

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 555**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2005 E 05851408 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **15.08.2007 EP 1817006**

54 Título: **Formulación liposomal para la administración oral de glutatión (reducido)**

30 Prioridad:

07.11.2004 US 522785 P

25.05.2005 US 594996 P

06.11.2005 US 597041 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2013

73 Titular/es:

YOUR ENERGY SYSTEMS, LLC (100.0%)

555 Bryant St. No. 305

Palo Alto, CA 94301, US

72 Inventor/es:

GUILFORD, F. TIMOTHY

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 395 555 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación liposomal para la administración oral de glutatión (reducido).

5 **DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION**

10 **[0001]** La presente invención es una composición de glutatión (reducido) en un liposoma según la reivindicación 1 construido para estabilizar el glutatión en un estado fisiológicamente activo que se puede administrar por vía oral y libera una cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido) para mejorar los síntomas en estados patológicos mediante la transferencia del glutatión en las células del cuerpo, y un método de fabricación de la misma. La técnica anterior no permitía la administración oral de glutatión (reducido) de una manera terapéuticamente eficaz. La presente invención es también un método de encapsulamiento de glutatión (reducido) en un liposoma construido para estabilizar el glutatión en un estado fisiológicamente activo y para permitir la administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido) para mejorar los síntomas en estados patológicos mediante la transferencia del glutatión en las células del cuerpo. Se contemplan compuestos que aumentan el efecto del glutatión liposomal, tales como selenio, EDTA, carbidopa y levodopa.

Encabezamiento

20 **CAMPO TÉCNICO**

25 **[0002]** La presente invención se refiere al campo de la liberación de una sustancia nutriente, glutatión en forma bioquímicamente reducida, en una preparación liposomal que permite el nuevo modo de liberación de liberación oral de glutatión (reducido) en una cantidad suficiente para mejorar la condición de un estado patológico en relación a la deficiencia de glutatión. La liberación también se puede llevar a cabo mediante la absorción a través de la mucosa de la nariz, boca, tracto gastrointestinal, después de la aplicación tópica para la perfusión transdérmica o intravenosa.

Encabezamiento

30 **ANTECEDENTES**

35 **[0003]** El tripéptido de L-glutatión (GSH) (gamma-glutamil-cisteinil-glicina) es conocido en estudios biológicos y médicos para realizar varias funciones esenciales en las células de organismos superiores, tales como mamíferos. Es funcional cuando aparece en la forma bioquímica conocida como el estado reducido (GSH). Cuando está oxidado, forma una forma conocida como dímero (GSSG).

40 **[0004]** El glutatión en el estado reducido (GSH) funciona como un antioxidante, protegiendo las células frente a un daño mediado por radicales libres, un agente detoxificante mediante el transporte de toxinas fuera de las células y fuera del hígado, y una señal celular, particularmente en el sistema inmunitario.

45 **[0005]** Una deficiencia de glutatión (reducido) puede conducir a un daño en las células y tejidos a través de varios mecanismos que incluyen la acumulación de un exceso de radicales libres que causa la alteración de las moléculas, especialmente lípidos que provocan la peroxidación de lípidos, y que combinada con la acumulación de toxinas conducirá a la muerte celular. Estos mecanismos se refieren a menudo como estrés de oxidación como término general. La falta de glutatión suficiente en el estado reducido en relación con el estado oxidado puede ser debida a la falta de producción de glutatión (reducido) o un exceso de los materiales, tales como toxinas, que consumen el glutatión (reducido). La falta de glutatión (reducido) se puede manifestar como una deficiencia sistémica o de forma local en células específicas que experimentan estrés oxidativo.

50 **[0006]** La deficiencia de glutatión en el estado reducido contribuye al estrés oxidativo, que juegan un papel clave en el envejecimiento y la patogénesis de muchas enfermedades, tales como

55 **[0007]** Fibrosis quística

[0008] Enfermedad hepática

[0009] Enfermedad de Parkinson

60 **[0010]** Enfermedad de Alzheimer

[0011] Ataque cardiaco y apoplejía

[0012] Diabetes

65 **[0013]** Enfermedad viral

[0014] Daño por radicales libres de lesión nuclear, biológica o química.

[0015] Daño por radicales libres de infección bacteriana.

5 **[0016]** Modulación del sistema inmunitario después de la vacunación

[0017] La utilización del término "glutatin" o "glutatin (reducido)" se referirá a glutatin en el estado reducido.

10 **[0018]** La sustitución del glutatin en estados deficientes ha sido difícil debido a la falta de absorción directa de glutatin después de la administración oral. El glutatin es un péptido soluble en agua. Se cree que esta característica del glutatin previene su absorción en el sistema después de la ingestión oral de glutatin. El destino de la ingestión oral directa del glutatin se ha demostrado en un estudio clínico que muestra que 3 gramos de glutatin liberados mediante ingestión oral no elevan los niveles de glutatin en el plasma.

15 **[0019]** La construcción del nivel de glutatin en el cuerpo ha requerido la utilización de perfusión intravenosa directa de glutatin o la administración de bloques de construcción de glutatin, tales como cisteína (Smith et al, Patente de Estados Unidos No. 6,495,170), ya que se ha documentado que la administración oral directa ni eleva los niveles de glutatin (Rowe et al, Patente de Estados Unidos No. 5,747,459) ni presentan ventajas clínicas.

20 **[0020]** Se ha descrito que la administración intravenosa de glutatin presenta ventajas en la mejora del flujo sanguíneo en la enfermedad vascular periférica y la mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad de Parkinson. Esta solicitud incluye reivindicaciones para la utilización de la invención en su forma oral en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, fibrosis quística, enfermedad vascular, diabetes, así como enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio, tales como enfermedad crónica del seno, enfisema y alergia.
25 Una ventaja particular de la presente invención es la capacidad de encapsulación liposomal de glutatin (reducido) para liberar el glutatin reducido al compartimento intracelular de células, tales como, pero sin limitación, glóbulos rojos. Esta característica de la invención es importante en individuos con defectos en el transporte de glutatin en células, tales como el defecto observado en la fibrosis quística.

30 **[0021]** La utilización clínicamente eficaz de glutatin en su forma pura directamente sin ninguna encapsulación o transformación aditiva (en la forma "pura") se ha limitado a la administración intravenosa del agente bioquímico en el estado reducido. Como el glutatin es inestable en solución sin la protección de la oxidación ofrecida por la presente invención, existen limitaciones a la estabilidad de las preparaciones en solución. Demopoulos et al, patente de Estados Unidos # 6,204,248, describen un método de preparación de glutatin en combinación con
35 ácido ascórbico cristalino incluidos en una cápsula de gelatina para la administración oral. Demopoulos et al, Patente de Estados Unidos No. 6,204,248 describe la utilización del glutatin en combinación con ácido ascórbico cristalino incluidos en una cápsula de gelatina para la administración oral para alterar el estado redox de células y mejorar los procesos de la enfermedad. Demopoulos et al, Patente de Estados Unidos No. 6,350,467, hace referencia a la utilización del glutatin en combinación con ácido ascórbico cristalino incluidos en una cápsula de
40 gelatina para la administración oral para tratar estados patológicos adicionales. Una patente reciente, Smith, Patente de Estados Unidos No. 6,764,693 hace referencia a la utilización de liposomas que contienen una combinación de glutatin en combinación con por lo menos otro material antioxidante para incrementar los antioxidantes intracelulares y extracelulares. No se reivindica la utilización de glutatin liposoma ya sea individualmente o en combinación con otros antioxidantes para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson o
45 la fibrosis quística. Adicionalmente, la reivindicación para la actividad del liposoma en la patente Smith'693 es una población de liposomas adecuados para experimentar peroxidación y lisis, liberando su contenido en la circulación. El método preferido de la composición del liposoma reivindicado en la presente invención es para un liposoma que funciona mediante fusión y transferencia del contenido de glutatin en las células. Se proporcionan pruebas para este método de acción en los ejemplos clínicos de mejora a nivel de glutatin en glóbulos rojos en
50 paralelo con la mejora en individuos con fibrosis quística.

