



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 34 658 T2** 2007.05.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 039 887 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 34 658.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/26096**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 962 011.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/029312**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.12.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **24.05.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.05.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/095** (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

987550 09.12.1997 US

(73) Patentinhaber:

**Medimmune Oncology, Inc., West Conshohocken,
Pa., US; The Arizona Board of Regents, Tucson,
Arizona, US**

(74) Vertreter:

Bohmann & Loosen, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**STOGNIEW, Martin, Blue Bell, PA 19422, US;
ALBERTS, S., David, Tucson, AZ 85711, US;
KAPLAN, H., Edward, Skokie, IL 60076, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON AMINOTHIOLVERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON NERVEN- UND NIEREN-ERKRANKUNGEN UND DER ARZNEIMITTELTOXIZITÄT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

1. GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verwendungen von S-2-(3-Aminopropylamino)ethyldihydrogenphosphothioat, auch als Amifostin bekannt, seinen Salzen, Hydraten, Estern, Metaboliten, funktionalen Derivaten, funktionalen Analoga und von verwandten Aminothiol-Verbindungen, um bestimmte Toxizitäten zu behandeln und umzukehren, einschließlich Toxizitäten, die durch Arzneimittel und/oder Strahlentherapie verursacht werden, und um bestimmte Störungen, insbesondere neurologische und nephrologische Störungen, zu behandeln.

2. HINTERGRUND DER ERFINDUNG

2.1 Aminothiol-Verbindungen

[0002] Die Verbindung S-2-(3-Aminopropylamino)ethyldihydrogenphosphothioat (die auch als Amifostin, Ethiofos, Ethyol®, NSC 296961 und WR-2721 bekannt ist und hierin im Folgenden als „Amifostin“ bezeichnet werden wird) und andere Aminothiol-Verbindungen sind in dem US-Patent Nr. 3,892,824 von Piper et al. offenbart. Diese Verbindungen wurden ursprünglich als gegen Strahlenkrankheit wirksame Mittel (Radioprotektoren) entwickelt, insbesondere um vor der Exposition gegenüber Röntgen- oder Kernstrahlung verwendet zu werden, um vor den nachteiligen Wirkungen einer derartigen Exposition zu schützen, die während militärischer Konflikte angetroffen werden können.

[0003] Zusätzlich zu seiner Nützlichkeit als militärisches gegen Strahlenkrankheit wirksames Mittel wies Amifostin eine ausgezeichnete Anwendbarkeit als nicht-militärischer Radioprotektor und Chemoprotektor auf, d. h. als ein-Schutzmittel, das vor der Therapie verabreicht wird, um die unerwünschten nachteiligen Wirkungen zu verringern, die während der Anwendung von Chemotherapie oder Strahlentherapie bei der Behandlung von Krebs auftreten. Nygaard et al., Herausgeber, 1983, Radioprotectors and Anticarcinogens, Academic Press, Inc., New York, S. 73-85; Grdina et al., 1985, "Radioprotector WR-1065 Reduces Radiation-Induced Mutations of the HGPRT Locus in V79 Cells", Carcinogenesis (London) 6:929-931; Spencer et al., 1995, „Aminofostine – A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential as a Radioprotector and Cytotoxic Chemoprotector“, Drugs 50(6):1001-1031; Foster-Nora et al., April 1997, "Aminofostine for protection from antineoplastic drug toxicity", Am. J. Health-Syst. Pharm. 54:787-800; Fichtner et al., 1997, "Effects of aminofostine (WR-2721, ethyol) on tumor growth and pharmacology of cytotoxic drugs in human xenotransplanted neuroblastomas", Anti-Cancer Drugs 8:174-181. Zusätz-

lich ist von diesen Verbindungen berichtet worden, dass sie Schutz vor nachteiligen Wirkungen von Chemotherapeutika verleihen, wie beispielsweise alkylierenden Agenzien wie Cisplatin und Carboplatin, wenn sie vor oder gleichzeitig mit dem Chemotherapeutikum verabreicht werden. Jordan et al., 1982, „Modulation of cis-platinum renal toxicity by the Radioprotective agent WR-2721“, Exp. Mol. Pathol. 36:297; Doz et al., 1991, "Experimental Basis for Increasing the Therapeutic Index of Carboplatin in Brain Tumor Therapy by Pretreatment With WR-Compounds", Cancer Chemother. Pharmacol. 28:308. In ähnlicher Weise ist berichtet worden, dass Amifostin experimentell vor der Therapie verwendet worden ist, um HIV-infizierte Patienten (AIDS) vor den schädlichen Nebenwirkungen der 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT)-Therapie zu schützen. Veröffentlichte internationale Patentanmeldung WO 90/14007, veröffentlicht am 29. November 1990. Man hat gezeigt, dass Amifostin und seine Derivate diese berichteten Schutzwirkungen ausüben, ohne die vorteilhaften Eigenschaften der verabreichten therapeutischen Mittel zu beeinträchtigen. Im Falle der Chemotherapie glaubt man, dass dies auf der selektiven Aufnahme des schützenden Thiols und anderer Metabolite in normales Gewebe beruht. Yuhas, 1980, „Active versus Passive Absorption Kinetics as the basis for Selective Protection of Normal Tissues by WR-2721“, Cancer Res. 40:1519-1524; Yuhas, 1979, "Differential Protection of Normal and Malignant Tissues Against the Cytotoxic Effects of Mechlorethamine" Cancer Treat. Rep. 63:971-976.

[0004] Man hat auch gezeigt, dass Amifostin und verwandte Aminothiol-Verbindungen das Wachstum von Knochenmark stimulieren. Siehe US-Patentanmeldung 08/390,713; die veröffentlichte internationale Patentanmeldung WO 96/25045, die am 22. August 1996 veröffentlicht wurde; List et al., „Amifostine Stimulated Formation of Multipotent Progenitor and Generated Macroscopic Colonies in Normal and Myelodysplastic Bone Marrow“, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 15:449 [1403] [Zusammenfassung]. Derzeit befindet sich Amifostin in der Phase II von klinischen Versuchen als ein stimulierendes Mittel für Knochenmark bei Patienten, die unter dem Myelodysplasie-Syndrom leiden. List et al., 1996, „Amifostine Promotes Multilineage Hematopoiesis in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS): Results of a Phase I/II Clinical Trial“, Am. J. Hem. 1 (Zusammenfassung); List et al., 1996, "Amifostine Promotes in vitro and in vivo Hematopoiesis in Myelodysplastic Syndromes," Chem. Found Sympos. (Zusammenfassung); List et al., 1996, "Amifostine Promotes Multilineage Hematopoiesis in Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS): Results of a Phase I/II Clinical Trial," Zusammenfassung, 8th Annual Meeting, American Society of Hematology, Orlando, FL. Vorexposition mit Aminothiol-Verbindungen kann bewirken, dass sich die Knochenmarksfunktion nach einer Che-

motherapie schneller erholt. List et al., 1996, „Amifostine Protects Primitive Hematopoietic Progenitors Against Chemotherapy Cytotoxicity," Semin. Oncol. 23 (4) Ergänzungsband 8:58-63.

[0005] Derzeit wird angegeben, dass Amifostin die kumulative Nierentoxizität verringert, die mit der wiederholten Verabreichung von Cisplatin an Patienten mit fortgeschrittenem Eierstock- oder nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom verbunden ist. Physicians' Desk Reference, 51. Ausgabe, 1997, S. 485-486. Die empfohlene Ausgangsdosierung für Erwachsene bei einer von der FDA genehmigten Indikation beträgt 910 mg/m², die einmal täglich als 15-minütige intravenöse (i. v.) Infusion verabreicht wird, beginnend 30 Minuten vor der Chemotherapie. Klinische Versuche haben jedoch Dosierungen von so wenig wie 100 mg verwendet.

[0006] Die US-Patente 5,567,686 und 5,488,042 und die veröffentlichte internationale Patentanmeldung WO 95/07700, alle drei von Grdina, behaupten, dass die Verabreichung einer Aminothiol-Verbindung vor der Bestrahlung eines Säugetiers Schutz vor genotoxischer Mutagenese verleiht. Obwohl das 5,488,042-Patent die Verabreichung eines Aminothiols bis etwa drei Stunden nach der Bestrahlung offenbart, fokussieren alle drei Patente ausschließlich auf die Prävention von Mutationen statt die Behandlung oder die Umkehr von Strahlen- oder Chemotherapie-induziertem Schaden. Weiterhin schweigen sich die Patente von Grdina hinsichtlich der Verwendung irgendeiner Aminothiol-Verbindung beim Menschen aus, um Chemotherapie- oder Strahlen-induzierte Störungen und Toxizitäten zu behandeln, einschließlich neurologischer, nephrologischer, hämatologischer oder mukosaler Störungen.

[0007] Nagy et al., 1986, „Protection Against cis-Diamminedichloroplatinum Cytotoxicity and Mutagenicity in V79 Cells by 2-[(Aminopropyl)amino]ethanthiol," Cancer Research 46:1132-1135, offenbart, dass der freie Thiolmetabolit von Amifostin, auch als WR-1065 bekannt, vor Zytotoxizität in chinesischen Hamsterzellen V79-B310H schützt, wenn er vor, während oder unmittelbar nach der Behandlung der Zellen mit cis-Diamindichloroplatin (cis-DDP, „Cisplatin") verabreicht wird. Obwohl ein gewisser Schutz gegen Zelltod unter allen Bedingungen beobachtet wurde, berichten Nagy et al., dass der maximale Schutz erreicht wurde, wenn WR-1065 in dem Zellwachstumsmedium für 30 Minuten vor der Exposition der Zellen gegenüber Cisplatin vorhanden war. Zusätzlich stellen Nagy et al. fest, dass nur ein geringer Unterschied, wenn überhaupt, hinsichtlich der Größenordnung des Schutzes gegenüber dem Zellabtöten beobachtet wurde, wenn WR-1065 entweder während oder unmittelbar nach der Exposition gegenüber Cisplatin vorhanden war.

[0008] Lewis, 1994, "A Review of the Use of Chemoprotectants in Cancer Chemotherapy", Drin Safety 11(3):153-162, stellt eine Übersicht von Verbindungen dar, die vor durch Bestrahlung oder Chemotherapie induzierten Toxizitäten schützt, wie beispielsweise Neuro- und Nephrotoxizität. Der Verfasser offenbart, dass der aktive Metabolit WR-1065 von Amifostin als chemoprotektive Verbindung wirkt, wenn er vor der Bestrahlung oder der Chemotherapie verabreicht wird.

[0009] Treskes et al., 1992, „Effects of the Modulating Agent WR-2721 and its Main Metabolites on the Formation and Stability of Cisplatin-DNA Adducts in Vitro in Comparison to the Effects of Thiosulphate and Diethyldithiocarbonate," Biochemical Pharmacology 43(5):1013-1019 untersuchten die Fähigkeit von Amifostin und seinen Hauptmetaboliten, WR-1065 und WR-33278, die Bildung von Addukten aus Cisplatin mit der DNA von Lachssperma zu verhindern. Sie stellten fest, dass Amifostin, WR-1065 und WR-33278 in vitro eine Verringerung der Platinierung von Lachssperma bedingten, wenn die Verbindungen gleichzeitig mit Cisplatin vorhanden waren. Es wurde auch beobachtet, dass ein Teil der bereits ausgebildeten Cisplatin-DNA-Addukte während der Nachinkubation mit den besagten Verbindungen zerstört wird, aber diese Verringerung der Addukttiter klein war verglichen mit jenen, die während der Co-Inkubationen erhalten wurden. Treskes et al. spekulierten, dass Konformationsänderungen in der DNA, die von dem WR-1065-Metaboliten von Amifostin induziert werden und die von anderen Forschern beobachtet worden waren, eine Rationale für die Anwendung von Amifostin nach Cisplatin-Gabe darstellen könnte.

[0010] Treskes et al. berichteten jedoch später 1993, „WR2721 as a Modulator of Cisplatin- and Carboplatin-induced Side Effects in Comparison with Other Chemoprotective Agents: A Molecular Approach," Cancer Chemother. Pharmacol. 33:93-106, dass weder WR-1065 noch WR-2721 (Amifostin) Zellen vor der zytostatischen Wirkung von Cisplatin schützen konnten, wenn die Verbindungen mit Zellen eine Stunde vor Exposition gegenüber Cisplatin inkubiert wurden. Weiterhin wurde gefunden, dass Amifostin, das 30 Minuten nach Cisplatin gegeben wurde, Mäuse überhaupt nicht vor Nephrotoxizität schützte. Treskes et al. folgerten, dass der selektive Schutz von multiplen Nichttumorgewebe durch WR-1065 gegenüber Cisplatininduzierter Toxizität durch eine starke Prävention, und nicht Umkehr, von Cisplatininduziertem Zellschaden erklärt wird. Treskes et al. beobachteten weiterhin, dass diese Feststellungen in Übereinstimmung mit der Hypothese waren, dass die Prävention von Schaden der Hauptschutzmechanismus ist und dass eine Umkehr von Platin-induziertem Schaden kein wichtiger Schutzmechanismus ist.

[0011] Die veröffentlichte internationale Patentanmeldung WO 89/05637 von Schein et al. offenbart ein Verfahren zur Verringerung der Toxizität von chemotherapeutischen Agenzien durch Verabreichen einer wirksamen Menge von S-3-(3-Methylaminopropylamino)propyldihydrogenphosphothioat. Verfahren zur Induktion von mukolytischer Aktivität und Verringerung der Nierentoxizität von Acetaminophen-Überdosis durch Verabreichung des Phosphothioats werden ebenso diskutiert.

