抗焦虑药, 例如溴西洋 (bromazepam)、氯氮卓 (chlordiazepoxide)、氯硝西洋 (clonazepam)、二钾氯氮卓 (chlorazepate)、地西洋 (diazepam)、氟西洋 (flurazepam)、艾司唑仑 (estazolam)、劳拉西洋 (lorazepam)、替马西洋 (temazepam)、阿普唑仑 (alprazolam)、奥沙西洋 (oxazepam)、三唑仑 (triazolam)、丁螺环酮 (buspirone)、水合氯醛、苯海拉明 (diphenhydramine)、右佐匹克隆 (eszopiclone)、雷美替胺 (ramelteon)、扎来普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (Zolpidem) 和乐比克 (zipiclone); 以及

12) 肌肉松弛剂, 例如巴氯芬 (baclofen)、卡利普多 (carisoprodol)、氯唑沙宗 (chlorzoxazone)、环苯扎林 (cyclobenzaprine)、丹曲林 (dantrolene)、地西洋 (diazepam)、美他沙酮 (metaxalone)、美索巴莫 (methocarbamol)、奥芬那君 (orphenadrine) 和替扎尼定 (tizanidine)。

为了描述本发明, 药物可具有以上所列 12 种作用中多于一种的作用和/或药物属于不止一个以上所列的药物种类, 不论这些药物如何以别的方式于本技术领域归类和/或任何特定的作用机制。

本发明的优选实施例包括对乙酰氨基酚、NAC、以及抗组胺药和止吐药中的至少一种。优选地, 本发明的该组合物不论添加香料与否, 为固体药片状或胶囊状, 由此 NAC 令人厌恶的气味和味道减到最小, 并且存在一止吐药, 以消除恶心。在一些制剂中可加有被设计为咽下后分解的包衣。

本发明还提供了防止肝中毒以及其他相关的副作用的辅助组合物。例如, 由于其气味令人厌恶以及可能因呕吐而引起相关的健康并发症, 服用对乙酰氨基酚的液态酞剂或液态药物 (例如含有对乙酰氨基酚的感冒药) 的患者不会想药物中含液态 NAC。医生也可能给患者开出或者患者可能购买含对乙酰氨基酚的药片, 而该药片中不含任何抵消可能的肝毒性的物质。在一替代实施例中, 本发明提供了一种防止服用对乙酰氨基酚的患者肝中毒的方法, 其在每次对乙酰氨基酚给药时或接近给药时, 提供以固体药片或胶囊形式的足够剂量的 NAC。优选地, 药片配制得能减小 NAC 的气味, 例如使用包衣、使用掩蔽剂或与抵消或吸收 NAC 气味的化合物合成。优选地, 固态的 NAC 与止吐药和/或抗组胺药结合。

为加快本发明组合物的制备和使用, 本说明书提供了测试和使用本发明的例子。

例 1

一 37 岁男性建筑工人*从约 8 英尺的高处堕下, 右踝和右腕严重折断。(*为保证患者的

隐私以及简化本发明的说明，本文所述的患者和症状来自于典型患者的综合资料)。通过矫形外科手术修复其伤处，之后是长期痛苦的康复。在这段手术后康复期内，例行地开给患者 60 粒维柯丁片 (Vicodin[®]，一包含对乙酰氨基酚和氢可酮的组合物)。一般地，首日服用 4-8 天维柯丁片就可控制疼痛 (时常与镇静剂和外科手术麻醉剂的余效结合)。

第二天，通常需要至少 8 粒 Vicodin[®]片以达到相同的镇痛作用 (Vicodin[®]是驰名商标，本文中也称为“维柯丁”)。随后，常常是每天服用多于 10 粒维柯丁片，这违反医生的指示，但是患者注意到服用该较多剂量下止痛作用还更小。这样下去，患者必须在仅一星期内再次取药，再次发药的医生经常严肃地劝告患者不要服用太多药片以及泰诺 (Tylenol) /对乙酰氨基酚片的危险性。之后，患者从其他医生处开药，每天服用 30 粒维柯丁。两天后，患者去急诊室注射一针吗啡并收到另一维柯丁处方。常见的是，没有人向医生透露患者每天还喝 8 罐啤酒。约一天后，患者发生呕吐，被送入急诊室。一套例行的实验室检查显示患者肝酶明显升高。这使得急救室医生进一步询问患者，然后医生开始给患者服用美可舒 (Mucomyst) (n-乙酰半胱氨酸) 以及下令监控对乙酰氨基酚。尽管使用美可舒 (Mucomyst) 治疗，患者的肝酶在两周后仍是高的，后被交给消化科医生。长期酒精滥用以及泰诺的大量使用损害了患者 90% 的肝脏，因此需要在年内进行肝移植，但患者酗酒使他被拒于移植轮候名单之外。13 个月，患者因对乙酰氨基酚和酒精致死。

例 2

一 26 岁的女大学生*在上一次冬季时感觉疲乏，数次患上感冒。(*为保证患者的隐私以及简化本发明的说明，本文所述的患者和症状来自于典型患者的综合资料)。她发现奈奎尔 (Nyquil) 咳嗽糖浆能在夜间缓解咳嗽，同时帮助她更好地入睡。患者未认真阅读说明书，只是每晚三次服用“一口”糖浆。因为咳嗽未有改善，所以她开始白天也服用代奎尔 (Dayquil) 咳嗽糖浆。一周后，她开始呕吐，还以为自己患上了流感。去看了医生，医生仔细调查病史后，诊断她为泰诺 (Tylenol) 中毒，让她住院。患者无法忍受美可舒 (Mucomyst) 的味道和气味，所以为她插鼻饲管给药。两天后出院，完全康复。