[0022] Un liposoma es una bolsa microscópica rellena de fluido, cuyas paredes están formadas de una o más capas de materiales fosfolípidos idénticos al fosfolípido que forma las membranas celulares. Los lípidos se pueden utilizar para liberar materiales, tales como fármacos, al cuerpo debido a la mayor absorción del liposoma.
55 La pared externa del liposoma es soluble en grasas, mientras que el interior es soluble en agua. Esta combinación permite que el liposoma se convierta en un método excelente de liberación de materiales solubles en agua que de otro modo no se absorberían en el cuerpo. Un material habitual utilizado en la formación de liposomas es la fosfatidilcolina, el material hallado en lecitina. Se proporciona una descripción más detallada de los constituyentes de la presente invención.

60 **[0023]** La fibrosis quística (CF) es un trastorno heredado que afecta a aproximadamente 30.000 niños en los Estados Unidos. Es el trastorno genético más habitual y el trastorno genético que mata más niños. La fibrosis quística se caracteriza por la producción de un moco grueso en los pulmones y senos y conduce a infecciones periódicas, así como una disfunción gastrointestinal. Actualmente, no existe cura y ninguna de las terapias ofrecidas corrige el defecto celular subyacente. La terapia actual está orientada a estrategias para eliminar el moco con terapias físicas y terapia de antibióticos para el tratamiento de las infecciones que de forma inevitable
65

tienen lugar. Incluso con terapias intensivas, la edad promedio actual de supervivencia de personas con CF es 30 y pocos. Aunque la CF presenta implicaciones clínicas serias para los tractos gastrointestinales y genitales, la enfermedad pulmonar es la causa principal de muerte en el 90% de los pacientes con CF.

5 **[0024]** Una investigación reciente demuestra que el defecto génico en CF codifica una proteína que transporta materiales a través de las membranas celulares. Esto está asociado con la incapacidad de las personas con CF de transportar cloruro en las células, lo cual da lugar a la característica de acumulación de un exceso de cloruros en la piel. Esta observación conduce al test inicial característico de la CF, el test de cloruro del sudor. También se ha hallado que la proteína que transporta cloruro, la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de CF (CFTR), transporta otros aniones grandes, tales como glutatión, a través de las membranas celulares. El fluido de recubrimiento epitelial pulmonar de adultos con CF presenta niveles de glutatión inferiores a los controles y los estudios en animales de laboratorio de ratones sin el gen de la proteína CFTR confirman la observación de que el transporte de glutatión es deficiente en CF. Además, la proporción de GSH reducido con respecto a oxidado en individuos con CF es anormal con un exceso de glutatión oxidado presente. La falta de transporte de glutatión ha conducido a la observación de que los suplementos orales utilizados para incrementar los niveles de glutatión pueden no tener el efecto de alcanzar las células interiores deficientes en glutatión, tales como los glóbulos rojos (RBC). De este modo, se ha propuesto el nivel de glutatión en RBC como un potencial marcador de la gravedad de la enfermedad en individuos con fibrosis quística.

20 **[0025]** La mayoría del glutatión se forma en el hígado y se libera en la sangre. Parece que el defecto de transporte de membrana en la fibrosis quística afecta a la capacidad del glóbulo rojo de mantener niveles adecuados de glutatión en el interior de las células, tales como los glóbulos rojos. De este modo, los casos más graves de fibrosis quística están asociados con una disminución en el nivel de glutatión en los glóbulos rojos que supera el hallado en el plasma. La adición de la invención aquí descrita, glutatión liposomal, al sistema puede elevar el nivel de glutatión en el interior de las células del cuerpo, tales como los glóbulos rojos.

[0026] Se ha descrito que los liposomas se fusionan con los glóbulos rojos y liberan su contenido en las células (Constantinescu I, Artificial cells, blood substitutes, and immobilization biotechnology. 2003 Nov;31(4):395-424).

30 **[0027]** Los ejemplos clínicos demuestran que la presente invención puede aumentar el nivel de glutatión de glóbulos rojos de individuos con fibrosis quística. Como las células de estos individuos pueden tener un defecto genético en el transporte de glutatión a través de las membranas celulares, se demuestra que el incremento observado en los niveles de glutatión de los glóbulos rojos tiene lugar después de la ingestión oral de la invención y mediante un mecanismo, tal como la fusión del liposoma. La liberación del glutatión reducido en la circulación sistémica no daría lugar al aumento del glutatión observado en los individuos con fibrosis quística.

[0028] Los liposomas son capaces de transportar su contenido a las células mediante uno de los cuatro métodos:

40 **[0029]** Adsorción: La pared del liposoma se vuelve adherente a la célula y libera el contenido del liposoma en la célula.

[0030] Endocitosis: En la endocitosis, la célula envuelve el liposoma creando una lamela adicional alrededor del liposoma, que se disuelve en el interior de la célula, liberando el contenido del liposoma. En el proceso de endocitosis, una parte de la membrana plasmática se invagina y aprieta formando una vesícula unida a la membrana llamada endosoma.

[0031] Intercambio de lípidos: El contenido de lípidos del liposoma y la célula intercambian su contenido de lípidos, liberando el contenido del liposoma.

50 **[0032]** Fusión: La unión de la membrana del liposoma con la membrana de la célula, transportando su contenido del liposoma en la célula.

[0033] Uno o más de estos mecanismos están en juego en la presente invención descrita, permitiendo la liberación de glutatión en las células de individuos con fibrosis quística.

55 **[0034]** Aunque los comprimidos u otras formas sólidas de administración de nutrientes son convenientes para muchos individuos, existe un segmento significativo de la población para los que no es posible tragar un comprimido. Esto puede ser debido a la edad, tal como el segmento pediátrico de la población o el otro extremo del espectro de edad, la población geriátrica, muchos de los cuales encuentran que las pastillas son difíciles de tragar. Por esta razón, así como la facilitar el cálculo de la dosis, la liberación de gel líquido de glutatión será más aceptable universalmente. Otra ventaja es que la presente invención permite la administración de una mayor cantidad de GSH en una única dosis que con otras formas de administración no parenteral, y también permite el ajuste incremental de las dosis para niños y adultos.

65 **[0035]** La liberación de glutatión de los liposomas tal como se describe en la presente invención es particularmente eficaz para proporcionar glutatión a través de las membranas celulares, lo cual es crítico para el

tratamiento de la fibrosis quística. Esta enfermedad es una deficiencia genética de la capacidad de transportar ciertas moléculas como el glutatión a través de las membranas celulares que dan lugar a una deficiencia intracelular de glutatión. Las dificultades asociadas con la fibrosis quística tienen lugar en las etapas tempranas de la vida, un tiempo en el que la ingestión de líquidos es la única opción para los individuos debido a su joven edad.

[0036] Enfermedad de Parkinson

[0037] La enfermedad de Parkinson (PD) es una patología médica asociada con el sistema neuromotor y caracterizada por cuatro síntomas principales:

[0038] Temblor en manos, brazos, piernas, mandíbula y cara.

[0039] Rigidez o agarrotamiento de las extremidades y el tronco.

[0040] Bradiquinesia, o lentitud de movimiento.