[0012] Die veröffentlichte internationale Patentanmeldung WO 97/11666 von Chachoua et al. offenbart therapeutische Zusammensetzungen, die 2-Mercaptoethanolamin (2-MEA), verwandte Aminothiole oder Kupfer(II)-3,5-diisopropylsalicylate umfassen, für die Behandlung oder Prävention von Erkrankungen wie beispielsweise AIDS, Krebs, Autoimmunerkrankungen, mikrobiellen Infektionen und anderen Erkrankungen, wo eine immunologische Fehlfunktion und/oder die Bildung freier Radikale als Teil des Pathomechanismus fungieren.

[0013] Nephrotoxizität, wie sie durch Arzneimittel wie Cisplatin bedingt werden, hat wichtige Konsequenzen für den Patienten, mit dem potentiellen andauernden Risiko, 50 % oder mehr der normalen Nierenfunktion zu verlieren (Kemp, et al. J. Clin. Oncology, 14:2101-2112, Juli 1996). Dies kann eine schwerwiegende Behinderung erzeugen, was bei schweren Fällen die Notwendigkeit einer Dialyse und sogar den Tod bedingt. Sie hat auch wichtige Konsequenzen für die Fähigkeit des Patienten, sicher mit anderen Formen von lebenserhaltender Chemotherapie und anderen Medikationen wie beispielsweise Antibiotika, die selbst nierentoxisch sind oder eine adäquate Nierenfunktion zur Beseitigung aus dem Körper erfordern, behandelt zu werden.

[0014] Die Neurotoxizität kann die Lebensqualität eines Patienten erheblich verringern infolge des Verlustes oder der Störung des Gefühls in den Fingern, Zehen, Händen und Füßen, ebenso wie des Verlustes an Feinmotorik, was zur Unfähigkeit führt, Routineaufgaben wie das Zuknöpfen von Kleidung auszuführen. In schwereren Fällen leiden die Patienten unter einem Verlust einer ausreichenden motorischen Funktion, so dass sie Gehhilfen oder Rollstühle benötigen.

2.2 Cisplatin- und Paclitaxel-induzierte Toxizitäten

[0015] Cisplatin ist weiterhin ein Mittel der Wahl für die Behandlung von fortgeschrittenem Eierstockkrebs, Hodenkrebs, Blasenkrebs und Kopf-, Nacken- und Lungenkrebs. McGuire et al., 1996, „Cyclophosphamide and cisplatin compared with Paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer," N. Engl. J. Med. 334:1-6. Die zytotoxischen Wirkungen von Cisplatin auf normales Gewebe, ein-

schließlich der Nieren, kann jedoch zu Langzeitschwächungen führen, die die Fähigkeit, therapeutische Dosen gegen Krebs zu verabreichen, beschränken können. Trotz aggressiver Hydratisierung und Verabreichung von Mannitol verbleibt Cisplatin-induzierte Nephrotoxizität eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität. Finley et al., 1985, „Cisplatin nephrotoxicity: A Summary of Preventative Interventions," Drug Intell. Clin. Pharm. 19:362-367; Kemp et al., 1996, "Amifostine Pretreatment of Protection Against Cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer," J. Clin. Oncol. 14:2101-2112; Stewart et al., "Association of Cisplatin Nephrotoxicity with patient Characteristics and Cisplatin Administration Methods," Cancer Chemother. Pharmacol. 40:293-308.

[0016] Selbst wenn Schutzagenzien vor oder während der Cisplatin-Behandlung verabreicht werden, können noch Toxizitäten beobachtet werden. Die kumulative Cisplatin-Nephrotoxizität, die auftritt, kann die Behandlung beschränken und die weitere Verabreichung von Cisplatin und die Fähigkeit ausschließen, wirksame Dosen einer über die Nieren ausgeschiedener Zweitchemotherapie zu verabreichen. Kemp et al., 1996, J. Clin. Oncol. 14:2101-2112. Zusätzlich kann die Arzneimitteltherapie für andere Zustände beeinträchtigt werden, entweder weil die Agenzien renal ausgeschieden werden oder infolge ihres intrinsischen Potentials, die Nierenfunktion zu verschlechtern. Die Nephrotoxizität ist auch mit anderen Platinkoordinationskomplexen, wie beispielsweise Carboplatin, verbunden, die auch verwendet werden, um Krebserkrankungen zu behandeln.

[0017] Die mit Cisplatin verbundene Nephrotoxizität ist kumulativ, d. h. ein zunehmender Schaden tritt bei wiederholten Therapieverläufen auf. Daugaard et al., 1989, „Cisplatin nephrotoxicity," Cancer Chemother. Pharmacol. 21:1; du Bois, et al., 1994, "Cisplatin and carboplatin induced acute, cumulative and chronic nephrotoxicity," Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res. 35:A1475. Der Verlust der Nierenfunktion, der sekundär zu Cisplatin auftritt, ist typischerweise andauernd. Macleod et al., 1988, „The effect of cisplatin on renal function in patients with testicular tumors," Clin. Radiol. 39:190-192; Aass et al., 1990, "Renal function related to different treatment modalities for malignant germ cell tumors," Br. J. Cancer 62:842-846; Meijer, et al., 1983, "Influence of combination chemotherapy with cisdiammine chloroplatinum on renal function: Long term effects," Oncology 40:170-173. Risikofaktoren für die Entwicklung dieser toxischen Wirkung umfassen Alter, eine Vorgeschichte bezüglich Nierenbestrahlung, Dehydratisierung und Alkoholismus. Anand et al., 1993, „Newer insights into cisplatin nephrotoxicity," Ann. Pharmacother. 27:1519-1525.

[0018] Mit der Verabreichung von Cisplatin und anderen Platinkoordinationskomplexen verbundene Nephrotoxizität wird allgemein während der zweiten Woche nach einer Dosis beobachtet und drückt sich in den Erhöhungen des BUN und/oder Serumkreatinins und/oder einer Verringerung der Kreatinin-Clearance oder Serummagnesiums aus. Die Nierentoxizität wird mit wiederholten Gaben des Arzneimittels verlängert und schwerwiegender. Die Nephrotoxizität kann bei Patienten mit vorher bestehenden Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes oder Bluthochdruck, ebenso wie Individuen, die andere Nephrotoxine, wie beispielsweise Aminoglykosidantibiotika oder Pilzmittel, wie beispielsweise Amphoterecin, erhalten, akzentuiert sein. Mögliche Optionen, um die kumulative Cisplatin-Nierentoxizität zu verringern, sind begrenzt und umfassen im Allgemeinen die Verringerung der Dosierung oder der Häufigkeit der Verabreichung, was beides mit dem Risiko einer potentiellen Verringerung der Antitumorwirksamkeit verbunden ist. Kemp et al., 1996, J. Clin. Oncol. 14:2101-2112. Vorbehandlung oder gleichzeitige Verabreichung von Amifostin ist ebenfalls eine Option, aber diese Behandlungen sind nicht immer wirksam.

[0019] Zusätzlich zur Nephrotoxizität gehen viele andere Toxizitäten mit der Verabreichung von Platinkoordinationsverbindungen einher. Beispielsweise ist Ototoxizität bei bis zu 31 % der Patienten beobachtet worden, die mit einer Einzeldosis Cisplatin (50 mg/m²) behandelt worden sind, und äußert sich als Tinnitus und/oder Hörverlust im Hochfrequenzbereich (4000 – 8000 Hz). Eine verringerte Fähigkeit, normale Gesprächstöne zu hören, kann gelegentlich auftreten. Taubheit nach der anfänglichen Dosis von Cisplatin ist selten berichtet worden. Hörverlust kann unilateral oder bilateral sein und neigt dazu, mit wiederholten Dosen häufiger und schwerer zu werden. Zusätzlich tritt Myelosuppression bei 25-30 % der mit Cisplatin behandelten Patienten auf. Die Tiefpunkte der zirkulierenden Plättchen und Leukozyten treten zwischen den Tagen 18 bis 23 auf, wobei sich die meisten Patienten bis zum Tag 39 wieder erholen. Leukopenie und Thrombozytopenie werden bei höheren Dosierungen beobachtet (> 50 mg/m²).

[0020] Neurotoxizität, üblicherweise gekennzeichnet durch periphere Neuropathien, ist ebenfalls mit der Verabreichung von Platinkoordinationskomplexen verbunden. Die Neuropathien, in Form von Verlust oder Entstellungen der Sinnesempfindung, oder Verlust von Feinmotorikfunktion tritt üblicherweise nach verlängerter Therapie (4-7 Monate) auf; es ist jedoch berichtet worden, dass neurologische Symptome nach einer einzigen Dosis auftreten. Obwohl Symptome und Zeichen von Cisplatin-induzierter Neuropathie sich üblicherweise während der Behandlung entwickeln, können Symptome einer Neuropathie 3 bis 8 Wochen nach der letzten Dosis des

Platinkoordinationskomplexes beginnen.

[0021] Im Allgemeinen wird im Falle von Cisplatin-induzierten Neuropathie-Symptomen Cisplatin abgesetzt, bis die Symptome abklingen oder verschwinden. Die Neuropathie kann sich jedoch fortsetzen, selbst nachdem die Behandlung abgesetzt wurde. Einige vorläufige Belege legen nahe, dass bei einigen Patienten die Neuropathie unumkehrbar ist. Lhermitte-Zeichen, dorsale Säulenmyelopathie, autonome Neuropathie, Verlust von Geschmack und Anfälle sind ebenfalls berichtet worden. Muskelkrämpfe, definiert als lokalisierte, schmerzhafte unfreiwillige Skelettmuskelkontraktionen mit plötzlichem Beginn und kurzer Dauer oder Verlust an ausreichender motorischer Funktion, so dass ein Patient für die Fortbewegung einer Gehhilfe oder eines Rollstuhles bedarf, sind berichtet worden und treten üblicherweise bei Patienten auf, die eine vergleichsweise hohe kumulative Dosis an Cisplatin erhalten haben und fortgeschrittene symptomatische Stadien peripherer Neuropathie zeigen. Amifostin hat die Fähigkeit gezeigt, das Auftreten von Neuropathien zu verringern, wenn es vor Cisplatin verabreicht wird. In einer prospektiven Evaluierung von Patienten, die mit Cisplatin-Behandlungsschemata ± Amifostin am Krebszentrum des Krankenhauses der Universität von Pennsylvania behandelt worden sind, wiesen Patienten, die mit Amifostin vorbehandelt wurden, eine geringere Häufigkeit von Cisplatin-Neuropathien auf und das Einsetzen von Neuropathien trat bei signifikant höheren kumulativen Dosen an Cisplatin auf [Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE: Cisplatin neuropathy: Risk factors, prognosis and protection by WR-2721. Cancer 61:2192-2195, 1988]. Die Fähigkeit von Amifostin vorbehandlung, das Auftreten und die Schwere von Cisplatin-Neuropathie signifikant zu verringern, wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie von Cisplatin und Cyclophosphamid ± Amifostin bei Frauen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs bestätigt [Kemp G, Rose P, Lurain J et al.: Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide and cisplatin induced toxicities: Results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 14:2101-2112, 1996].

[0022] Paclitaxel ist indiziert nach dem Versagen von Erst- oder nachfolgender Chemotherapie für die Behandlung von metastatischem Karzinom des Ovars. Paclitaxel ist auch indiziert für die Behandlung von Brustkrebs nach Versagen einer Kombinationstherapie für metastatische Erkrankung oder bei einem Rezidiv innerhalb von sechs Monaten mit Adjuvantstherapie. Paclitaxel ist dafür bekannt, dass es die folgenden nachteiligen Wirkungen aufweist: Neutropenie, Leukopenie, periphere Neuropathie und Gelenkschmerz/Muskelschmerz und andere neurologische Manifestationen. Die Ergebnisse einer klinischen Studie mit Amifostin und ansteigenden Dosen

von Paclitaxel ergaben, dass eine Vorbehandlung mit Amifostin sowohl höhere Einzeldosen als auch höhere kumulative Dosen von Paclitaxel ohne das Auftreten von Dosis-limitierenden Neuropathien und Gelenkschmerzen/Muskelschmerzen zu verabreichen erlaubten [DiPaolo R et al.: Amifostine and dose intense paclitaxel in patients with advanced malignancies. Cancer Therapeutics, Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, Band 16 (Zusammenfassung 826) 235a (1997)]. Diese können akzentuiert werden, wenn das Arzneimittel mit anderen neurotoxischen Agenzien wie beispielsweise Cisplatin kombiniert ist. Viele Patienten, die Paclitaxel erhalten, leiden auch unter niedrigem Blutdruck, asymptomatischer Bradykardie und gelegentlichen Episoden stiller ventrikulärer Tachykardie.

[0023] Es besteht somit ein Bedarf für ein chemisches Agens zur Behandlung der Symptome von Neurotoxizität und Nephrotoxizität, die aus der Verabreichung bestimmter therapeutischer Agenzien resultieren, insbesondere Chemotherapeutika, Strahlentherapie oder Krankheitszuständen wie beispielsweise Diabetes.