N-乙酰半胱氨酸的预防给药对于大鼠体内对乙酰氨基酚毒性的作用

第 I 阶段 试验

N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 的预防给药对于对乙酰氨基酚肝毒性的作用可在大鼠体内确定。

在一双盲的安慰剂研究中，给四组大鼠口服以下药物：不含 NAC (NF)、低剂量 NAC (LN)、中剂量 NAC (MN) 或高剂量 NAC (HN)。然后给所有组内的大鼠口服中毒剂量的对乙酰氨基酚 (1 g/kg 体重)。24 小时后，给动物施行安乐死，以血清转氨酶的升高以及基于组织学检查的坏死分数评估肝毒性。通过动物研究证实预防性 NAC 的保肝作用，第 II 阶段的试验如下所述进行。

确定对于大鼠体内对乙酰氨基酚毒性的 N-乙酰半胱氨酸预防给药的最佳剂量

第 II 阶段 试验

人们希望确定防止对乙酰氨基酚肝中毒的 NAC 预防给药需要的最佳剂量。NAC 具有显著的副作用，包括但不限于呕吐、恶心、面红和过敏性休克，其中一些副作用是和对乙酰氨基酚共有的。因此，确定最小有效剂量以在提供针对对乙酰氨基酚的保肝作用的同时把严重副作用减到最少是有利的。在以下实验规则中，研究中的所有大鼠都被给与半数致死量的对乙酰氨基酚（由预定的一段时间后，导致 50% 的测试对象死亡的对乙酰氨基酚的剂量所决定）。在向所有组别给予同等的半数致死量的对乙酰氨基酚（0.5g/kg 体重）的同时，在即将给予半数致死量的对乙酰氨基酚之前，给予不同剂量的 NAC。以双盲方式进行这一研究；给四组大鼠口服以下药物中的一种：不含 NAC (NF 或安慰剂)、低剂量 NAC (LN)、中剂量 NAC (MN) 或高剂量 NAC (HN)。然后给所有群组内的大鼠服下半数致死量的对乙酰氨基酚。3 周后，给所有动物施行安乐死并以血清转氨酶的升高以及基于组织学检验的坏死分数评估肝毒性。也会把所有组群的死亡率后补作为附加准则。

实验数据证明对乙酰氨基酚与具有谷胱甘肽促进作用的制剂同时给药减少或避免了肝中毒。优选地，一具有促进谷胱甘肽生成的作用的巯基-2-氨基羧酸与对乙酰氨基酚以片剂或胶囊形式同时给药。在一优选实施例中，n-乙酰半胱氨酸根据以下表 1 所述的配方与对乙酰氨基酚结合。

表 1

肝毒性降低的典型对乙酰氨基酚组合物

成分	量	作用
对乙酰氨基酚	200 mg -750 mg	止痛、退热
N-乙酰半胱氨酸	200 mg-600 mg	谷胱甘肽生成促进剂; 保肝剂; 粘液溶解剂
可选成分		
茶苯海明*（也可选用苯海拉明、氯雷他定或非那根，但剂量需相应地调整）	10- 200 mg	止吐药
氢可酮**（也可选用可待因、吗啡或丙氧酚，但剂量需相应地调整）	5mg-10mg	止痛
制造商的选择		镇静剂*
制造商的选择		赋形剂
制造商的选择		粘合剂
制造商的选择		调味剂
制造商的选择		缓冲剂

*抗组胺药可为镇静性的（即催眠的）或非镇静性的。镇静性抗组胺药（例如苯海拉明）可在需要镇静时，在一替代性的夜用配方中使用。

**可替代其他合成或天然的阿片受体激动剂。

可如传统的片剂和胶囊产品的形式使用凝胶、水和硬脂酸镁。

虽然 N-乙酰半胱氨酸在大量给药时具有副作用，但是必须服用大量本发明的含对乙酰氨基酚组合物才可接近 N-乙酰半胱氨酸的中毒水平；然而，如服用如此大量的本发明的药物，其他成分将可导致显著效果，促使使用者停止服用更多该药物。例如，可加入在小剂量时不明显但仅在大剂量时导致呕吐的制剂。同样，如本领域技术人员所知，也可使用其他抵消成

瘾药物的欣快作用的制剂以阻止滥用。

在一实施例中，在确定对乙酰氨基酚的肝毒性阈值后，足量的 *n*-乙酰半胱氨酸或其他对抗对乙酰氨基酚肝毒性作用的制剂被加入到该份量的对乙酰氨基酚中，然后这一混合物被分为满足患者需要的标准等份。这样，与对乙酰氨基酚有关的肝中毒危险会减少甚至消除。由于不再那么害怕肝中毒，医生会更加愿意开较高剂量的含对乙酰氨基酚组合物以充分治疗发烧和疼痛，同时，患者也会因为知道正在解决广为人知的肝毒性担忧而更加配合医生要求而服用含对乙酰氨基酚的药物。

此外，由于对乙酰氨基酚是价格不贵的药物，使用本发明的组合物将降低药物成本，也将减少与肝中毒治疗（可能导致价格昂贵的肝移植）相关的费用，而不选用本发明某些情况下可导致死亡。此外，因为 *n*-乙酰半胱氨酸是粘液溶解剂，本发明的组合物除在治疗发烧和身体伤痛有效之外也可成为一治疗肺部疾病的理想药物。

本文已对本发明的典型实施例和使用做出说明。替代实施例、说明和术语涵盖于本发明。本发明的典型实施例已如上展示，但可以理解本文中公开的开创性发明也可以具体描述之外的其他方式进行制造和使用。