[0041] Inestabilidad de la postura o equilibrio y coordinación dañados.

[0042] Los individuos con enfermedad de Parkinson pueden tener dificultades andando, hablando o realizando otras tareas simples. La enfermedad es crónica y progresiva. Los síntomas iniciales son sutiles y tienen lugar gradualmente y a menudo progresan.

[0043] El cerebro es el centro de comunicaciones del cuerpo. Es el coordinador de información recibida de las diversas partes del sistema sensorial. El cerebro procesa la información de una manera organizada y transmite la información al sistema motor para el movimiento. Este paso muy organizado de información se puede alterar con la compensación más ligera de la manera de ensamblaje en línea de la secuencia química celular que da lugar a anomalías mayores.

[0044] Existen dos áreas del cerebro que están específicamente relacionadas con el malfuncionamiento motor, la sustancia negra y el striatum. La sustancia negra se localiza en el cerebro central, a medio camino entre el córtex cerebral y la médula espinal. En personas sanas, la sustancia negra contiene ciertas células nerviosas, denominadas células nigrales, que producen la dopamina química. La dopamina viaja a lo largo de los caminos de las células nerviosas desde la sustancia negra a otra región del cerebro, denominada striatum. En el striatum, la dopamina activa células nerviosas que coordinan la actividad muscular normal.

[0045] En personas con enfermedad de Parkinson, las células nigrales se deterioran y mueren a una velocidad acelerada y la pérdida de estas células reduce el suministro de dopamina al striatum. La dopamina es uno de los mensajeros químicos responsables de la transmisión de señales en el cerebro y debe equilibrarse con otros neurotransmisores, tales como acetilcolina. Sin la dopamina adecuada, las células nerviosas del striatum se activan incorrectamente, dificultando la capacidad de una persona para controlar las funciones musculares, tales como andar, el equilibrio, y el movimiento muscular.

[0046] Parece que las células de la sustancia negra pueden ser particularmente vulnerables al estrés oxidativo. El estrés oxidativo tiene lugar en las células de sustancia negra porque el metabolismo de la dopamina requiere la oxidación y puede conducir a la formación de radicales libres a partir de la formación de peróxido de hidrógeno. En presencia de iones metálicos, tales como el hierro, el peróxido de hidrógeno puede formar iones hidroxilo, que pueden ser muy dañinos para las células. El peróxido de hidrógeno normalmente se detoxifica mediante el glutatión reducido catalizado por la Glutatión peroxidasa, de este modo un aumento de la tasa de recambio de dopamina o una deficiencia de glutatión podría conducir al estrés oxidativo. De este modo, parece que los radicales libres pueden ser uno de los agentes importantes responsables de la destrucción de las neuronas de la sustancia negra, conduciendo a la enfermedad de Parkinson.

[0047] Aunque la enfermedad de Parkinson se ha tratado con cierto éxito con perfusión intravenosa de glutatión, no se ha descrito el éxito en la utilización de glutatión oral en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sechi G, Deledda MG, Bua G, Satta WM, Deiana GA, Pes GM, Rosati G. Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1996 Oct;20(7):1159-70 PMID: 8938817.

[0048] La mejora clínica de la presente invención observada en pacientes con enfermedad de Parkinson sugiere que el glutatión liposomal oral no está sólo disponible sistémicamente, sino que también se absorbe en el sistema nervioso central.

[0049] Varios estudios han demostrado una deficiencia del agente bioquímico antioxidante glutatión reducido en células de sustancia negra de individuos con enfermedad de Parkinson. La magnitud de la reducción en glutatión parece que va en paralelo con la gravedad de la enfermedad.

[0050] El tratamiento estándar de la enfermedad del Parkinson se ha basado en la sustitución de la dopamina en una forma denominada levodopa. La levodopa, también conocida como L-Dopa (del nombre completo L-3,4-dihidroxifenilalanina) es un aminoácido neutro hallado de forma natural en plantas y animales y se utiliza para tratar la rigidez, los temblores, los espasmos y el escaso control muscular de la enfermedad de Parkinson. Después de la ingestión oral, la levodopa se absorbe a través del intestino delgado. La estructura de la levodopa permite que entre en el cerebro, donde las células nerviosas pueden descarboxilar la levodopa y crear dopamina para reponer el suministro decreciente del cerebro. La dopamina no se puede administrar directamente porque no cruza la barrera hematoencefálica, la malla elaborada de vasos sanguíneos finos y células que filtran la sangre que llega al cerebro. La levodopa atraviesa la barrera hematoencefálica mediante un sistema de transporte portador de aminoácidos neutros grandes. Sin embargo, cuando la levodopa se toma sola, aproximadamente el 95% de la misma se metaboliza en dopamina en el cuerpo, antes de que alcance el cerebro. En lugar de utilizarse por el cerebro, la dopamina que circula por el cuerpo puede producir efectos secundarios, tales como náuseas o vómitos, antes de descomponerse en el hígado.

[0051] Para limitar los efectos secundarios, la levodopa se proporciona normalmente en combinación con carbidopa para incrementar la disponibilidad y la utilización de la levodopa. La carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de la levodopa, pero no la descarboxilación central porque no cruza la barrera hematoencefálica. Dado que se inhibe la descarboxilación periférica, esto permite que más levodopa esté disponible para el transporte al cerebro, donde se convertirá en dopamina, y que alivie los síntomas de la enfermedad de Parkinson. La carbidopa y la levodopa se administran juntos en medicamentos con nombres comerciales Stalevo (una marca comercial registrada de Orion Pharma Inc.) o Sinemet (una marca comercial registrada de Bristol-Myers-Squibb) y en varias formas genéricas. La adición de carbidopa es tan eficaz que la dosis de levodopa debe reducirse en un 80% cuando las dos se utilizan juntas. Esto disminuye la incidencia de los efectos secundarios inducidos por levodopa. Cuando se administra con carbidopa, la vida media de la levodopa aumenta de 1 hora a 2 horas (en algunos sujetos puede ser de hasta 15 horas). Aproximadamente el 30% de la carbidopa se excreta sin cambio en la orina.

[0052] También se utilizan para PD algunos agonistas de dopamina, tales como el diclorhidrato de pramipexol comercializado para el nombre de MIRAPEX (una marca comercial registrada para la comercialización por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. y Pfizer, Inc.), que también se pueden utilizar con el glutatión reducido liposomal oral.

[0053] La carbidopa/levodopa disminuyen la rigidez y el movimiento lento asociado con la enfermedad de Parkinson, pero es menos eficaz en el tratamiento de temblores y problemas de equilibrio.

[0054] Un dilema que se ha observado en estudios recientes es que la administración de dopamina (de forma individual o en la forma combinada de carbidopa y levodopa) da lugar a un incremento en la formación de radicales libres y la continuación del proceso de la enfermedad. De este modo, aunque la administración de levodopa ofrece una mejora de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, no cambia los mecanismos subyacentes de la formación de radicales libres, la oxidación y la pérdida de glutatión intracelular. Después de varios años de utilización, la eficacia de la carbidopa/levodopa disminuye y los pacientes necesitan dosis más elevadas y más frecuentes para controlar sus síntomas.

[0055] Varios estudios han demostrado una deficiencia en el agente bioquímico antioxidante llamado glutatión reducido en células de cerebro específicas asociadas con trastornos del movimiento denominados la sustancia negra (Pearce RK, Owen A, Daniel S, Jenner P, Marsden CD. Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 1997;104(6-7):661-77. PMID: 9444566).