3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft, teilweise, die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Toxizitäten, die mit der Verabreichung von einem oder mehreren therapeutischen Agenzien an ein Säugetier verbunden sind, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von einer oder mehreren Aminothiol-Verbindungen oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon an das Säugetier nach dem Auftreten von einer oder mehreren der Toxizitäten umfasst. Man hat unerwarteterweise entdeckt, dass Amifostin und seine Salze, Metaboliten, Analoga und Derivate verwendet werden können, um neurologische oder nephrologische Störungen zu behandeln oder umzukehren, die bei Menschen als Ergebnis einer Vielzahl von Insulten auftreten, einschließlich Behandlung mit therapeutischen Agenzien, Krebschemotherapie und/oder Strahlentherapie. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung von den besagten Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von neurologischen oder nephrologischen Störungen, die aus einer Vielzahl von Stoffwechselstörungen resultieren, einschließlich Diabetes, und für die Behandlung von neurologischen und nephrologischen Störungen, die durch eine unbekannte Ätiologie induziert sind.

[0025] In einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung somit die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Toxizitäten, die mit der Verabreichung eines chemotherapeutischen Agens

verbunden sind, wobei Amifostin oder Salze, Metaboliten, funktionale Derivate, funktionale Analoga, Ester und Pro-Drugs davon nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Agens verabreicht werden, oder, alternativ, bei dem ersten Zeichen von Toxizität, die durch ein oder mehrere chemotherapeutische Agenzien verursacht wird. Die vorliegende Erfindung betrifft weiter Toxizitäten, die mit der Verabreichung von therapeutischen Agenzien verbunden sind, wobei Amifostin oder Salze, Metabolite, funktionale Derivate, funktionale Analoga, Ester und Pro-Drugs davon nach dem klinischen Auftreten von Toxizitäten nach therapeutischer Behandlung verabreicht werden. In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung von Toxizitäten, die mit der Exposition eines Säugetiers gegenüber Strahlentherapie verbunden sind, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von einer oder mehreren Aminothiol-Verbindungen oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, nach dem Auftreten der Toxizität an das Säugetier umfasst.

[0026] Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Neurotoxizität und Nephrotoxizität bereit, die mit der Verabreichung eines chemotherapeutischen Agens verbunden sind, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Amifostin oder einem Salz, Metaboliten, Ester, funktionalen Derivat, funktionalen Analog und Pro-Drugs davon nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Agens umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Verbindung der Erfindung einen oder mehrere Tage nach der Verabreichung des chemotherapeutischen Agens verabreicht, bevorzugterweise nachdem die Erkrankung aufgetreten und festgestellt worden ist.

[0027] Toxizitäten, die gemäß den Verfahren der Erfindung behandelbar sind, umfassen jene, die mit der Verabreichung von chemotherapeutischen Agenzien verbunden sind, einschließlich Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Vincristin, Navelbin, Gemcitabin, Topotecan, Irinotecan, Doxorubicin und anderen Arzneimitteln, die hierin offenbart sind. Andere Störungen, Toxizitäten, und Toxizität-verursachende Agenzien sind hierin beschrieben.

[0028] In noch einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von neurologischen oder nephrologischen Störungen, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von einer oder mehreren Aminothiol-Verbindungen oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon umfasst, an einem Patienten, der einer derartigen Behandlung

bedarf, nach dem Auftreten der neurologischen oder nephrologischen Störungen. Die Störung kann chemisch induziert, Arzneimittel-induziert, durch das Alter bedingt, durch Exposition gegenüber Strahlung induziert, oder durch eine Vielzahl von metabolischen Störungen induziert sein, einschließlich Diabetes. Zusätzlich kann die Störung eine Nephrotoxizität oder -Nephrotoxizität sein, die mit der Verabreichung von Strahlentherapie mit einem oder mehreren therapeutischen Agenzien verbunden ist. Die Verwendungen der vorliegenden Erfindung sind auch geeignet für die Behandlung von Störungen, die durch eine unbekannte Ätiologie induziert sind. Neurologische Störungen, die gemäß den Verfahren der Erfindung behandelbar sind, umfassen periphere Neuropathie, autonome Neuropathie, zentrale Neuropathie, Muskelschwäche, Arthralgie oder Myalgie. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung der klinischen Symptome und Störungen, die mit Typ I- oder Typ II-Diabetes beim Menschen verbunden sind, wobei eine therapeutisch wirksame Menge von einer oder mehreren Aminothiol-Verbindungen oder einem Salz, Hydrat oder Metaboliten davon einem diabetischen Menschen verabreicht werden.

4. KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0029] [Fig. 1](#) ist ein Diagramm, das die Serumkreatinintiter (mg/dl) einer 61-jährigen Patientin zeigt, die unter Nierenversagen litt, das durch Cisplatin induziert war, das in Kombination mit Paclitaxel gegeben wurde. Das Diagramm zeigt eine Anfangsserumkreatininkonzentration von etwa 1,0 mg/dl vor Verabreichung von Cisplatin, einen Maximaltitert von 5,5 mg/dl nach Verabreichung von Cisplatin und einen Abfall des Serumkreatinintiters auf etwa 2,8 mg/dl nach Behandlung mit Amifostin.

5. DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0030] Es gibt derzeit eine Anzahl von chemotherapeutischen Agenzien, die verwendet werden können gegen verschiedene Krebserkrankungen, einschließlich solide Tumoren und Leukämien. Unglücklicherweise rufen diese Chemotherapeutika oftmals nachteilige oder unerwünschte Nebenwirkungen hervor, die die Möglichkeiten des Arztes beschränken, den pharmazeutischen Wirkstoff wirksam zu verwenden. Am Wichtigsten ist, dass Chemotherapeutika Gewebeschäden und Organschäden verursachen können, die für den Patienten nicht nur schmerzhaft sind, sondern auch irreversibel oder lethal sein können, abhängig von der Toleranz und dem Zustand des Patienten.

[0031] Die Erfinder haben sehr überraschenderweise und unerwarteterweise gefunden, dass die Verabreichung von Amifostin und verwandten Aminothiol-Verbindungen, wie sie hierin offenbart sind, ver-

wendet werden kann, um die Toxizitäten umzukehren oder zu behandeln, die mit der Verabreichung von verschiedenen Chemotherapeutika, insbesondere Platinkoordinationskomplexen wie beispielsweise Cisplatin und Paclitaxel, verbunden sind. Genauer können nach klinischem Nachweis von Neurotoxizität oder Nephrotoxizität, die üblicherweise mit der Verabreichung von Cisplatin oder Paclitaxel verbunden ist, Amifostin und verwandte Verbindungen verwendet werden, um den Patienten zu retten, wobei die Gesamtbehandlung/Therapie verbessert wird.

[0032] Teilweise auf der Grundlage dieser Entdeckung umfasst die vorliegende Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von neurologischen oder nephrologischen Störungen bei einem Menschen, was die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Amifostin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz, Ester, Analog, Metaboliten, Derivat oder einer Pro-Drug davon umfasst. Die Neuro- und Nephrotoxizitäten, die gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelbar sind, können aus einer Vielzahl von Verletzungen entstehen, einschließlich Krebschemotherapie, Strahlentherapie, AIDS, Chemotherapie, Therapie gegen Pilze und antibakterieller Therapie und I.V.-Kontrastagenzien. Diese Aminothiol-Verbindungen können auch verwendet werden, um neurologische oder nephrologische Störungen zu behandeln, die durch Alter und metabolische Störungen induziert sind, einschließlich Diabetes. Die vorliegende Erfindung ist auch geeignet für die Behandlung von neurologischen und nephrologischen Störungen, die durch eine unbekannte Ätiologie induziert sind. Die Erfindung ist wirksam bei der Behandlung von Patienten mit und ohne Krebserkrankung, ebenso wie Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie unterziehen oder einer solchen unterzogen haben. Es sollte anerkannt werden, dass die vorliegende Erfindung auch die Behandlung von verschiedenen Krebserkrankungen durch die kombinierte Verwendung von einem chemotherapeutischen Agens und einem oder mehreren der Aminothiol-Rettungsagenzien wie beispielsweise Amifostin, wie sie hierin offenbart sind, umfasst. In der Tat kann die Verwendung dieser Rettungsagenzien die fortgesetzte Verwendung des Chemotherapeutikums erlauben, das andernfalls infolge von Toxizität abgesetzt oder zeitlich verschoben worden wäre.

[0033] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments bereit zur Behandlung von Toxizitäten, die mit der Verabreichung eines therapeutischen Agens verbunden sind, wobei Amifostin oder eine verwandte Verbindung nach der Verabreichung des therapeutischen Agens verabreicht wird. Die Verabreichung von Amifostin und der hierin offenbarten Verbindun-

gen nach dem Auftreten von Toxizitäten, die mit der Verabreichung des therapeutischen Agens verbunden sind, verbessert und kehrt die Zeichen und Symptome dieser Toxizitäten um. Die vorliegende Erfindung umfasst somit die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Toxizitäten, die mit Chemotherapie verbunden sind, durch Verabreichung von Amifostin, oder Salzen, Metaboliten, funktionalen Derivaten, funktionalen Analoga, Estern und Pro-Drugs davon nach der therapeutischen Behandlung.

[0034] Die vorliegende Erfindung stellt weiter die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Toxizitäten bereit, die mit der Verabreichung eines Chemotherapeutikums verbunden sind, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge von Amifostin oder einem Metaboliten, funktionalen Derivat oder Analog davon, oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon nach dem Auftreten von einer oder mehreren der Toxizitäten umfasst.

[0035] Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Aminothiol-Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Neurotoxizität und Nephrotoxizität bereit, die mit der Verabreichung von Cisplatin- oder Paclitaxel-Mitteln verbunden ist, die die Verabreichung einer pharmazeutisch wirksamen Menge von Amifostin oder einem Salz, Metaboliten, Ester, funktionalen Derivat, funktionalen Analog und Pro-Drugs davon nach der Verabreichung des Chemotherapeutikums umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung verabreicht, nachdem die Störung aufgetreten und festgestellt worden ist, typischerweise einen oder mehrere Tage nach der Verabreichung des Chemotherapeutikums.

[0036] Die Erfindung umfasst auch die Verwendung von Aminothiolen für die spezifische Behandlung von peripherer Neuropathie, zentraler Neuropathie, autonomer Neuropathie, Muskelschwäche und Myalgie.

5.1 Aminothiole und verwandte Verbindungen, die im Rahmen der Erfindung nützlich sind

[0037] Wie oben festgehalten, umfassen die Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, Amifostin (WR-2721), ebenso wie Salze, Hydrate, aktive Metaboliten, Pro-Drugs und funktionale Derivate und Analoga. Genauer gesagt umfasst die Erfindung alle Pro-Drugs und Metabolite von Amifostin und Pro-Drugs der aktiven Metabolite. Somit sind Verbindungen, von denen die Fachleute auf dem Gebiet wissen, dass sie für die Verabreichung an Menschen geeignet sind und von denen bekannt ist, dass sie Metabolite sind oder anderweitig in aktive Thiole um-

gewandelt werden, einschließlich Metaboliten wie beispielsweise WR-1065 und WR-3278 (Disulfid) und das oral bioverfügbare WR-151327 und seine aktiven Thiole, einschließlich Metaboliten wie beispielsweise WR-151326 und sein korrespondierendes Disulfid, von der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0038] In ähnlicher Weise sind hierin Aminothiole beschrieben, die eine Aktivität aufweisen ähnlich der von Amifostin und seinen Metaboliten. Bevorzugterweise sind diese Verbindungen strukturell mit Amifostin verwandt. Alternativ sind diese Verbindungen Pro-Drugs, die in vivo zu einem biologisch aktiven Agens metabolisiert werden. Diese Verbindungen sind ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Spezifische Beispiele sind hierin veranschaulicht.

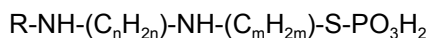
[0039] Aminothiol-Verbindungen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, werden durch die allgemeine Formel (I) wiedergegeben:



wobei R_1 Wasserstoff, C_1 - C_7 -Aryl, C_1 - C_7 -Acyl oder C_1 - C_7 -Alkyl ist; R_2 Wasserstoff, PO_3H_2 oder R_3 ist, wobei R_3 $R_1NH(CH_2)_n(CH_2)_mS-$ ist; n und m jeweils eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist und bevorzugterweise eine ganze Zahl von 2 bis 6.

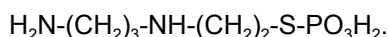
[0040] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung umfassen auch die Verwendung von pharmazeutisch akzeptablen Salzen und Hydraten der Verbindungen der obigen Formel (I).

[0041] Bevorzugte Verbindungen, die bei den Verfahren der Erfindung nützlich sind, sind die $S-\omega(\omega$ -Amino-alkylamino)alkyldihydrogenphosphothioatanaloga, die durch die folgende Formel dargestellt sind:

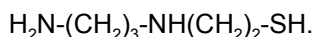


wobei R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe ist, die 1 bis 7 Kohlenstoffatome enthält und m und n unabhängig einen Wert von 1 bis 10, bevorzugterweise 2 bis 6 aufweisen.

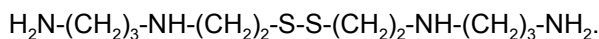
[0042] Die chemische Struktur von Amifostin (WR-2721) kann wie folgt dargestellt werden:



[0043] Ein bevorzugter Metabolit von Amifostin ist eine dephosphorylierte freie Thiolform, die als WR-1065 bekannt ist (chemische Nomenklatur: $S-2-(3$ -Aminopropylamin)ethanthiol), die wie folgt dargestellt werden kann:



[0044] Ein weiterer bevorzugter Metabolit von Amifostin ist sein Disulfid, das als WR-33278 bekannt (chemische Nomenklatur: [2-[(Aminopropyl)amino]ethanthiol]-N,N'-dithioidi-2,1-ethandiyl)-bis-1,3-propandiamin), das wie folgt dargestellt werden kann:



[0045] Ein bevorzugtes Analog von Amifostin ist die als WR-151327 bezeichnete Verbindung (chemische Nomenklatur: 1-Propanthiol-3-[[3-methylamino)propyl]amino]-dihydrogenphosphothioat), das wie folgt dargestellt werden kann:



[0046] Ein weiteres bevorzugtes Analog von Amifostin ist die als WR-151326 bezeichnete Verbindung, eine dephosphorylierte freie Thiolform von WR-151327 mit der chemischen Struktur: $\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$.