[0056] La magnitud de la disminución de glutatión reducido funcional disponible en el interior de células de cerebro específicas parece ir en paralelo con la gravedad de la enfermedad. Se teoriza que la secuencia de sucesos en la creación de la pérdida de dopamina hallada en la enfermedad de Parkinson implica un recambio más rápido de dopamina en las células de sustancia negra debido a un incremento en la formación de peróxido de hidrógeno. La presencia de este material formador de radicales libres está aparentemente asociada con una falta de glutatión reducido o una acumulación del glutatión en el estado oxidado. Una publicación de Italia de 1996 exploró la posibilidad de apoyar terapéuticamente las células deficientes de glutatión con la utilización de glutatión intravenoso. El glutatión se administró intravenosamente a 9 pacientes, en la dosis de 600 mg dos veces al día, durante 30 días. Los pacientes se trataron con la terapia estándar utilizando carbidopa-levodopa. Se indicó que todos los pacientes mejoraban significativamente después de la terapia con glutatión, con una disminución del 42% en la discapacidad. El beneficio terapéutico duró 2-4 meses. Los autores indicaron que el glutatión presenta una eficacia sintomática y especularon que el glutatión podía retardar posiblemente la progresión de la enfermedad. No se hizo referencia a glutatión reducido en un liposoma (Sechi G, Deledda MG, Bua G, Satta WM, Deiana GA, Pes GM, Rosati G. Reduced intravenous glutathione in the treatment of early Parkinson's disease. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 1996 Oct;20(7):1159-70. PMID: 8938817).

5 [0057] El problema que resuelve la presente invención es restaurar el nivel de glutatión reducido en las células del cerebro asociadas con la enfermedad de Parkinson de una manera que se pueda utilizar de manera eficaz por los pacientes, y presumiblemente alterar de este modo el metabolismo de la dopamina hacia la normalidad, permitiendo una respuesta normal a la dopamina. Actualmente, ninguna reivindicación de patente y ninguna bibliografía sugieren la utilización de glutatión liposomal para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10 [0058] Un modo preferido de la invención implica la administración de glutatión suficiente, reducido, por vía oral a través del glutatión liposomal para restaurar el metabolismo de la dopamina a un estado funcional. Esto permite una mejora en los síntomas al permitir que las células nigro-estriatales sensibles a dopamina respondan a cantidades inferiores de dopamina disponible. Cuando se introduce en un individuo con enfermedad de Parkinson que está tomando levodopa/carbodopa, permite que el individuo responda más eficientemente a su pauta de dosificación actual, permitiendo una estabilización con una dosis inferior que tendría de otro modo. Además, la aplicación de la invención permitirá que algunos individuos respondan a dosis inferiores de levodopa/carbodopa. Para individuos que muestran síntomas tempranos de la enfermedad de Parkinson, la aplicación de la invención les puede permitir retrasar la necesidad de la administración de levodopa/carbodopa.

20 [0059] Los individuos con enfermedad de Parkinson avanzada pueden desarrollar una variedad de complicaciones motoras asociadas con la terapia con levodopa. Las fluctuaciones en las funciones motoras, tales como la aquinesia de mañana temprano y el desgaste, son indicaciones para la utilización del glutatión liposomal de la invención.

25 [0060] La presente invención es una combinación para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión por vía oral a un individuo con enfermedad de Parkinson, utilizando una encapsulación liposomal de glutatión. Antes de la introducción de la presente invención, el único método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión era la perfusión intravenosa de glutatión. Aunque la perfusión intravenosa es útil para establecer la eficacia terapéutica del glutatión en un individuo, los costes y la inconveniencia de la administración intravenosa la hace extremadamente difícil de administrar en dosis repetidas para una terapia continuada. La presente invención también es útil de la misma manera para la clase más general de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Parkinson.

30 [0061] Aunque han habido informes de captación de liposomas intravenosos que protegen las células del hígado en animales expuestos a material tóxico en el hígado (Wendel A., Hepatic lipid peroxidation: caused by acute drug intoxication, prevented by liposomal glutathione, International Journal Clinical Pharmacology Research, 1983;3(6):443-7. PMID: 6678834), no existen informes previos de ventajas de glutatión liposomal oral en el

35 [0062] tratamiento de procesos de enfermedades humanas ni estado de la técnica que reivindique la utilización de glutatión liposomal oral en el tratamiento de estados patológicos, tales como la enfermedad de Parkinson y fibrosis quística.

40 [0063] Debido a su falta de disponibilidad sistémica de la administración oral, el glutatión no se ha utilizado en una forma oral para el tratamiento de estados patológicos. La presente invención crea una composición que incorpora glutatión que es eficaz tras la administración oral, un método de fabricación de una composición que incorpora glutatión que es eficaz tras la administración oral, y es un método de administración de glutatión reducido por vía oral, mediante la incorporación de glutatión reducido en un liposoma, que incrementa la absorción de glutatión tanto del tracto gastrointestinal como en las células del cuerpo. Además, la utilización de la encapsulación de liposomas evita o ralentiza la degradación de la forma activa del glutatión en el estado reducido de la progresión al estado oxidado antes de la captación sistémica. El método de administración mejora de este modo la biodisponibilidad del glutatión tanto mediante absorción como también manteniendo el estado antioxidante activo del glutatión reducido.

50 [0064] Las preparaciones de liposomas reivindicadas en la presente invención permiten la fabricación de un producto estable, el cual se puede utilizar para la administración de glutatión en una forma que es conveniente. La estabilidad presenta dos aspectos: siendo el primero el ya discutido de la liberación eficaz de glutatión reducido en las células; y siendo el segundo la estabilidad del producto en términos de la vida de almacenamiento. La preparación de glutatión en liposoma descrita también es estable de la oxidación, permitiendo un tiempo de almacenamiento no refrigerado estimado de dos años del producto basado en pruebas de estrés estandarizadas de los productos, y presenta características específicas de captación en membranas celulares que mejoran sus cualidades terapéuticas para ciertos estados patológicos.

60 [0065] La siguiente tabla muestra resultados de pruebas de características de estabilización de la vida de almacenamiento que son nuevas en la presente invención sobre la técnica anterior que no presenta estabilidad de la vida de almacenamiento ni la estabilización in vivo para permitir la liberación de glutatión reducido a las células.

Tabla 1

Preparación 1

5 [0066]

Tiempo: 4 meses después de la producción

Glutati3n oxidado: 4,177 mg/ml

Glutati3n reducido: 80,36 mg/ml

10 % de glutati3n reducido: 95%

Preparaci3n 2

15 [0067]

Tiempo: en la producci3n

Glutati3n oxidado: 2,933 mg/ml

Glutati3n reducido: 84,14 mg/ml

20 % de glutati3n reducido: 96,7%

[0068] El uso previo de liposomas que encapsulan glutati3n se ha limitado considerando que la combinaci3n estaríaf afectada de manera adversa por la acidez y las enzimas del est3mago. La preparaci3n utilizada en la presente invenci3n es capaz de liberar cantidades terapéuticamente activas de glutati3n al sistema a pesar de estas consideraciones. La presente invenci3n describe la encapsulaci3n lipídica del glutati3n (reducido) en la vesícula lipídica de liposomas y la administraci3n por vía oral para la absorci3n transmucosa en la nariz, boca, garganta o tracto gastrointestinal proporcionando la capacidad de suministrar de manera conveniente cantidades terapéuticamente eficaces de glutati3n (reducido). La presente invenci3n también se puede administrar por vía t3pica para la administraci3n dérmica y transdérmica, así como intravenosamente.

30 Encabezamiento

DESCRIPCI3N DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

35 [0069] Ejemplo 1

[0070] Bebida o pulverizador de glutati3n liposomal de 2500 mg por onza.

	%p/p
Agua desionizada	71,9
Glicerina	15,00
Polisorbato-20	2,50
Lecitina	1,50
Extracto de semilla de cítrico	0,50
Sorbato de potasio	0,10
Glutati3n (reducido)	8,50

40 [0071] Los componentes lecitina, alcohol etílico, colesterol y glicerina se mezclaron en un matraz de volumen grande y se apartaron para combinarse (Alternativamente, en todas las realizaciones en las que el porcentaje de glutati3n (reducido) es del 8,5, el glutati3n (porcentaje de reducido) puede disminuir hasta 8,25 con 0,25% de acetato de tocoferol ańadido).

45 [0072] En un vaso de precipitados separado, se mezclaron y se calentaron hasta 50 grados C agua, ácido hidroxicítrico, glicerina, polisorbato 20, glutati3n.

[0073] La mezcla de agua se ańadi3 a la mezcla de lípidos mientras se agita vigorosamente con un mezclador de homogenizaci3n de velocidad elevada y cizalladura elevada a 750-1500 rpm durante 30 minutos.

50 [0074] El homogenizador se detuvo y la soluci3n se coloc3 en una placa magnética, se cubri3 con parafilm y se mezcl3 con un agitador magnético hasta que se enfri3 hasta temperatura ambiente. Se ańadi3 extracto de semilla de cítrico y la soluci3n se coloc3 en un dispensador apropiado para la ingestión como un dispensador de líquido o pulverizador.

55 [0075] El análisis de la preparaci3n bajo un microscopio de luz óptica con luz polarizada a 400 aumentos confirm3 la presencia vesículas lipídicas multilamelares (MLV) vesículas lipídicas unilamelares.

[0076] La realización preferida incluye las variaciones de la cantidad de glutatión para crear cantidades menos concentradas de glutatión. Se hace referencia a los métodos de fabricación descritos en Keller et al, patente de Estados Unidos No. 5.891.465.

5 [0077] Una variación de la realización preferida de la presente invención es la adición de 100 mg de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) por onza a encapsular en el liposoma junto con glutatión.

[0078] Ejemplo 1A

10 [0079] Bebida o pulverizador de glutatión liposomal de 2500 mg por onza o forma adecuada para encapsulación o gel.

	%p/p
Agua desionizada	74,4
Glicerina	15,00
Lecitina	1,50
Extracto de semilla de cítrico	0,50
Sorbato de potasio (retardante de desecho opcional)	0,10
Glutatión (reducido)	8,50

15 [0080] Una mezcla lipídica que tenía los componentes lecitina, alcohol etílico, y glicerina se mezclaron en un matraz de volumen grande y se apartaron para combinarse

[0081] En un vaso de precipitados separado, se mezclaron y se calentaron hasta 50 grados C una mezcla de agua que tenía agua, glicerina y glutatión.

20 [0082] La mezcla de agua se añadió a la mezcla de lípidos mientras se agitaba vigorosamente con un mezclador de homogenización de velocidad elevada y cizalladura elevada a 750-1500 rpm durante 30 minutos.

25 [0083] El homogenizador se detuvo y la solución se colocó en una placa magnética, se cubrió con parafilm y se mezcló con un agitador magnético hasta que se enfrió hasta temperatura ambiente. Normalmente, se añadiría extracto de semilla de cítrico. Normalmente, se añadiría un retardante de desecho, tal como sorbato de potasio o BHT. La solución se colocaría en un dispensador apropiado para la ingestión como un líquido o administración como pulverizador.

30 [0084] El análisis de la preparación bajo un microscopio de luz óptica con luz polarizada a 400 aumentos confirmó la presencia vesículas lipídicas multilamelares (MLV) vesículas lipídicas unilamelares.

35 [0085] La realización preferida incluye las variaciones de la cantidad de glutatión para crear cantidades menos concentradas de glutatión. Los métodos de fabricación descritos en Keller et al Pat # 5,891,465 se incorporan en la presente descripción.

[0086] Ejemplo 2 (no según la invención)

[0087] Bebida o pulverizador de glutatión liposomal de 1000 mg por onza

40 [0088] Con 100 mg de EDTA por onza.

	%p/p
Agua desionizada	73,55
Glicerina	15,00
Polisorbato-20	2,50
Lecitina	1,50
Extracto de semilla de cítrico	0,50
Sorbato de potasio	0,10
Glutatión (reducido)	3,55
EDTA	3,30

45 [0089] La realización dos incluye la incorporación del liposoma fluido (tal como el preparado en el ejemplo 1A) en una cápsula de base gelatina para mejorar la estabilidad, proporcionar una forma de dosificación conveniente y ayudar en las características de liberación controlada del liposoma. La presente realización se refiere a la utilización de glutatión en el estado reducido encapsulado en liposomas o formulados como una formulación de preliposoma y, a continuación, se pone en una cápsula. La cápsula puede ser una cápsula de gelatina blanda capaz de tolerar una cierta cantidad de agua, una cápsula de dos piezas capaz de tolerar una cierta cantidad de agua o una cápsula de dos piezas donde los liposomas se preforman y a continuación se deshidratan.

[0090] La unidad de cápsulas con liposomas que contiene material biológicamente encapsulado se puede tomar, además de oralmente, mediante aplicación tópica de la unidad de uso, u otras rutas de aplicación, tales como intraocular, intranasal, rectal o vaginal.

5 **[0091]** La composición de los ejemplos 1 y 2 se puede utilizar en la realización encapsulada de la presente invención.

10 **[0092]** Las cápsulas de gelatina presentan una tolerancia inferior al agua en su interior y exterior. La tolerancia al agua habitual para una cápsula de gelatina blanda es del 10% en el interior. La concentración de agua en una formulación de liposoma puede variar de 60-90% de agua. Un componente esencial de la presente invención es la formulación de un liposoma con una cantidad relativamente pequeña de agua, en el intervalo de 5-10%. Al producir el liposoma en un sistema poco acuoso, el liposoma es capaz de encapsular el material biológicamente activo y se limita la exposición de agua al recubrimiento interior de la cápsula. La concentración de agua no debe exceder la de la tolerancia de la cápsula para la cual se pretende utilizar. La cápsula preferida para la presente invención es la que puede tolerar agua en el intervalo de 15-20%.

[0093] El método descrito por Keller et al, patente de Estados Unidos No. 6726924 se incorpora en la presente descripción.

20 **[0094]** Los componentes se mezclan y se fabrican los liposomas utilizando el método de la inyección (Lasic, D., Liposomes, Elsevier, 88-90, 1993). Cuando la mezcla de liposomas se enfrían, se extraen 0,7 ml en una jeringa de insulina de 1 ml y se inyectan en el extremo abierto de una cápsula de gelatina blanda, a continuación se sella con pinzas. La cápsula resultante contiene 10 mg de CoQ10. El relleno de cápsulas de gelatina a gran escala es mejor con el método de matriz rotatoria u otros, tales como la máquina de cápsulas Norton.

25 **[0095]** Ejemplo 3 (no según la presente invención)

[0096] Formulación LipoCap de glutatión

Ingrediente	Concentración (%)
Oleato de sorbitano	2,0
Glutatión (reducido)	89,8
Agua purificada	4,0
Sorbato de potasio	0,2
Polisorbato-20	2,0
Fosfolipon 90 (DPPC)	2,0

30 **[0097]** Los componentes se mezclan y se fabrican los liposomas utilizando el método de la inyección (Lasic, D., Liposomes, Elsevier, 88-90, 1993). Cuando la mezcla de liposomas se enfría, se extraen 0,7 ml en una jeringa de insulina de 1 ml y se inyectan en el extremo abierto de una cápsula de gelatina blanda, a continuación se sella con pinzas. La cápsula resultante de 1 gramo contiene 898 IU de vitamina E. Los métodos de fabricación a gran escala para rellenar cápsulas de gelatinas, tales como el método de matriz rotatoria, son los métodos preferidos para aplicaciones comerciales.