[0047] Andere spezifische Verbindungen, die für die Verwendung in der Erfindung nützlich sind, sind:

S-1-(Aminoethyl)thiophosphorsäure (WR-638);
S-[2-(3-Methylaminopropyl)aminoethyl]phosphothioatsäure (WR-3689);
S-2-(4-Aminobutylamino)ethylthiophosphorsäure (WR-2822);
3-[(2-Mercaptoethyl)amino]propionamid-p-toluensulfonat (WR-2529);
S-1-(2-Hydroxy-3-amino)propylthiophosphorsäure (WR-77913);
2-[3-(Methylamino)propylamino]ethanthiol (WR-255591);
S-2-(5-Aminopentylamino)ethylthiophosphorsäure (WR-2823);
1-[3-(3-Aminopropyl)thiazolidin-2-yl]-D-glucose-1,2,3,4,5-pentan-pentoldihydrochlorid (WR-255709).

[0048] Zusätzliche Aminothiole, die für die Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen S-2-(3-Ethylaminopropylamino)ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(3-Aminopropylamino)-2-methylpropyldihydrogenphosphothioat, S-2-(2-Aminoethylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(4-Aminobutylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(5-Aminopentylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(6-Aminohexylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(2-Methylaminoethylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat, S-2-(3-Methylaminopropylamino)-2-ethyl-dihydrogenphosphothioat und S-3-(3-Methylaminopropylamino)-3-propyldihydrogenphosphothioat (WR-151327) und pharmazeutisch akzeptable Salze davon. Bevorzugterweise ist das Aminothiol

Amifostin, WR-1065, WR-33278, WR-151327 oder WR-151326; am bevorzugtesten ist es Amifostin.

[0049] Amifostin und viele seiner Salze, Analoga und Derivate, die für die Verwendung in den Verfahren der Erfindung geeignet sind, sind kommerziell erhältlich oder können leicht unter Verwendung von Standardtechniken hergestellt werden. Die Aminothiol-Verbindungen, die in den Verfahren der Erfindung nützlich sind, können hergestellt werden durch Verfahren, die in der Technik bekannt sind (siehe z. B. Cortese, 1943, Organic Synthesis S. 91-93, Coll. Bd. II, Blatt, Hrsg., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY; Akerfeldt, 1960, Acta Chem. Scand. 14:1980; Piper et al., 1966, Chem. Ind. (London):2010). Bestimmte Aminothiol-Verbindungen, ebenso wie Verfahren zur Synthese derartiger Verbindungen sind detailliert in US-Patent 3,892,824 von Piper et al., den US-Patenten 5,424,472 und 5,591,731, beide von Kennedy et al., und WO 96/25045 beschrieben.

[0050] Die Aminothiol-Verbindungen, die bei den Verfahren der Erfindung nützlich sind, können in der Form von freien Säuren, freien Basen oder pharmazeutisch akzeptablen Additionssalzen davon vorliegen. Derartige Salze können leicht hergestellt werden durch Behandlung einer Aminothiol-Verbindung mit einer geeigneten Säure und/oder Base. Derartige Säuren umfassen, beispielsweise und nicht limitierend, anorganische Säuren wie beispielsweise Wasserstoffsäuren (Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Fluorwasserstoff etc.), Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure etc. und organische Säuren wie beispielsweise Essigsäure, Propansäure, 2-Hydroxyessigsäure, 2-Hydroxypropansäure, 2-Oxopropansäure, Propandisäure, Butandisäure etc. Umgekehrt kann das Salz in die freie Baseform durch Behandlung mit Alkali umgewandelt werden.

[0051] Die bei den Verfahren der Erfindung nützlichen Aminothiol-Verbindungen, ebenso wie die pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze davon können in einer hydratisierten, solvatierten oder wasserfreien Form vorliegen. Verfahren zum Herstellen derartiger Formen werden für die Fachleute auf dem Gebiet der organischen Chemie offenkundig sein.

5.2 Definitionen

[0052] Wie hierin verwendet bedeutet der Begriff „Aminothiol“ eine Verbindung, die durch die Formel (I), wie sie in Abschnitt 5.1 oben angegeben ist, dargestellt ist, oder irgendeine andere hierin offenbarte Verbindung.

[0053] Der Begriff „Rettungsagens“, wie hierin verwendet, soll eine Verbindung bezeichnen, die in der Lage ist, die Zeichen und Symptome und die Pathologie, die mit der Verabreichung von Chemotherapeutika, Strahlung und Pathologie von damit verbun-

denen Erkrankungen verbunden sind, zu mildern, zu behandeln, umzukehren, zu verringern oder zum Stillstand zu bringen.

[0054] Wie hierin verwendet bezeichnet der Begriff „Störung“ ein Leiden, eine Erkrankung oder eine Krankheit, die sich durch eine Unterbrechung, ein Aufhören, eine Störung oder Anomalität von Körperfunktionen, -systemen oder -Organen ausdrückt.

[0055] Wie hierin verwendet bedeutet der Begriff „Toxizität“ eine Störung, die durch ein erkanntes ätiologisches Agens oder Agenzien, eine identifizierbare Gruppe von Zeichen und Symptomen, einschließlich Nebenwirkungen, unerwünschten Wirkungen, ungewünschten Wirkungen oder anomalen Zeichen oder Symptomen oder konsistenten anatomischen Änderungen, gekennzeichnet ist.

[0056] Die bevorzugten Patienten der vorliegenden Erfindung sind Säugetiere, einschließlich Menschen. Die Patienten umfassen Krebspatienten, die sich einer Chemotherapie, Strahlentherapie oder beiden unterziehen oder unterzogen haben; AIDS-Patienten und Diabetiker.

[0057] Der Begriff „behandeln“, wie hierin verwendet, soll die Verabreichung des Rettungsagens der vorliegenden Erfindung, bevorzugterweise Amifostin oder ein funktionales Analog oder Derivat davon, an einen Patienten bedeuten zu Zwecken, die die Verbesserung von Symptomen oder die Umkehr von Toxizitäten umfasst, die mit Chemotherapie verbunden sind.

[0058] Wie hierin verwendet bezeichnet der Begriff „umkehren“, dass das Fortschreiten der Krankheit, der Störung oder der Toxizität inhibiert wird und ihre Symptome umgekehrt oder verbessert werden.

5.3 Zu behandelnde Toxizitäten/Störungen

[0059] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung umfassen die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine wirksame Menge eines Aminothiols der Erfindung enthält, in einem akzeptablen Träger an einen Patienten während oder bevorzugterweise nachdem der Patient sich einer Therapie unterzogen hat. Das Aminothiol ist bevorzugterweise Amifostin, alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch aktiven Agenzien, die bei der Behandlung von Toxizitäten nützlich sind, die mit Therapie verbunden sind. Im Umfang der Erfindung umfasst ist auch die Verabreichung von Zusammensetzungen, die eine Mischung aus zwei oder mehreren der Aminothiol-Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfasst, wie oben beschrieben.

[0060] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung

sind nützlich für die Behandlung von Toxizitäten, die mit einer großen Vielzahl von therapeutischen Agenzien verbunden sind. Zusätzlich sind die Verfahren der Erfindung nützlich für die Behandlung einer Vielzahl von neurologischen und nephrologischen Störungen, die aus einer Vielzahl von Verletzungen resultieren.

5.3.1 Chemisch oder Strahlen-induzierte Toxizitäten

[0061] In einer Ausführungsform werden die Verfahren der Erfindung verwendet, um Toxizitäten zu behandeln, die mit der Verabreichung von chemotherapeutischen Agenzien verbunden sind, die Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Vinblastin, Vincristin und Methotrexat umfassen. In einer weiteren Ausführungsform werden die Verfahren der Erfindung verwendet, um Toxizitäten zu behandeln, die mit Strahlentherapie (Röntgen-, Kern- und insbesondere Gammastrahlung) verbunden sind.

[0062] Die Verfahren der Erfindung können verwendet werden, um Toxizitäten zu behandeln, die mit der Verabreichung der folgenden chemotherapeutischen Agenzien verbunden sind: Taxane wie beispielsweise Paclitaxel und Docetaxel; Alkylierungsagenzien, die Stickstoffsengase wie beispielsweise Mechlorethamin, Cyclophosphamid, Ifosamid, Melphalan (Phenylphenyllost) und Chlorambucil umfassen; Ethylenimine und Methylmelamine wie beispielsweise Altretamin, Diaziquon (AZQ) und Thiotepa; Alkylsulfonate wie beispielsweise Busulfan; Nitrosoharnstoffe wie beispielsweise Carmustin (BCNU), Lomustin (CCNU), Semustin (Methyl-CCNU) und Streptozocin (Streptozotocin); und Triazene wie beispielsweise Dacarbazin (DTIC; Dimethyltriazeneimidazolcarboxamid); Antimetabolite, die Folsäureanaloga wie beispielsweise Methotrexat, Trimetrexat und andere Dihydrofolate umfassen; Pyrimidinanaloga wie beispielsweise Fluoruracil (5-Fluoruracil; 5-FU), Floxuridin (Fluordesoxyuridin; FUDR) und Cytarabin (Cytosinarabinosid); Purinanaloga und verwandte Inhibitoren wie beispielsweise Mercaptopurin (6-Mercaptopurin; 6-MP), Thioguanin (6-Thioguanin; TG) und Pentostatin (2'-Desoxycoformycin); natürliche Produkte, die Vinca-Alkaloide enthalten wie beispielsweise Vinblastin, Vincristin, Navelbin und Vincristin; Epipodophylotoxine wie beispielsweise Etoposid und Teniposid; Antibiotika wie beispielsweise Dactinomycin (Actinomycin D), Daunorubicin (Daunomycin; Rubidomycin); Doxorubicin, Bleomycin, Plicamycin (Mithramycin) und Mitomycin (Mitomycin C); Enzyme wie beispielsweise L-Asparaginase; und Mittel, die die biologische Antwort modifizieren, wie beispielsweise Interferon- α und andere Interferone; Platinkoordinationskomplexe wie beispielsweise Cisplatin (cis-DDP) und Carboplatin; Anthracendione wie beispielsweise Mitoxantron; substituierte Harnstoffe wie beispielsweise Hydroxyharnstoff; Methylhydrazid-Derivate wie beispielsweise Procarbazine (N-Me-

thylhydrazin, MIH), und adrenocorticale Suppressiva wie beispielsweise Mitotan (o,p'-DDD) und Aminoglutethimid; Hormone und Antagonisten, die Adrenocorticosteroide wie beispielsweise Prednison umfassen; Progestine wie beispielsweise Hydroxyprogesteroncaproat, Medroxyprogesteronacetat und Megestrolacetat; Estrogene wie beispielsweise Diethylstilbestrol und Ethinylestradiol; Antiestrogene wie beispielsweise Tamoxifen; Androgene wie beispielsweise Testosteronpropionat und Fluoxymetsteron; Antiandrogene wie beispielsweise Flutamid; und Analoga des Gonadotropin-freisetzenden Hormons wie beispielsweise Leuprolid; Camptothecine wie beispielsweise Irinotecan, Topotecan; Gemcitadine wie beispielsweise Gemcitabin; Estramustinphosphat, VM-26 (Vumon) und All-trans-Retinoesäure (ATRA). Diese Agenzien werden normalerweise bei der Behandlung von Kopf- und Hals-, Eierstock-, Brust-, Colon-, Lungen-, Prostata-, Hoden- und Zervixkrebskrankungen ebenso wie bestimmten Lymphomen, Leukämien und Krebskrankungen des ZNS verwendet.

[0063] Die Toxizitäten, die mit der Verabreichung dieser Agenzien oder Strahlentherapie verbunden sind, umfassen Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Ototoxizität, Myelosuppression, Cardiotoxizität, Alopecie, Unfruchtbarkeit und lokale Entzündung von Extravasation in die Haut, Xerostomie und Mucositis.

[0064] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind auch geeignet für die Behandlung vergleichbarer Toxizitäten, die mit antiviralen Mitteln wie beispielsweise ddI (Didanosin), ddC (Zalcitabin), d4T (Stavadin), 3TC (Lamivudin), AZT (Zidovudin, 3'Azido-3'-Desoxythymidin) und dergleichen, antibakteriellen Mitteln wie beispielsweise Aminoglykosiden und Pilzmitteln wie beispielsweise Amphotericin B verbunden sind.