35 **[0098]** La realización número tres incluye la creación de una suspensión de liposomas utilizando liposomas termodinámicamente estables que se forman por sí mismos tras la adición de un lípido diacilglicerol-PEG a una solución acuosa cuando el lípido tiene los parámetros de empaquetamiento apropiados y la adición tiene lugar por encima de la temperatura de fusión del lípido. El método descrito por Keller et al, patente de Estados Unidos No. 6610322 se incorpora en la presente descripción.

40 **[0099]** La mayoría, si no todas, las suspensiones de liposomas conocidas no son termodinámicamente estables. En cambio, los liposomas en suspensiones conocidas son atrapados cinéticamente en estados de energía más elevados por la energía utilizada en su formación. La energía puede proporcionarse como calor, sonicación, extrusión, u homogenización. Dado que cada estado de energía elevada intenta disminuir su energía libre, las formulaciones de liposomas conocidas experimentan problemas con la agregación, la fusión, sedimentación y pérdida de material asociado al liposoma. Por lo tanto, es deseable una formulación de liposomas termodinámicamente estable que pueda evitar algunos de estos problemas.

45 **[0100]** La presente realización prefiere suspensiones de liposomas que son termodinámicamente estables a la temperatura de formación. La formulación de dichas suspensiones se consigue utilizando una composición de lípidos que tienen varias propiedades fundamentales. En primer lugar, la composición lipídica debe tener parámetros de empaquetamiento que permitan la formación de liposomas. En segundo lugar, como parte del grupo de cabeza, el lípido debe incluir polietilenglicol (PEG) o cualquier polímero de propiedades similares que estabiliza estéricamente los liposomas en suspensión. En tercer lugar, el lípido debe tener una temperatura de fusión que permita que esté en forma líquida cuando se mezcla con una solución acuosa.

[0101] Al emplear composiciones de lípidos que tienen las propiedades fundamentales deseadas, poca o ninguna energía necesita añadirse cuando se mezcla el lípido y una solución acuosa para formar liposomas. Cuando se mezclan con agua, las moléculas lipídicas se dispersan y se autoensamblan a medida que el sistema se estabiliza en su estado de energía libre baja natural. Dependiendo de los lípidos utilizados, el estado de energía libre más bajo puede incluir liposomas de vesículas unilamelares pequeñas (SUV), liposomas de vesículas multilamelares (MLV) o una combinación de SUV y MLV.

[0102] En un aspecto, la presente invención incluye un método de preparación de liposomas (según la reivindicación 1). El método comprende proporcionar una solución acuosa; proporcionar una solución lipídica, donde la solución tiene una medición del parámetro de empaquetamiento de Pa (Pa se refiere al parámetro de empaquetamiento de la superficie) entre aproximadamente 0,84 y 0,88, un Pv (Pv se refiere al parámetros de empaquetamiento en volumen) entre aproximadamente 0,88 y 0,93, (véase, D.D. Lasic, Liposomes, From Physics to Applications, Elsevier, p. 51 1993), y donde por lo menos un lípido en la solución incluye una cadena de polietilenglicol (PEG); y combinar la solución lipídica y la solución acuosa. La cadena de PEG tiene preferiblemente un peso molecular entre aproximadamente 300 Daltons y 5000 Daltons. Se puede proporcionar energía cinética, tal como agitación leve o agitación intensa, a la solución lipídica y la solución acuosa. La solución lipídica puede comprender un lípido único. El lípido puede comprender dioleoilglicerol-PEG-12, ya sea solo o como uno de los lípidos en una mezcla. El método puede comprender adicionalmente proporcionar un compuesto activo, en este caso glutatión (reducido); y combinar el compuesto activo con la solución lipídica y la solución acuosa.

[0103] Una variación de la realización tres es la combinación de glutatión (reducido) y EDTA.

[0104] Las variaciones adicionales de la presente realización de glutatión (reducido) y los compuestos reivindicados en la presente invención, incluyendo levodopa, carbidopa, selenio y EDTA, se describen en Keller et al, patente de Estados Unidos No. 6,610,322.

Encabezamiento

EJEMPLOS DE CASOS y DOSIFICACIÓN

[0105] Glutatión liposomal en fibrosis quística

[0106] Caso 1. MF de 4 años de edad ha sido diagnosticado con fibrosis quística y tiene el hallazgo característico de un cloruro de sudor elevado. Experimenta infecciones respiratorias frecuentes que requieren terapia antibiótica y presenta una tos crónica. Su madre la describió como que tenía una menor energía para jugar, lo cual limitaba su actividad física. El nivel de glutatión en los glóbulos rojos de MF se halló que era de 136 (intervalo normal 200 - 400 micromol por L.) en diciembre de 2004.

[0107] Se ingirió glutatión reducido liposomal oral en una cantidad que proporcionaba 300 mg de glutatión por dosis con una dosis por día durante dos semanas. Después de dos semanas ingiriendo la combinación, se halló que el nivel de glutatión del individuo fue de 570 micromol por L. Durante el intervalo de ingesta del glutatión reducido liposomal oral, se notó que el individuo había superado los síntomas clínicos de tos crónica y que tenía más energía. Su madre la describió como que era capaz de actuar normalmente después de tomar el glutatión liposomal oral. La dosis se ajustó a 150 mg por dosis, una vez al día, y el nivel de glutatión se redujo hasta 240 micromol por L. que se ha utilizado para una dosis de mantenimiento.

[0108] Caso 2. Laura B

[0109] 23 años con CF que manifiesta una enfermedad pulmonar crónica grave y congestión sinusoidal crónica.

[0110] Su función pulmonar ha sido invariable a un nivel muy bajo durante 2 años.

[0111] Línea base de GSH de RBC fue baja

[0112] Línea base de GSH de RBC fue baja a 46 micromol por L. Después de 3 semanas de terapia, el GSH de RBC fue de 246 micromol por L. El intervalo normal de GSH de RBC es 200 - 400 micromol por L.

[0113] Clínicamente, el paciente notó una disminución en la cantidad de secreciones mucosas tanto en los senos como en los pulmones, así como una mejora en la tos, que había sido crónica.

[0114] Caso 3.

[0115] GF, una niña de 18 meses con manifestación gastrointestinal de fibrosis quística. En los primeros 12 meses de vida, su patrón de crecimiento fue normal con su peso en 50° percentil. En el momento de la evaluación inicial, la niña había caído al 25° percentil de peso. Sus niveles en sangre de glutatión era normales.

La niña fue tratada con la ingestión de glutatión liposoma en una dosis de 100 mg por cada treinta libras dos veces al día.

5 [0116] Después de tres meses de ingestión del glutatión liposomal, el crecimiento de la niña había vuelto a la normalidad con su peso encontrándose en el 50-60º percentil.

[0117] Recomendación de la dosificación para la realización preferida de la invención, tal como se describe en el ejemplo 1.

10 [0118] Utilización de glutatión liposomal oral de 2500 mg por onza.

Encabezamiento

USO RECOMENDADO

15 [0119] 1 onza es 5,56 cucharillas.

[0120] 1 cucharilla de glutatión reducido liposomal oral contiene aproximadamente 440 mg de GSH.

20 [0121] La dosis sugerida depende del peso corporal. Las cantidades recomendadas son para uso diario.

[0122] Agitar suavemente el glutatión liposomal en el líquido de elección.

25 [0123] Para evitar el deterioro es necesaria la refrigeración después de abrir.

Encabezamiento

DETERMINAR LA DOSIS DIARIA POR PESO CORPORAL

30 [0124] Por debajo de 30 libras: 1/4 cucharilla = 110 mg GSH

[0125] 30 - 60 libras: 1/2 cucharilla = 220 mg GSH

35 [0126] 60 - 90 libras: 3/4 cucharilla = 330 mg GSH

[0127] 90 - 120 libras: 1 cucharilla = 440 mg GSH

[0128] 120 - 150 libras: 1 1/2 cucharilla = 660 mg GSH

40 [0129] Por encima de 150 libras: 2 cucharillas = 880 mg GSH

[0130] Enfermedad de Parkinson:

45 [0131] Una aplicación preferida de la presente invención para la enfermedad de Parkinson es observar inicialmente la respuesta a la terapia con glutatión utilizando la perfusión intravenosa de 1500 mg de glutatión. Se administra una dosis de glutatión de 1500 mg intravenoso cada 12 a 24 horas para un total de 3 dosis y se observa la respuesta a la terapia. Si existe una indicación positiva (mejora en los síntomas del individuo de la enfermedad de Parkinson) para el uso continuado de glutatión, la presente invención (glutatión liposomal) se utiliza como un método oral de mantenimiento de la mejora de los síntomas del Parkinson.

50 [0132] Guía de dosificación para Levodopa

[0133] Carbidopa/ Levodopa: cada comprimido 10/100 contiene: carbidopa, 10 mg, y levodopa, 100 mg.

55 [0134] Cada comprimido 25/100 contiene: carbidopa, 25 mg, y levodopa, 100 mg.

[0135] Cada comprimido 25/250 contiene: carbidopa, 25 mg, y levodopa, 250 mg.

60 [0136] Cada comprimido de liberación controlada contiene: carbidopa, 50 mg, y levodopa, 200 mg.

[0137] Caso Ejemplo 3:

65 [0138] PP es una mujer de 67 años con temblores que afectan a sus manos, lo cual es concordante con la enfermedad de Parkinson. Indica que está afectada por los temblores hasta el punto de que presenta dificultades para cerrar botones y escribir su firma. Se la colocó con glutatión liposomal reducido, 600 mg, dos veces por semana. Después de tres semanas de ingerir la invención, se observó que PP presentaba una reducción

significativa en sus temblores. PP era capaz de abrochar sus botones con más facilidad y era capaz de escribir su firma con menos agitación.

[0139] Instrucciones de dosificación para glutatión liposomal en la enfermedad de Parkinson.

[0140] La terapia inicial preferida es la administración de 1,5 cucharillas de glutatión liposomal, que contiene aproximadamente 660 mg de glutatión dos veces al día durante dos semanas. Si existe una mejora clínica durante este tiempo, la dosis se puede reducir hasta el nivel que mantiene la buena respuesta en una base continua.

[0141] Si no existe respuesta a las dos semanas, la terapia a la dosis de 1,5 cucharillas de glutatión liposomal, que contiene aproximadamente 660 mg de glutatión se continúa dos veces al día hasta la conclusión del periodo de tiempo o hasta que se haya conseguido una mejora clínica. Si existe una mejora clínica durante este tiempo, la dosis se puede reducir hasta el nivel que mantiene la buena respuesta en una base continua.

[0142] Una estrategia alternativa es utilizar lo siguiente:

[0143] Dosis inicial 1 onza = 2.500 mg

[0144] Repetir cada 12 horas para un total de 4 dosis.

[0145] Observar la respuesta y continuar con la dosis que proporciona respuesta clínica utilizando

[0146] el siguiente indicador de peso corporal como guía de la dosis:

DETERMINAR LA DOSIS DIARIA POR EL PESO CORPORAL Y LA RESPUESTA A LA TERAPIA		Glutatión reducido referido como GSH
60-90 libras	3/4 cucharilla	330 mg GSH
90-120 libras	1 cucharilla	440 mg GSH
120-150 libras	1,5 cucharillas	660 mg GSH
Por encima de 150 libras	2 cucharillas	880 mg GSH

La palabra "selenio" significa el elemento químico selenio o a compuestos con selenio farmacéuticamente aceptables. Debido a que el selenio parece facilitar los ciclos bioquímicos que implican glutatión, el objetivo del selenio es asegurar que suficiente selenio está presente.

Realización 1 Composición farmacéutica que permite la liberación después de la administración oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido), que comprende: una dosis terapéutica de glutatión reducido estabilizado en un portador farmacéutico liposomal capaz de ser ingerido por vía oral y, a pesar de esta administración oral, capaz de liberar el glutatión (reducido) en un estado fisiológicamente activo para mejorar los síntomas en estados patológicos mediante la transferencia del glutatión en las células de animales.

Realización 2 La composición según la Realización 1, que comprende además: una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

Realización 3 La composición según la Realización 1, que comprende además: una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 4 La composición según la Realización 1, que comprende además: una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 5 La composición según la Realización 1, que comprende además: teniendo dicho portador farmacéutico liposomal una gelatina seleccionada del grupo de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.

Realización 6 La composición según la Realización 5, que comprende además: una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

Realización 7 La composición según la Realización 5, que comprende además: una cantidad terapéutica de EDTA. (Otros aspectos de la invención según la reivindicación 1 se refieren a lo siguiente:

Realización 8 La composición según la Realización 5, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y
una cantidad terapéutica de EDTA.

5 Realización 9 Composición farmacéutica que permite la liberación después de la administración oral de una
cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido) para un individuo con fibrosis quística, que comprende:
una dosis terapéutica de glutatión reducido estabilizado en un portador farmacéutico liposomal capaz de ser
ingerido por vía oral y, a pesar de esta administración oral, capaz de liberar el glutatión (reducido) en un estado
10 fisiológicamente activo para mejorar los síntomas en un individuo con fibrosis quística mediante la transferencia
del glutatión en las células de animales.

Realización 10 La composición según la Realización 9, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

15 Realización 11 La composición según la Realización 9, que comprende además:
una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 12 La composición según la Realización 9, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y
20 una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 13 Composición farmacéutica que permite la liberación después de la administración oral de una
cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido) para un individuo con fibrosis quística, que comprende:
una cantidad determinada en una base diaria de glutatión reducido estabilizado en un portador farmacéutico
25 liposomal capaz de ser ingerido por vía oral que aumenta el nivel de glutatión en glóbulos rojos hasta un intervalo
normal; y mejora los síntomas de un individuo relacionados con la fibrosis quística.

Realización 14 La composición según la Realización 13, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

30 Realización 15 La composición según la Realización 13, que comprende además:
una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 16 La composición según la Realización 13, que comprende además:
35 una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y
una cantidad terapéutica de EDTA.

Realización 17 Composición farmacéutica que permite la liberación después de la administración oral de una
cantidad terapéuticamente eficaz de glutatión (reducido) para un individuo con enfermedad neurodegenerativa,
40 incluyendo la enfermedad de Parkinson, que comprende:
una cantidad determinada en una base diaria de glutatión reducido estabilizado en un portador farmacéutico
liposomal capaz de ser ingerido por vía oral que aumenta el nivel de glutatión en glóbulos rojos hasta un intervalo
normal; y mejora los síntomas de un individuo relacionados con la enfermedad Parkinson.

45 Realización 18 La composición según la Realización 17, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

Realización 19 La composición según la Realización 17, que comprende además:
una cantidad terapéutica de EDTA.

50 Realización 20 La composición según la Realización 17, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y
una cantidad terapéutica de EDTA.