5.3.2 Zu behandelnde Nierenstörungen

[0065] Die folgenden Nierenstörungen, die auch hierin als Nierenerkrankungen bezeichnet werden, können gemäß den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelt werden: Verschiedene Arten von Glomerulonephritis, einschließlich diffuser Formen von Glomerulonephritis wie beispielsweise akute poststreptokokkale, akute non-streptokokkale, schnell progressierende, chronisch progressierende und chronische im Endstadium; fokale Formen von Glomerulonephritis, wie beispielsweise jene mit systemischer bakterieller Infektion, mit mutmaßlich immunologischem Ursprung, d. h. IgA fokale Glomerulonephritis und erbliche Formen; nephrotische Syndrome wie beispielsweise glomeruläre Minimalveränderungen, Lipidnephrose, Nierenerkrankung mit minimalen Veränderungen, segmentale glomeruläre Herdsklerose, angeborenes nephrotisches Syndrom, membranoproliferative Glomerulonephritis, idiopathische membranöse Nierenerkrankung (membranöse

Glomerulonephritis), systemischer Lupus erythematoses, systemische Infektion oder Überempfindlichkeitsreaktionen, Kreislaufstörungen und Nierenvenenthrombose, Amyloidose, und Schwangerschaftstoxikose; Nierenerkrankungen vaskulären Ursprungs wie beispielsweise hypertensive Gefäßkrankheit, benigne Nephrosklerose, maligne Nephrosklerose, diabetische Nierenerkrankung, Niereninfarkt, Polyarteritis nodosa und Wegener'sche Granulomatose; thrombotische Nierenerkrankungen wie beispielsweise disseminierte intravaskuläre Koagulation, beidseitige Nierenrindennekrose, hämolytisches urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura; Sklerodermie, Strahlennephritis; Tubuluskrankheiten wie beispielsweise akute tubuläre Nekrose, einschließlich toxische Nierenerkrankung und ischämische tubuläre Nekrose, osmotische Nierenerkrankung, hypokaliämische Nierenerkrankung, chronische interstitielle und tubuläre Erkrankungen wie beispielsweise Nierenbecken- und Nierengewebeentzündung, Pyelonephritis, tuberkulöse Pyelonephritis, obstruktive Harnwegserkrankung, Nierenpapillennekrose, Nierenerkrankung durch Missbrauch von Analgetika, Nierenerkrankung durch ein multiples Myelom, Gichtnephropathie, hyperkalzämische Nephropathie und Nierenverkalkung, und Nierensteinleiden; angeborene Missbildungen und Anomalien wie beispielsweise Agenesie und Hypoplasie, Verschmelzung, Organverlagerung und Verdoppelung, Dysplasie und polyzystische Dysplasie, angeborene obstruktive microzystische Erkrankung, einfache Zysten, polyzystische Erkrankung bei Kindern, polyzystische Erkrankung bei Erwachsenen, und medulläre zystische Nierenerkrankung; Nierentumore wie beispielsweise benigne Tumore, die adrenokortikale Knötchen beinhalten, Hamartome, mesenchymale Tumoren, und kortikale Rindenadenome; und maligne Tumoren wie beispielsweise Drüsengewebskrebs, Nierenadenosarkom, leukämische Infiltration und Übergangsepithelkarzinom.

5.3.3 Zu behandelnde metabolische Störungen

[0066] Die vorliegende Erfindung stellt Verfahren bereit für die Behandlung einer großen Bandbreite von metabolischen Störungen. Eine derartige metabolische Störung ist Diabetes. Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind auch geeignet für die Behandlung von Störungen betreffend den Basalmetabolismus, d. h. Wärmeproduktion eines Individuums auf dem niedrigsten Level der Zellchemie im Wachzustand oder die minimale Menge an Zellaktivität, die mit den fortgesetzten organischen Funktionen der Atmung, des Blutkreislaufes und der Sekretion verbunden sind; Kohlenhydratmetabolismus, d. h. die Veränderungen, die Kohlenhydrate in den Geweben erfahren, einschließlich der Oxidation, der Abbau und die Synthese; Elektrolytmetabolismus, d. h. die Veränderungen, die verschiedene essentielle Mineralien, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium etc. in den

Flüssigkeiten und Geweben des Körpers erfahren; Fettmetabolismus, d. h. die chemischen Änderungen, die Oxidation, der Abbau und die Synthese, die Fette in den Geweben erfahren; Proteinmetabolismus, d. h. die chemischen Veränderungen, der Abbau und die Synthese, die ein Protein in den Geweben erfährt; respiratorischer Metabolismus, d. h. die Veränderung der respiratorischen Gase in den Lungen und die Oxidation von Lebensmitteln in den Geweben mit der Produktion von Kohlendioxid und Wasser.

5.3.4 Mit Diabetes verbundene Störungen

[0067] Diabetespatienten leiden oft unter vielen schwächenden Störungen. Eine derartige Störung, periphere Neuropathie, ist besonders wahrscheinlich, dass sie bei älteren diabetischen Patienten auftritt, wobei etwa 30 bis 50 % der Patienten geringe Reflexänderungen und verschwindende Schmerzen in den Extremitäten zeigen. Die grundlegende pathologische Änderung in den peripheren Nerven ist eine segmentale Demyelierung. Das autonome Nervensystem kann auch bei diabetischen Patienten beteiligt sein mit einer sich daraus ergebenden Entwicklung schwerer Diarrhö und abdominalen Schmerzes. Stark erhöhte Titer an Sorbitol und Fructose wurden in peripheren Nerven von Tieren mit experimentell induzierter Diabetes gezeigt. Die Akkumulierung von Sorbitol und Fructose ist augenscheinlich einem teilweisen Kurzschluss des Glucosemetabolismus durch den Aldose-Reduktase-Stoffwechselweg zuschreibbar. Es ist unbekannt, ob dieser anormale Glucosemetabolismus mit der Bildung von Sorbitol verantwortlich ist für die verringerte Nervenleitung und segmentale Demyelierung bei Diabetespatienten. Bei experimenteller Diabetes hat man degenerative Veränderungen in autonomen Nervenfasern des Darmtraktes von Ratten gefunden und diese waren mit der Megacolonentwicklung bei diesen Tieren verbunden. Die Kontrolle der Diabetes durch Inseltransplantation führte entweder zur Verhinderung oder der Beseitigung der degenerativen Läsionen in den autonomen Nerven.

[0068] Nierenerkrankung ist bei Diabetes verbreitet und Nierenversagen ist eine der Haupttodesursachen. Die dominante Form von diabetischer Nephropathie ist die Microgefäßkrankheit, die den Nierenglomerulus beeinträchtigt. In der Frühphase von Diabetes vergrößert sich die Größe der Niere und die damit verbundene glomeruläre Hypertrophie führte zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate mit Hyperfiltration und Mikroalbuminurie bei bis zu 50 % der Patienten mit neu beginnenden Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Später im Krankheitsverlauf wird eine diffuse Verdickung der glomerulären Basalmembran zusammen mit einem erhöhten mesangialen Volumen und progressiver Störung der Nierenfunktion festgestellt, die wiederum zu einer weiteren Ex-

pansion des Mesangiums und letztendlich glomerulärer Okklusion führt.

[0069] Klinisch kann in einigen Fällen eine milde Proteinurie über viele Jahre konstant bleiben, wohingegen sie in anderen Fällen zu einer Verringerung der glomerulären Filtration und der Nierenfunktion fortschreitet mit allen klassischen Merkmalen des nephrotischen Syndroms. Wenn sich einmal Azotämie (erhöhtes Serumkreatinin und BUN) entwickelt, ist eine Progression zum Nierenversagen und Urämie innerhalb einiger weniger Monate bis zwei bis drei Jahre unvermeidlich. Wenn sich einmal ein Nierenversagen entwickelt, sind die einzigen Alternativen die Dialyse oder die Transplantation.

[0070] Die Behandlung der obigen Störungen ist vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

5.4 Wirksame Dosierungen

[0071] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für die Verwendung mit der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Zusammensetzungen, wo der aktive Bestandteil in einer therapeutisch wirksamen Menge enthalten ist, d.h. einer Menge, die wirksam ist, um seinen beabsichtigten Zweck zu bewirken. Natürlich wird die tatsächliche Menge an aktivem Bestandteil, u. a., von der speziellen Störung, die es zu behandeln gilt, abhängen. Die Bestimmung einer wirksamen Menge ist sehr wohl im Rahmen der Fähigkeiten der Fachleute auf dem Gebiet.

[0072] Für eine beliebige Verbindung, die hierin beschrieben ist, kann die therapeutisch wirksame Menge anfänglich aus Zellkulturtests abgeschätzt werden. Beispielsweise kann eine Dosis in Tiermodellen formuliert werden, um einen Konzentrationsbereich der Verbindung und/oder einem aktiven Metaboliten davon im Blutkreislauf zu erreichen, der eine wirksame Konzentration enthält, wie sie in der Zellkultur bestimmt worden ist. Eine derartige Information kann verwendet werden, um nützliche Dosen beim Menschen genauer zu bestimmen. Siehe, beispielsweise, Washburn et al., 1976, „Prediction of the Effective Radioprotective Dose of WR-2721 in Humans Through an Interspecies Tissue Distribution Study“ Radiat. Res. 66:100-5.

[0073] Therapeutisch wirksame Mengen zur Verwendung beim Menschen können auch aus Tiermodellen abgeschätzt werden. Beispielsweise kann eine Dosis für Menschen formuliert werden, um eine Konzentration im Blut zu erreichen, von der man festgestellt hat, dass sie bei Tieren wirksam ist.

[0074] Eine therapeutisch wirksame Dosis kann auch abgeschätzt werden aus derzeitigen klinischen Erfahrungswerten und Daten, einschließlich menschlichen Pharmakokinetikdaten. Während man nicht

wünscht, durch eine spezielle Theorie gebunden zu sein, glaubt man, dass die Wirksamkeit mit der Gesamtexposition eines Patienten gegenüber einer verabreichten Dosis des verabreichten Arzneimittels und/oder einem aktiven Metaboliten davon in Beziehung steht, wie bestimmt durch Ausmessen der Fläche unter der Blutkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Somit erwartet man, dass eine Dosis wirksam ist, die gemäß den Verfahren der Erfindung verabreicht worden ist und die eine AUC der verabreichten Verbindung (und/oder einem aktiven Metaboliten davon) innerhalb etwa 50 % der AUC einer Dosis ist, von der bekannt ist, dass sie für die zu behandelnde Indikation wirksam ist. Eine Dosis, die eine AUC der verabreichten Verbindung (und/oder einem aktiven Metaboliten davon) innerhalb etwa 70 %, 80 % oder sogar 90 % oder mehr der AUC einer bekannten wirksamen Dosis ist, ist bevorzugt. Das Einstellen der Dosis, um eine maximale Wirksamkeit beim Menschen zu erreichen, auf der Grundlage der oben beschriebenen Verfahren, insbesondere auf der Grundlage der Blutkonzentration und Dauer der verabreichten Verbindung und/oder seiner aktiven Metaboliten, ist sehr wohl im Rahmen der Fähigkeiten des Durchschnittsfachmannes.

[0075] Übliche Patientendosen zur Verabreichung von Amifostin und/oder seinem aktiven Metaboliten WR-1065 bewegen sich üblicherweise im Bereich von 50 mg/Tag bis 6.000 mg/Tag, gewöhnlicherweise von 100 mg/Tag bis 4.000 mg/Tag und typischerweise von 200 mg/Tag bis 3.500 mg/Tag. Angegeben in Begrifflichkeiten des Patienten Körpergewichts betragen übliche Dosen 0,6 bis 100 mg/kg/Tag, gewöhnlicherweise von 1,1 bis 66 mg/kg/Tag und typischerweise von 2,2 bis 58 mg/kg/Tag. Angegeben in der Begrifflichkeit der Patienten Körperoberflächen reichen übliche Dosierungsbereiche von 23 bis 4.000 mg/m²/Tag, gewöhnlicherweise von 45 bis 2.266 mg/m²/Tag und typischerweise von etwa 90 bis 2.333 mg/m²/Tag.

[0076] Für andere Arten der Verabreichung kann die Dosierungsmenge und das Intervall individuell eingestellt werden, um wirksame Plasma- und/oder Gewebetiter der verabreichten Verbindung und/oder einem aktiven Metaboliten davon gemäß den hierin beschriebenen pharmakokinetischen Profilen zu erreichen, wie zuvor beschrieben.

[0077] Die tatsächliche Menge der verabreichten Zusammensetzung wird, natürlich, abhängig von dem zu behandelnden Patienten, dem Gewicht des Patienten, der Schwere der Beeinträchtigung, der Art der Verabreichung und der Einschätzung des verschreibenden Arztes.

[0078] Die Dosierungen sind im Bereich zwischen 10 bis 1.000 mg/m² bei parenteraler Verabreichung. Bevorzugte Dosierungen für intravenöse Verabrei-

chung sind 100-750 mg pro m² Körperoberfläche, bevorzugterweise zwischen 200-750 mg/m². Bevorzugte Dosierungen für die orale Verabreichung betragen zwischen 20-2.000 mg pro m² Körperoberfläche, bevorzugterweise zwischen 500 bis 1.500 mg pro m² Körperoberfläche.

5.5 Formulierungen und Dosierungsverabreichung

[0079] Die hierin beschriebenen Aminothiol-Verbindungen oder pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze oder Hydrate davon können einem Patienten gemäß der Erfindung verabreicht werden unter Verwendung einer großen Bandbreite von Verabreichungswegen oder -arten. Geeignete Verabreichungswege umfassen Inhalation oder parenterale Wege, einschließlich intravenöser (Infusion oder Bolusinjektion), intramuskulärer, intraperitonealer, intrathecaler, subkutaner, intranasaler, transmucosaler, bukkaler, sublingualer, vaginaler, rektaler, intestinaler, lokal intradermaler oder transdermaler Wege. Alternativ oder gleichzeitig kann die Verabreichung über den oralen Weg erfolgen. Intravenöse Verabreichung ist besonders wünschenswert.