55 Realización 21 La composición según la Realización 1 a 17, que comprende además:
una cantidad terapéutica de levodopa.

Realización 22 La composición según la Realización 1 a 17, que comprende además:
una cantidad terapéutica de carbidopa.

60 Realización 23 La composición según la Realización 1 a 17, que comprende además:
una cantidad terapéutica de levodopa y carbidopa.

Realización 24 Composición farmacéutica que permite el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
65 resultantes del metabolismo dañado de la dopamina, incluyendo la enfermedad de Parkinson, mediante
administración oral, que comprende:

en un portador farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina que incluyen la levodopa y carbodopa; y una dosis terapéutica de glutatión reducido en un portador farmacéutico liposomal.

- 5 Realización 25 Composición farmacéutica que permite el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas resultantes del metabolismo dañado de la dopamina, incluyendo la enfermedad de Parkinson, mediante administración oral, que comprende:
una dosis terapéutica de glutatión reducido en un portador farmacéutico liposoma que contiene una gelatina seleccionada del grupo de gelatinas comestibles no oxidantes,
10 incluyendo glicerina; y
en un portador farmacéuticamente aceptable, por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que aumentan la dopamina que incluyen la levodopa y carbodopa.

- 15 Realización 26 La composición según la Realización 24 y 25, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio.

Realización 27 La composición según la Realización 24 y 25, que comprende además:
una cantidad terapéutica de EDTA.

- 20 Realización 28 La composición según la Realización 24 y 25, que comprende además:
una forma farmacéuticamente aceptable de selenio; y
una cantidad terapéutica de EDTA.

- 25 Realización 29 Método de administración oral de glutatión reducido, que comprende:
encapsular en un portador farmacéutico liposomal una dosis terapéutica de glutatión reducido; y
administrar dicho portador a un animal.

- 30 Realización 30 El método según la Realización 29, que comprende además:
teniendo dicho portador farmacéutico liposomal una gelatina seleccionada de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.

- 35 Realización 31 Método de administración de una dosis terapéutica de glutatión reducido en un portador liposomal por vía oral, nasal, tópica o transmucosa a través del tracto gastrointestinal, que comprende:
encapsular en un portador farmacéutico liposomal una dosis terapéutica de glutatión reducido; y
administrar dicho portador por vía oral, nasal, tópica o transmucosa a través del tracto gastrointestinal

- 40 Realización 32 Método de tratamiento de la enfermedad Parkinson o fibrosis quística, que comprende las siguientes etapas:
administrar una dosis terapéutica de glutatión reducido en un portador farmacéutico liposomal que contiene una gelatina seleccionada de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.

- 45 Realización 33 Método de tratamiento de pacientes que tienen enfermedad de Parkinson, que comprende las siguientes etapas:
administrar una dosis intravenosa de glutatión a dicho paciente y en base a dicha respuesta del paciente a dicha dosis,
ajustar dicha dosis hacia arriba o hacia abajo y tras determinar un nivel en que dicho paciente tiene una respuesta terapéutica, determinar y después administrar una dosis terapéutica equivalente de glutatión reducido en un portador farmacéutico liposomal oral.

- 50 Realización 34 El método según la Realización 33, que comprende además:
teniendo dicho portador farmacéutico liposomal una gelatina seleccionada de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.

- 55 Realización 35 Método de tratamiento de pacientes que tienen enfermedad de Parkinson o fibrosis quística que comprende las siguientes etapas:
administrar una dosis liposomal oral de glutatión reducido a dicho paciente en la cantidad de 1500 gramos por día para tres dosis espaciadas por lo menos 12-24 horas, y en base a dicha respuesta del paciente a dicha dosis, ajustar dicha dosis hacia arriba o hacia abajo hasta que después de una hora después de dicha dosis, un paciente muestra niveles normales de glutatión, y tras determinar un nivel en que dicho paciente tiene una respuesta terapéutica, administrar dicha dosis terapéutica de glutatión reducido en una base crónica.

- 60 Realización 36 El método según la Realización 35, que comprende además:
teniendo dicho portador farmacéutico liposomal una gelatina seleccionada de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.

65

- Realización 37 Método de tratamiento de pacientes que tienen la enfermedad de Parkinson utilizando actualmente en su tratamiento por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, que incluyen la levodopa y la carbodopa, que comprende las siguientes etapas:
- 5 administrar una dosis liposomal oral de glutatión reducido a dicho paciente en la cantidad de 1500 gramos por día para tres dosis espaciadas por lo menos 12-24 horas, y en base a dicha respuesta del paciente a dicha dosis, ajustar dicha dosis hacia arriba o hacia abajo hasta que después de una hora después de dicha dosis, un paciente muestra niveles normales de glutatión, y/o tras determinar un nivel en que dicho paciente tiene una respuesta terapéutica, administrar dicha dosis terapéutica de glutatión reducido en una base crónica.
- 10 y, a continuación, en un método de etapa por etapa, disminuir la dosis de por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que aumentan la dopamina, que incluyen la levodopa y la carbodopa, hasta que los síntomas de la enfermedad de Parkinson parecen reaparecer de manera ligera y, a continuación, incrementar dicha dosis liposomal oral de glutatión reducido a dicho paciente hasta que dichos síntomas desaparecen a efectos de minimizar la necesidad de administración de dicho por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que aumentan la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 15 Realización 38 El método según la Realización 37, que comprende además: teniendo dicha dosis liposomal una gelatina seleccionada de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina.
- 20 Realización 39 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio.
- Realización 40 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 25 Realización 41 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de EDTA.
- 30 Realización 42 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de EDTA y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 35 Realización 43 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio y EDTA.
- Realización 44 El método según la Realización 29-38, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio, EDTA, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 40 Realización 45 Método de fabricación de una preparación oral terapéuticamente eficaz de glutatión reducido, que comprende: encapsular en un portador farmacéutico liposomal una dosis terapéutica de glutatión reducido.
- 45 Realización 46 El método de fabricación según la Realización 45, que comprende además: utilizar un gel seleccionado de la clase de gelatinas comestibles no oxidantes, incluyendo glicerina, para dicha encapsulación de dicha dosis de glutatión reducido.
- 50 Realización 47 El método según la Realización 45-46, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio.
- Realización 48 El método según la Realización 45-46, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 55 Realización 49 El método según la Realización 45-46, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de EDTA.
- 60 Realización 50 El método según la Realización 45-46, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de EDTA y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.
- 65 Realización 51 El método según la Realización 45-46, que comprende además: combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio y EDTA.
- Realización 52 El método según la Realización 45-46, que comprende además:

combinar en dicho portador una dosis terapéutica de selenio, EDTA, y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos que alteran el metabolismo de la dopamina, incluyendo la levodopa y la carbodopa.

5 Realización 53 La utilización de una composición según la Realización 1-28 para la fabricación de un medicamento para fines terapéuticos.

Realización 54 Composición preparada según la Realización 45-52.

REIVINDICACIONES

1. Bebida o pulverizador de glutatión liposomal que consiste en:

- 5 71,9 % p/p de agua desionizada,
15,00 % p/p de glicerina,
2,50 % p/p de polisorbato-20,
1,50 % p/p de lecitina,
0,50 % p/p de extracto de semilla de cítrico,
10 0,10 % p/p de sorbato de potasio, y
8,50 % p/p de glutatión reducido.

2. Bebida o pulverizador de glutatión liposomal según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad terapéutica de levodopa o carbidopa.

- 15 3. Bebida o pulverizador de glutatión liposomal según la reivindicación 1, que comprende además una cantidad terapéutica de levodopa y carbidopa.