[0080] Die hierin beschriebenen Aminothiolverbindungen oder pharmazeutisch akzeptablen Salze und/oder Hydrate davon, oder Mischungen davon, können alleine oder in Kombination mit anderen Aminothiolverbindungen der Erfindung und/oder in Kombination mit einem oder mehreren therapeutischen Agenzien verabreicht werden, einschließlich Krebschemotherapeutika, die auch die Toxizität oder Störung, unter der der zu behandelnde Patient leidet, behandeln sollen. Beispiele für derartige zusätzliche pharmazeutische Wirkstoffe umfassen Vitamine, insbesondere den B-Komplex.

[0081] Medikamente werden als „in Kombination“ miteinander bereitgestellt betrachtet, wenn sie dem Patienten gleichzeitig oder nacheinander verabreicht werden oder wenn die Zeit zwischen der Verabreichung eines jeden Medikamentes so ist, dass eine Überlappung der biologischen Aktivität erlaubt wird.

[0082] Die Aminothiol-Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch ein jegliches Mittel verabreicht werden, die ihren beabsichtigten Zweck erreichen. Mengen und Formen der Verabreichung dieser Aminothiolrettungsagenzien können leicht von den Fachleuten auf dem Gebiet der klinischen Behandlung von neurologischen und nephrologischen Störungen, von Toxizitäten oder von Krebserkrankungen bestimmt werden.

[0083] Es wird verstanden, dass die Dosierung der Aminothiol-Verbindung vom Alter, dem Geschlecht, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, von der An der gleichzeitig einhergehenden Behandlung, sofern vorhanden, der Häufigkeit der Behand-

lung und der An der erwünschten Wirkung abhängen wird. Eine wirksame Menge der aktiven Verbindung der vorliegenden Erfindung ist eine jegliche Menge, die dazu dienen könnte, die Symptome der neurologischen oder nephrologischen Störungen oder der Neurotoxizität oder Nephrotoxizität, die durch die Verabreichung eines Chemotherapeutikums in vivo verursacht wird, zu behandeln oder umzukehren. Die Bereiche der wirksamen Dosen, wie sie hierin bereitgestellt sind, sollen die Erfindung nicht beschränken und stellen bevorzugte Dosisbereiche dar. Die bevorzugteste Dosierung wird auf den einzelnen Patienten maßgeschneidert werden, wie es von den Fachleuten verstanden und von diesen ohne unangemessenes Experimentieren bestimmbar ist.

[0084] Für eine jede Verabreichungsart wird die tatsächliche Menge der abgegebenen Verbindung ebenso wie das Dosierungsschema, das erforderlich ist, um die erwünschten, hierin beschriebenen Wirkungen zu erreichen, auch, teilweise, von solchen Faktoren wie der Bioverfügbarkeit der Verbindung (und/oder einem aktiven Metaboliten davon), der zu behandelnden Störung, der erwünschten therapeutischen Dosis und anderen Faktoren, die für die Fachleute auf dem Gebiet offenkundig sein werden, abhängen. Die tatsächlich abgegebene Menge und das Dosierungsschema können leicht von den Fachleuten ohne unangemessenes Experimentieren bestimmt werden durch Überwachen der Blutplasmakonzentration der verabreichten Verbindung und/oder einem aktiven Metaboliten davon und Einstellen der Dosierung oder des Dosisschemas wie erforderlich, um die erwünschte therapeutische Wirkung zu erreichen. Zusätzlich kann die Dosierung oder das Dosisschema wie erforderlich angepasst werden, um die erwünschte therapeutische Wirkung zu erreichen, indem die Zeichen und Symptome der Störung überwacht werden.

[0085] Die aktive(n) Verbindung(en) kann/können alleine oder in der Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, wobei die aktive(n) Verbindung(en) gemischt ist/sind mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern, Bindemitteln oder Verdünnungsmitteln. Pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung können in herkömmlicher Weise formuliert sein unter Verwendung von einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern umfassend Bindemittel und Hilfsstoffe, die das Verarbeiten der aktiven Verbindungen zu Präparaten erleichtern, die pharmazeutisch verwendet werden können. Eine geeignete Formulierung hängt von dem gewählten Verabreichungsweg ab.

[0086] Die vorliegenden Verfahren umfassen auch die Bereitstellung einer Flüssigkeit-basierten Dosierungsform der aktiven Verbindung, die für die Verabreichung an einen Patienten geeignet ist, der

dessen Bedarf. Die Flüssigkeitsbasis kann irgendeine Flüssigkeit sein, die in der Lage ist, den aktiven Bestandteil in den Körper zu transportieren, ohne die Aktivität der Verbindung zu stören oder dem Patienten zu schaden. Eine bevorzugte Basis ist eine isotonische Lösung, die auch herkömmliche Zusatzstoffe wie beispielsweise Zucker enthalten kann. Diese Lösungen sind für sowohl die orale als auch die intravenöse Verabreichung nützlich.

[0087] Für die Injektion können die Agenzien der Erfindung in wässrigen Lösungen formuliert sein, bevorzugterweise in physiologisch kompatiblen Puffern wie beispielsweise Hanks-Lösung, Ringersche-Lösung oder physiologische Saline. Für transmucosale Verabreichung werden in der Formulierung Durchdringungsmittel verwendet, die für die zu permeierenden Barriere geeignet sind. Derartige Durchdringungsmittel sind in der Technik allgemein bekannt.

[0088] Geeignete injizierbare Lösungen umfassen intravenöse, subkutane und intramuskuläre injizierbare Lösungen. Die aktive Verbindung kann auch in der Form einer Infusionslösung oder einer nasalen Inhalation oder eines Sprays verabreicht werden.

[0089] Für die intravenöse Verabreichung wird die aktive Verbindung bevorzugterweise durch Tropfinfusion in einer wässrigen Lösung verabreicht. Der aktive Bestandteil kann in Einzel- oder aufgeteilten Dosen verabreicht werden.

[0090] Geeignete Formulierungen für die parenterale Verabreichung umfassen wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in wasserlöslicher Form, beispielsweise wasserlösliche Salze. Zusätzlich können Suspensionen der aktiven Verbindungen als geeignete ölige Injektionssuspensionen verabreicht werden. Geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel umfassen fette Öle, beispielsweise Sesamöl oder synthetische Fettsäureester, beispielsweise Ethyloleat oder Triglyzeride. Wässrige Injektionssuspensionen, die Substanzen enthalten können, die die Viskosität der Suspension erhöhen, umfassen, beispielsweise Natriumcarboxymethylzellulose, Sorbitol und/oder Dextran. Optional kann die Suspension auch Stabilisatoren enthalten.

[0091] Für die orale Verabreichung kann der aktive Bestandteil, bevorzugterweise Amifostin oder ein funktionales Derivat oder Analog davon, wie beispielsweise WR-151327, ein Präparat in irgendeiner Dosierungsform sein, die oral verabreicht werden kann. Derartige Dosierungsformen umfassen Tabletten, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Caplets, Dragees, Pillen, Tabletten einschließlich beschichteter Tabletten und Lösungen einschließlich Elixiere, Suspensionen, Gele, Schlämme oder Sirups und dergleichen. Pharmazeutische Präparate für die orale Verwendung können erhalten werden aus einem festen

Bindemittel, optionalem Mahlen einer sich ergebenden Mischung und Verarbeiten der Mischung aus Granula nach Hinzugeben geeigneter Hilfsstoffe, sofern erwünscht, um Tabletten oder Drageekerne zu erhalten.

[0092] Die aktive Verbindung der vorliegenden Erfindung kann rektal in der Form von Suppositorien oder Einläufen verabreicht werden.

[0093] Im allgemeinen enthält das Präparat, in dem die aktive Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht wird, von etwa 0,1 bis etwa 100 %, bevorzugterweise 25 – 85 % der aktiven Verbindungen) zusammen mit einem Träger oder Bindemittel. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger umfassen Bindemittel und Hilfsstoffe, die das Verarbeiten der aktiven Verbindung zu den Präparaten erleichtern, die pharmazeutisch verwendet werden können. Geeignete Bindemittel sind, insbesondere, Füllmittel wie beispielsweise Zucker, wie beispielsweise Laktose, Saccharose, Manitol oder Sorbitol; Zellulosepräparate und/oder Kalziumphosphate wie beispielsweise Trikalziumphosphat oder Kalziumhydrogenphosphat; ebenso wie Binder wie beispielsweise Stärkepaste, die, beispielsweise, hergestellt ist unter Verwendung von Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Tragantgummi, Methylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon. Sofern erwünscht können auch Auflösungsmittel hinzugegeben werden, wie beispielsweise die oben erwähnten Stärken ebenso wie Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginat. Hilfsstoffe, die in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen die Fließfähigkeit regulierende Agenzien und Gleitmittel wie beispielsweise Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure oder Salze davon und/oder Polyethylenglycol.

[0094] Drageekerne werden mit geeigneten Beschichtungen versehen. Zu diesem Zweck können konzentrierte Zuckerlösungen verwendet werden, die optional Gummiarabikum, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Carbopol-Gel, Polyethylenglycol und/oder Titandioxid, Lacklösungen und geeignete organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische enthalten. Farbstoffe oder Pigmente können zu den Tabletten oder Drageebeschichtungen zur Identifizierung oder zur Charakterisierung unterschiedlicher Kombinationen aktiver Verbindungsdosen hinzugegeben sein.

[0095] Pharmazeutische Präparate, die oral verwendet werden können, umfassen Push-fit-Kapseln, die aus Gelatine hergestellt sind, ebenso wie weiche, versiegelte Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher hergestellt sind, wie beispielsweise Glycerol oder Sorbitol. Die Push-fit-Kapseln können

die aktiven Bestandteile gemischt mit Füllstoffen wie beispielsweise Laktose, Bindern wie beispielsweise Stärken, und/oder Gleitmitteln wie beispielsweise Talk oder Magnesiumstearat und, optional, Stabilisatoren enthalten. Bei Weichkapseln können die aktiven Verbindungen in geeigneten Flüssigkeiten aufgelöst oder suspendiert sein wie beispielsweise fette Öle, flüssiges Paraffin oder flüssige Polyethylenglycole. Zusätzlich können Stabilisatoren hinzugegeben werden. Alle Formulierungen für die orale Verabreichung sollten in Dosierungen vorhanden sein, die für eine derartige Verabreichung geeignet sind.

[0096] Für die bukkale Verabreichung können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten oder Pastillen einnehmen, die in herkömmlicher Weise formuliert sind.

[0097] Für die Verabreichung durch Inhalation werden die Verbindungen zur Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung bequemerweise in der Form einer Aerosolspraydarstellung aus unter Druck stehenden Packungen oder einem Zerstäuber unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, wie z. B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder anderer geeigneter Gase abgeben. Im Falle eines unter Druck stehenden Aerosols kann die Dosierungseinheit bestimmt werden, indem ein Ventil bereitgestellt wird, um eine abgemessene Menge abzugeben. Kapseln und Kartuschen aus, z. B., Gelatine zur Verwendung in einem Inhalator oder Insufflator können formuliert sein, die eine Pulvermischung der Verbindung und einer geeigneten Pulverbasis wie beispielsweise Laktose oder Stärke enthalten.

[0098] Die Verbindungen können für die parenterale Verabreichung durch Injektion formuliert sein, z. B. durch Bolusinjektion oder kontinuierliche Infusion. Formulierungen für die Injektion können in Einheitsdosierungsform z. B. in Ampullen oder in Mehrfachdosenbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel dargestellt sein. Die Zusammensetzungen können Formen wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in öligen oder wässrigen Vehikeln einnehmen und können Formulierungsagenzien wie beispielsweise Suspensions-, Stabilisierungs- und/oder Dispersionsmittel enthalten.

[0099] Pharmazeutische Formulierungen für die parenterale Verabreichung umfassen wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in wasserlöslicher Form. Zusätzlich können die Suspensionen der aktiven Verbindungen als geeignete ölige Injektionssuspensionen hergestellt sein. Geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel umfassen fette Öle wie beispielsweise Sesamöl oder synthetische Fettsäureester wie beispielsweise Ethyloleat und Triglyceride oder Liposomen. Wässrige Injektionssuspensionen können Substanzen enthalten, die die Viskosität der

Suspension erhöhen, wie beispielsweise Natriumcarboxymethylzellulose, Sorbitol oder Dextran. Optionall kann die Suspension auch geeignete Stabilisatoren oder Agenzien enthalten, die die Löslichkeit der Verbindungen erhöhen, um die Herstellung von hochkonzentrierten Lösungen zu erlauben.

[0100] Alternativ kann der aktive Bestandteil in Pulverform vorliegen zur Konstitution mit einem geeigneten Vehikel, z. B. sterilem Pyrogen-freien Wasser, vor der Verwendung.

[0101] Die Verbindungen können auch in Rektalzusammensetzungen formuliert sein, wie beispielsweise Suppositorien oder Retentionsklistiren, die, z. B., herkömmliche Suppositorienbasen wie beispielsweise Kakaobutter oder andere Glyzeride enthalten.

[0102] Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Formulierungen können die Verbindungen auch als ein Depotpräparat formuliert sein. Derartige langwirkende Formulierungen können durch Implantation, subkutane oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Somit können, beispielsweise, die Verbindungen mit geeigneten Polymeren oder hydrophoben Materialien (z. B. als eine Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauschharzen, oder als sprudelnd lösliche Derivate formuliert sein, beispielsweise als ein sprudelndes lösliches Salz.

[0103] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können auch geeignete Fest- oder Gelphasenträger oder Bindemittel umfassen. Beispiele für derartige Träger oder Bindemittel umfassen Kalziumkarbonat, Kalziumphosphat, verschiedene Zucker, Stärken, Zellulosederivate, Gelatine und Polymere wie beispielsweise Polyethylenglycol.

[0104] Es wird verstanden werden, dass die Amino-thiol-Rettungsagenzien der Erfindung gemäß den Verfahren der Erfindung zu einer jeglichen Zeit während oder nach Verabreichung des Chemotherapeutikums, bevorzugterweise nach der Verabreichung, verabreicht werden können. Beispielsweise kann das Rettungssagens verabreicht werden eine Stunde nach oder bevorzugterweise 4 oder mehr Stunden nach Verabreichung des Chemotherapeutikums. Am bevorzugtesten wird das Rettungssagens Tage oder sogar Wochen nach der Chemotherapie verabreicht. Das Rettungsmittel kann verabreicht werden nachdem Toxizitäten, die mit der Verabreichung der Chemotherapie verbunden sind, beobachtet werden. Bevorzugterweise wird das Rettungsmittel verabreicht, nachdem durch Chemotherapie induzierte Toxizitäten beobachtet oder gezeigt worden sind.

[0105] Anzeichen einer Toxizität in einem Patienten, der eine Chemotherapie erhalten hat, sind den Fachleuten auf dem Gebiet der Behandlung von Krebspatienten gut bekannt. Beispielsweise umfas-

sen Anzeichen oder „Marker“ von Newotoxizität, die durch Chemotherapie induziert ist, klinische Zeichen und Symptome, Nervenleitungsstudien und Vibromessungen. Marker für Nierentoxizität, die durch Chemotherapie verursacht ist, umfassen erhöhte Titer an Serumkreatinin oberhalb 1,5 mg/dl, BUN von mehr als 20, anormale Elektrolyten, beispielsweise Abnahme im Serum, Magnesium, Bicarbonat oder Erhöhungen des Serumkaliums. Bevorzugterweise werden die Amino-thiol-Verbindungen der Erfindung verabreicht, nachdem ein oder mehrere derartige Toxizitätsmarker nach Chemotherapiebehandlung beobachtet werden.

[0106] Es wird verstanden werden, dass die Amino-thiol-Verbindungen der Erfindung gemäß den Verfahren der Erfindung nach irgend einem oder mehreren Verabreichungszyklen eines Chemotherapeutikums verabreicht werden können. Beispielsweise kann das Rettungssagens nach einem Zyklus der Verabreichung eines Chemotherapeutikums verabreicht werden, aber vor dem nächsten Chemotherapeutikumsverabreichungszyklus.

[0107] Nachdem die Erfindung nun allgemein beschrieben worden ist, wird dieselbe leichter unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele verstanden werden, die lediglich zur Veranschaulichung angegebene sind.

6. ARBEITSBEISPIELE

6.1 Beispiel 1: Fallstudie

[0108] Eine 61 Jahre alte Patientin mit einem neuen Ausbruch von Cisplatin-induziertem Nierenversagen, das sechs Tage nach Cisplatin-Therapie identifiziert worden war, wurde mit Amifostin 400 mg intravenös für drei Tage behandelt mit teilweise Erholung ihrer Nierenfunktion und Verbesserung ihres klinischen Gesamtstatus.

[0109] Die Patientin wurde von ihrem Primärarzt für eine gynäkologische Evaluierung wegen Beschwerden wegen zunehmender Schmerzen in ihrem unteren Abdomen mit costovertebraler Winkeldruckschmerzhaftigkeit über eine Zeitspanne von zehn Monaten überwiesen. Ovarzysten wurden identifiziert und durch Ultraschall bei mehreren Gelegenheiten während dieser Zeit überwacht. Die Patientin wies eine Historie mit rekurreierenden Harnwegsinfekten auf und sie hatte einen Stent seit etwa zwei Wochen vor der gynäkologischen Konsultation eingesetzt bekommen. Ein CAT-Scan zu diesem Zeitpunkt ergab eine Ureterstenose und eine geringfügige Hydronephrose ihrer rechten Niere. Andere relevante frühere medizinische Befunde umfassten angeborenes Fehlen ihrer linken Niere, Doppeluterus und eine Gesamtabdominalhysterektomie und linke Salpingo-Oophorektomie vor etwa 30 Jahren.

[0110] Die Patientin wurde einer exploratorischen Laparotomie unterzogen, um zu bestimmen, ob die Ätiologie ihres zunehmenden Schmerzes eine Sekundärfolge des zystischen Ovars, der Harnwegsinfektionen oder Ureterstenose und Hydronephrose war. Man stellte fest, dass die Frau ein papilläres Adenokarzinom III. Grades aufwies, das aus einem Adenofibrom von der schwerwiegenden Art entsprang mit Metastasierung zum Omentum. Eine rechte Oophorektomie und teilweise Omentektomie wurden mit Lyse von Adhäsionen durchgeführt. Ein erneuter chirurgischer Eingriff wurde etwa einen Monat später für Lymphknotenbiopsie durchgeführt, um die Krebserkrankung einzustufen und zusätzliches Omentum zu entfernen.

[0111] Intraperitoneale und intravenöse (iv) Katheter wurden zu diesem Zeitpunkt für eine zukünftige Chemotherapie gelegt.

[0112] Die Patientin wurde für die Chemotherapie evaluiert und wurde auf ein Behandlungsschema gesetzt, das aus 135 mg/m² (223 mg) Paclitaxel, iv verabreicht am Tag 1, gefolgt von 100 mg/m² (165 mg) Cisplatin intraperitoneal am Tag 2 bestand. Nachdem sie jedoch die Chemotherapie von Tag 1 und Tag 2 erhalten hatte, präsentierte sich die Patientin am Tag 3 in der Notaufnahme mit Brechreiz, Übeln und Abdominalkrämpfen. Sie wurde zur Hydratisierung und Behandlung von Brechreiz eingewiesen. Für die nächsten fünf Tage klagte sie weiterhin über Brechreiz und Übeln, trotz Behandlung mit intensiven antiemetischen Regimen, einschließlich Granisetron, Dexamethason und Promethazin. Eine andere Behandlung zu dieser Zeit umfasste Ketorolac gegen Schmerzen, Lorazepam gegen Angstzustände und große Mengen an iv-Flüssigkeiten. Am Tag 5 ihres Krankenhausaufenthaltes hatte sich das Serumkreatinin auf 4,9 mg/dl erhöht und der BUN auf 39 mg/dl. Elektrolytanomalitäten zu dieser Zeit waren: Natrium – 128 mMol/l, Kalium – 1,9 mMol/l, Chlorid – 94 mMol/l und CO₂ – 22 mMol/l. Darüber hinaus betrug das Serumcalcium 4,5 mMol/l. Die Patientin wurde auf die Telemetrie zur Beobachtung und Normalisierung ihrer Elektrolyten überstellt.

[0113] Eine Nierenuntersuchung ergab, dass das akute Nierenversagen der Patientin eine Folge der Cisplatintherapie und durch Volumenmangel verkompliziert war. Man hörte auf, sie zu rehydratisieren und die weitere Chemotherapie wurde zurückgestellt. Wegen des persistenten, nicht-ansprechenden Nierenversagens wurden 400 mg Amifostin pro Tag intravenös an den Post-Cisplatin-Tagen 7, 8 und 9 in dem Bemühen verabreicht, die Wirkstoff induzierte Nephrotoxizität zu verringern. Die Patientin vertrug die Therapie gut mit nur geringem Brechreiz. Ihre Nierenfunktion verbesserte sich über die nächsten drei Tage bei Amifostin, wobei sich ihr Kreatinin von einer Spitzenkonzentration von 6,0 mg/dl vor Amifos-

tin auf 4,6 mg/dl am Tag 3 der Amifostintherapie verringerte. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich ihre Elektrolyte normalisiert, ihre Abdominalkrämpfe signifikant verringert und sie war in der Lage, orale Flüssigkeiten zu tolerieren. Am 12. Tag ihres Krankenhausaufenthaltes hatte sich das Kreatinin der Patientin auf 2,8 mg/dl verringert und sie wurde am Tag 13 ihres Krankenhausaufenthaltes entlassen. Die Reaktion der Patientin auf Amifostintherapie, wie durch die Verbesserung des Serumkreatinins belegt, ist in [Fig. 1](#) gezeigt.

[0114] Zwei Tage später wurde die Patientin mit Dystonie erneut eingewiesen, die durch erhöhte Promethazineinnahme wegen schwer zu behandelndem Brechreiz und Übeln bedingt war. Die Patientin wurde hydratisiert und über die nächsten fünf Tage überwacht und die Elektrolytanomalitäten wurden korrigiert. Amifostin 400 mg iv wurde erneut am Krankenhaustag 2 verabreicht, wobei 24 mg Ondansetron wie für den Brechreiz benötigt verabreicht wurde. Die Patientin tolerierte die Behandlung gut. Ihre Nierenfunktion stabilisierte sich während des Krankenhausaufenthaltes, wobei sich Kreatinin/BUN im Bereich zwischen 2,8/17 mg/dl und 3,2/13 mg/dl bewegten. Sie wurde am Tag 5 ihres Krankenhausaufenthaltes entlassen.

[0115] Ein Nachsorgetermin in der Klinik wurde für drei Tage nach der Entlassung festgesetzt. Zu dem Zeitpunkt entschloss sich die Patientin, die Chemotherapie nicht weiter fortzusetzen. 400 mg Amifostin iv wurden fünf Tage später verabreicht, um zu bestimmen, ob eine weitergehende Verbesserung ihrer Nierenfunktion erreicht werden könnte. Granisetron 1 mg wurde oral als Prämedikation gegeben. Das Kreatinin der Patientin betrug zu diesem Zeitpunkt 2,5 mg/dl. Zwei Wochen später wurde entschieden, eine letzte zweiwöchige Therapie mit Amifostin 400 mg durchzuführen mit erneuter Überprüfung am Ende der Therapie. Amifostin wurde jeden zweiten bis dritten Tag für insgesamt fünf Dosen über die zwei Wochen verabreicht. Lorazepam 1 mg iv und Ondansetron 24 mg iv wurden als Prämedikation verabreicht. Etwa 6 Monate später betrug das Serumkreatinin der Patientin 2,0 mg/dl.

[0116] In diesem Beispiel erhielt die Patientin Amifostin an den Tagen 7 bis 9 nach Cisplatintherapie, nachdem sich ein Nierenversagen entwickelt hatte. Amifostin kehrte teilweise die toxischen Nierenwirkungen von Cisplatin um, wobei sich das Serumkreatinin der Patientin über den dreitägigen Verlauf der Behandlung von 6 mg/dl auf 4,6 mg/dl und auf 2,8 mg/dl zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus am Tag 13 verringerte. Gleichzeitig mit der Verbesserung ihrer Nierenfunktion verbesserte sich auch der klinische Gesamtzustand der Patientin während dieser Zeit, mit einer Normalisierung der Elektrolytstörungen und Deferveszenz von Abdominal-

krämpfen, Brechreiz und Erbrechen.

6.2 Beispiel 2: Fallstudie

[0117] Der Patient, ein 75 jähriger männlicher Weißer, der ein Überlebender der Konzentrationslager des 2. Weltkrieges ist, wurde mit Blasenkrebs diagnostiziert, der in die Lunge metastasiert hatte. Er erhielt drei Zyklen Carboplatin, Vinblastin und Methotrexat. Während er im Konzentrationslager war, erlitt der Patient einen Schaden an seinen unteren Beinen, was ihm andauernde Schmerzen bereitete. Diese Schmerzen wurden durch die Chemotherapie verschlimmert. Die Tumoren in seinen Lungen schrumpften, aber er entwickelte schwere Neurotoxizitäten seines rechten Armes und verweigerte die weitere Behandlung. Diese Neurotoxizitäten schienen sich zu verschlimmern, nachdem die Chemotherapie eingestellt wurde. Er erhielt Demerol zur akuten Erleichterung und benötigte 2×10^{-6} g/h bis 100×10^{-6} g/h ($2 - 100$ mcg/h). Duragesische Pflaster, um seinen Schmerz „erträglich“ zu machen. Man versuchte viele andere Agenzien und Kombinationen von Agenzien, einschließlich Steroiden und Nicht-Steroiden, an dem Patienten. Schon bald machten die duragesischen Pflaster seinen Schmerz nicht weiter erträglich und er war sehr niedergeschlagen und klagte über Schlaflosigkeit.

[0118] Nach Prämedikation mit Antiemetika wurden dem Patienten 500 mg Amifostin in 50×10^{-6} m³ (50 cc) 0,9 Saline über 10 Minuten gegeben. Zwei Tage später berichtete der Patient, dass er zum ersten Mal seit Monaten keine Schmerzen gehabt hätte und sogar die Schmerzen in seinen Beinen besser würde. Er war in der Lage, ohne seinen Stock zu gehen. Der Patient erhielt nachfolgend Ethylol-Infusionen und ist ohne Armschmerzen verblieben. Der Schmerz in seinen Beinen hat sich gebessert und er kommt mit nur einem duragesischen Pflaster aus.

6.3 Beispiel 3: Fallstudie

[0119] Eine 72 jährige weibliche Weiße wurde mit Lungenkrebs diagnostiziert und erhielt drei Zyklen aus Amifostin, Paclitaxel und Carboplatin, bei denen Amifostin vor der Chemotherapie verabreicht wurde. Zum vierten Zyklus war sie auf einen Rollstuhl mit Spitzfußstellung angewiesen und war infolge ihrer Neurotoxizitäten nicht in der Lage, selbst zu essen oder sich selbst ihre Zähne zu putzen. Die Chemotherapie musste eingestellt werden, obwohl ihr Tumor auf die Behandlung ansprach. Mehrere Medikationen wurden zusammen mit physikalischer Therapie versucht, um die Probleme mit ihrer Neuropathie zu verringern. Als sie nach mehreren Monaten auf diese Behandlung nicht ansprach, wurde eine Therapie aus Ethylol als einzigem Agens initiiert.

[0120] Die Patientin wurde mit Zofran (Ondanest-

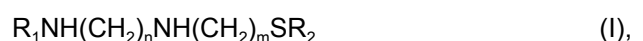
ron) 32 mg, Decadron 20 mg in 50×10^{-6} m³ (50 cc) normale Saline IVPB über 15 Minuten prämedikamentiert und dann Amifostin 970 mg in 50×10^{-6} m³ (50 cc) normaler Saline über 10 Minuten verabreicht. Sie tolerierte diese Behandlung ohne Probleme. Zwei Tage später berichtete die Patientin von einer Verbesserung der Kraft in ihren Oberarmen und Beinen. Sie war in der Lage, eine Zahnbürste und Besteck zu halten. Die Patientin erhielt weiter wöchentlich Infusionen von Amifostin. Zum Zeitpunkt ihrer dritten Behandlung ging sie wieder mit der Hilfe einer Gehilfe. Am Tag nach der vierten Behandlung mit Amifostin hatte die Patientin ein Erythem und Bläschen über ihren ganzen Körper, was letztendlich zu einer vollständigen Hautabschuppung führte. Die Amifostinbehandlungen wurden beendet. Einen Monat später war die Haut der Patientin wieder normal und ihre Neuropathie blieb stabil.

6.4 Beispiel 4: Fallstudie

[0121] Ein 55 Jahre alter Mann mit myelodysplastischem Knochenmarkssyndrom (MDS) litt seit acht Jahren unter Neurotoxizitäten, die sich als ein Ergebnis von CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)-Chemotherapie entwickelte, die wegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms gegeben wurde. Der Patient begann die Behandlung wegen MDS mit Ethylol, 840 mg, Montags, Mittwochs und Freitags einer jeden Woche. Nachdem er fünf Wochen eine solche Amifostintherapie wegen MDS erhalten hatte, stellte der Patient (unaufgefordert) fest, dass seine Neurotoxizitäten besser waren, seit er Amifostin erhielt. Der Patient erhält weiter Ethylol wegen MDS und es geht ihm gut.

Patentansprüche

1. Verwendung von einer oder mehreren Amino-thiol-Verbindungen, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Toxizitäten, die mit der Verabreichung eines therapeutischen Agens an einen Menschen oder mit der Exposition eines Menschen gegenüber Strahlentherapie verbunden sind, wobei der zu behandelnde Mensch unter dem Auftreten von einer oder mehreren der Toxizitäten leidet und wobei die Aminothiol-Verbindung eine Verbindung mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Additionssalz oder Hydrat davon, ist, wobei

R_1 Wasserstoff, C_5-C_7 -Aryl, C_2-C_7 -Acyl oder C_1-C_7 -Alkyl ist,

R_2 Wasserstoff, PO_3H_2 oder R_3 ist, wobei R_3 $R_1NH(CH_2)_nNH(CH_2)_mS-$ ist,

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist, und

m eine ganze Zahl von 1 to 10 ist,

und wobei die Toxizität ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Cardiotoxizität, Alopezie, Mukositis, Xerostomie, Unfruchtbarkeit, Lungentoxizität und Nierenversagen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Amino-thiol-Verbindung Amifostin oder WR-33278 ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Amino-thiol-Verbindung Amifostin, WR-1065 oder WR-33278 ist.

4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Amino-thiol-Verbindung Amifostin, WR-1065, WR-33278, WR-151326 oder WR-151327 ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei

a) die eine oder mehreren Amino-thiol-Verbindungen oder das pharmazeutisch akzeptable Salz einen oder mehrere Tage nach dem Auftreten der Toxizität verabreicht wird/werden;

b) zwei oder mehrere Amino-thiol-Verbindungen oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon verabreicht werden; und/oder

c) die Menge der einen oder mehreren Amino-thiol-Verbindungen oder des pharmazeutisch akzeptablen Salzes, die/das verabreicht wird/werden, von 10 mg/m² bis 2.000 mg/m² beträgt.

6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Mensch ein Krebspatient, ein AIDS-Patient, ein Diabetiker, oder Bluthochdruckpatient ist.

7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das therapeutische Agens ein antivirales Agens, ein Antibiotikum, ein antineoplastisches Agens, ein Antipilzmittel oder ein Kontrastmittel ist.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das antivirale Agens 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT), d4T (Stavadin), ddI (Didanosin), ddC (Zalcitabin), 3TC (Lamivudin), oder eine Kombination davon ist.

9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Antibiotikum ein Aminoglycosid ist.

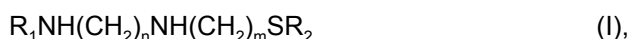
10. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Antibiotikum Gentamycin, Tobramycin, Kanamycin, Amikacin, Vancomycin, oder eine Kombination davon ist.

11. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das antineoplastische Agens Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Vinblastin, Vincristin, Navelbine, Gemcytobin, Etoposid, Doxorubicin, Daunorubicin, oder eine Kombination davon ist.

12. Verwendung nach Anspruch 7, wobei das Antipilzmittel Amphotericin B ist.

13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Bestrahlungstherapie Röntgenbestrahlung, Kernbestrahlung oder Gammabestrahlung ist.

14. Verwendung von einer oder mehreren Amino-thiol-Verbindungen, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon, für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung einer neurologischen oder Nierenerkrankung, die mit der Verabreichung eines therapeutischen Agens an einen Menschen oder der Exposition eines Menschen gegenüber Strahlentherapie verbunden ist, wobei der zu behandelnde Mensch unter dem Auftreten der neurologischen oder Nierenerkrankung leidet, und wobei die Amino-thiol-Verbindung eine Verbindung mit der Formel:



oder ein pharmazeutisch akzeptables Additionssalz oder Hydrat davon, ist, wobei

R₁ Wasserstoff, C₅-C₇-Aryl, C₂-C₇-Acyl oder C₁-C₇-Alkyl ist,

R₂ Wasserstoff, PO₃H₂ oder R₃ ist, wobei R₃ R₁NH(CH₂)_nNH(CH₂)_mS- ist,

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist, und

m eine ganze Zahl von 1 to 10 ist,

15. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 14, wobei die Amino-thiol-Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus WR-1065, WR-151326, WR-151327, WR-638, WR-3689, WR-2822, WR-2529, WR-77913, WR-255591, WR-2823, WR-255709, Salze und Hydrate davon, und Mischungen davon.

16. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die neurologische Erkrankung eine periphere Neuropathie, autonome Neuropathie, zentrale Neuropathie, Muskelschwäche, Arthralgie oder Myalgie ist.

17. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Nierenerkrankung gekennzeichnet ist durch Erhöhungen an BUN (Blut Harnstoff Stickstoff) oder Serumkreatinin, oder eine Verringerung der Kreatinin-Clearance oder des Serummagnesiums, oder eine Kombination davon.

18. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die neurologische oder Nierenerkrankung eine Neuro- oder Nephrotoxizität ist, die mit der Verabreichung eines antiviralen Agens, eines Antibiotikums, eines Antipilzmittels, eines antineoplastischen Agens, eines Kontrastmittels, oder einer Kombination davon verbunden ist.

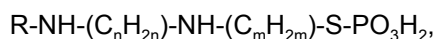
19. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die neurologische oder Nierenerkrankung eine Folge der Verabreichung von Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel, Vincristin, Navelbine, Gemcytobin, Etoposid, Doxorubicin, Daunorubicin, 3'-Azido-3'-deso-

xythymidin (AZT), d4T (Stavadin), ddl (Didanosin), ddC (Zalcitabin), 3TC (Lamivudin), Gentamycin, Tobramycin, Kanamycin, Amikacin, Vancomycin, Amphotericin B, oder eine Kombination davon ist.

20. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 14, wobei die Aminothiol-Verbindung intravenös, subkutan, intramuskulär, intradermal, topisch oder oral verabreicht wird

21. Verwendung nach Anspruch 14, wobei der Mensch ein Krebspatient, AIDS-Patient, Diabetiker oder Bluthochdruckpatient ist.

22. Verwendung einer Verbindung mit der Formel:



oder einem pharmazeutisch akzeptablen Additions-salz oder Hydrat davon, wobei

R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist, und

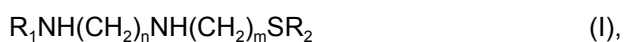
m und n jeweils unabhängig einen Wert von 1 bis 10 aufweisen,

für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Toxizitäten, die mit der Verabreichung eines chemotherapeutischen Agens an einen Menschen oder mit der Exposition eines Menschen gegenüber Strahlentherapie verbunden sind, wobei der zu behandelnde Mensch unter dem Auftreten von einer oder mehreren der Toxizitäten leidet und wobei die Toxizität ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Ototoxizität, Cardiotoxizität, Alopezie, Mukositis, Xerostomie, Unfruchtbarkeit, Lungentoxizität und Nierenversagen.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei die Verbindung Amifostin ist.

24. Verwendung einer Verbindung mit der Formel:

a)



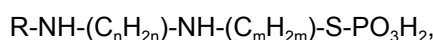
oder einem pharmazeutisch akzeptablen Additions-salz oder Hydrat davon, wobei

R₁ Wasserstoff, C₅-C₇-Aryl, C₂-C₇-Acyl oder C₁-C₇-Alkyl ist,

R₂ Wasserstoff, PO₃H₂ oder R₃ ist, wobei R₃ R₁NH(CH₂)_nNH(CH₂)_mS- ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist, und

m eine ganze Zahl von 1 to 10 ist; oder

b)



oder einem pharmazeutisch akzeptablen Additions-salz oder Hydrat davon, wobei R Wasserstoff oder

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist, und m und n jeweils unabhängig einen Wert von 1 bis 10 aufweisen; für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Xerostomie, die mit der Verabreichung eines therapeutischen Agens an einen Menschen oder der Exposition eines Menschen gegenüber Strahlentherapie verbunden ist, wobei der zu behandelnde Mensch unter dem Auftreten der Xerostomie leidet.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Aminothiol-Verbindung Amifostin ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

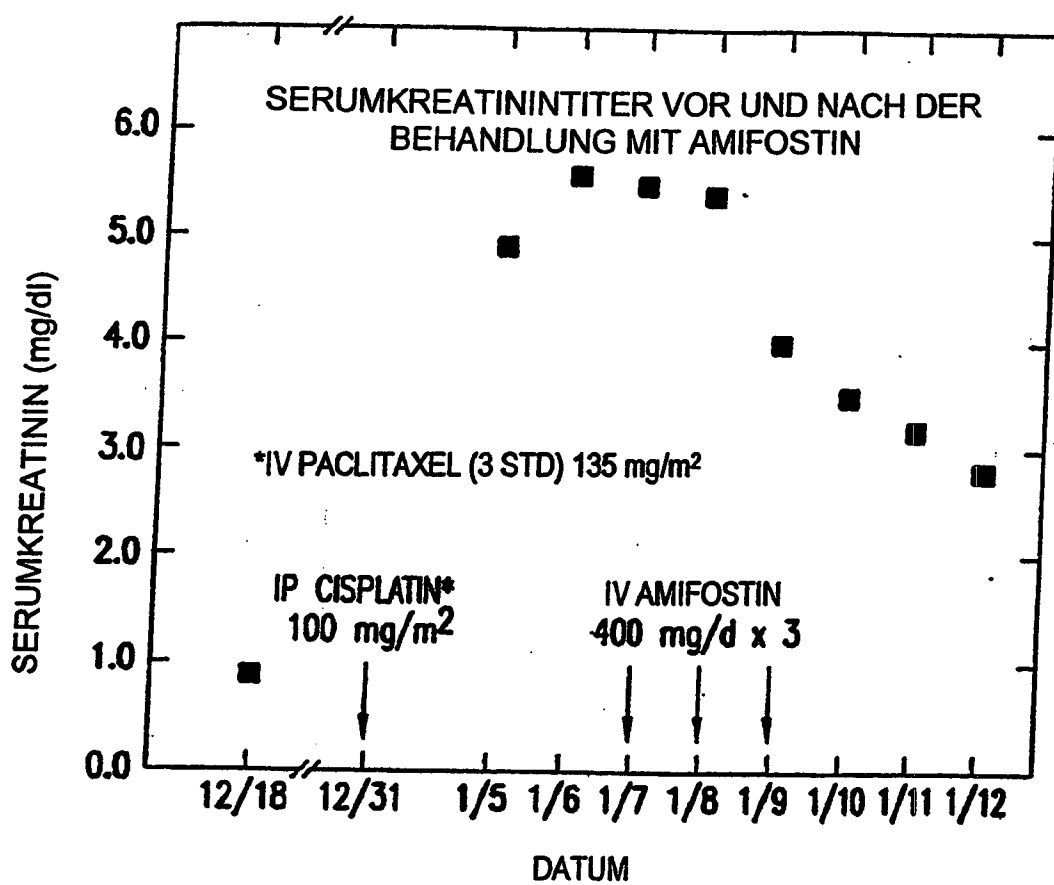


FIG.1