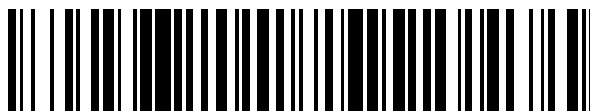


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 050**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2007 E 07810777 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2054047**

54 Título: **Métodos para el tratamiento del trauma acústico agudo**

30 Prioridad:

25.07.2006 US 833114 P

26.07.2006 US 833452 P

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

16.02.2015

73 Titular/es:

**HOUGH EAR INSTITUTE (100.0%)
3400 N.W. 56TH. STREET
OKLAHOMA CITY, OK 73112-4466, US**

72 Inventor/es:

**KOPKE, RICHARD DANA y
FLOYD, ROBERT A.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 529 050 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

Métodos para el tratamiento del trauma acústico agudo

5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/833.114 presentada el 25 de julio de 2006, y sobre la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/833.452 presentada el 26 de julio de 2006.

Antecedentes de la invención

10 Se conoce que el trauma acústico agudo (TAA) causa una pérdida de audición permanente. La pérdida de audición a partir de TAA se ve además incrementada por la exposición simultánea a otras toxinas, tales como a niveles bajos de monóxido de carbono o acrilonitrilo. Recientes estudios indican que procesos de radicales libres están implicados en la pérdida de audición inducida por TAA. En este momento no existe un tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento de TAA u otras causas de pérdida de audición o hipoacusia neurosensorial (HNS). Por tanto, existe la necesidad importante de métodos de tratamiento y compuestos adecuados para tratar a víctimas de eventos de TAA. Adicionalmente, existe la necesidad de un tratamiento para todas las formas de (HNS).

15 En Rao et al, Toxicol. Appl. Pharmacol. (2000), 167, pp 125-131 se describe los efectos protectores de la fenil-N-terc-butil nitrona sobre la potenciación de la pérdida de audición inducida por ruido por el monóxido de carbono.

En Canlon et al, Eur. J. Neuroscience (2003), 17, pp 2035-2041 se describe la habilidad de la N-terc-butil- α -fenil nitrona para reducir las diferencias cocleares fisiológicas y morfológicas observadas después de un trauma acústico entre ratas expuestas pre-natalmente a la dexametasona y aquellas de una muestra de control.

Resumen de la invención

20 En un modo de realización, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar la pérdida de audición neurosensorial. La composición comprende 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona. Opcionalmente, la composición puede además comprender un antioxidante, que se selecciona, de manera opcional, del grupo que consiste en N-acetilcisteína, Acetil-L-Carnitina, monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina, carbamationa y péptidos de Szeto-Schiller. Preferiblemente, la composición para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial comprende 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona, N-acetilcisteína y Acetil-L-Carnitina. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de la pérdida de audición inducida por TAA.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende:

30 (i) un primer componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona,

(ii) un segundo componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es Acetil-L-Carnitina, monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina, carbamationa, un péptido de Szeto-Schiller, y

(iii) un tercer componente que comprende N-acetilcisteína,

35 para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.

En otro modo de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende:

(i) un primer componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona; y

(ii) un segundo componente que comprende N-acetilcisteína,

40 para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.

En un modo de realización alternativo, la presente invención proporciona una composición para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial. Esta composición comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona. La composición incluye al menos un antioxidante tal como N-acetilcisteína, Acetil-L-Carnitina, monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina, carbamationa y péptidos de Szeto-Schiller. Estas sustancias químicas pueden estar compuestas y formuladas de tal manera que en diferentes relaciones fijas

óptimas, estén contenidas dos o más sustancias químicas en una única solución, cápsula, píldora, matriz o partícula a ser ingerida, inyectada o administrada al sujeto de tratamiento en una vez.

Descripción detallada de los modos de realización preferidos de la presente invención

5 Esta revelación proporciona métodos para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial a partir de TAA y probablemente otras causas de sordera relacionadas con el estrés oxidativo, con la muerte celular programada o con procesos inflamatorios. Ejemplos de otras causas de HNS incluyen la pérdida de audición relacionada con la edad o presbiacusia, pérdida de audición inducida por toxinas, pérdida de audición inducida por trauma, infección vírica o bacteriana que conduce a una pérdida de audición, pérdida de audición debido a prematuridad, pérdida de audición debido a isquemia coclear, pérdida de audición congénita, pérdida de audición genética, enfermedad de Meniere, sordera súbita, y pérdida de audición relacionada con trastornos del tiroides o de la diabetes mellitus. La presente invención demuestra la funcionalidad de compuestos que funcionan como trampas de radicales libres, captadores de radicales libres, tales como edavarona, resveratrol, ebseleno y un agente quelante de hierro y compuestos de la familia de compuestos antioxidantes que incluyen N-acetilcisteína (NAC), acetil-L-carnitina (ALCAR), monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina y carbamato, en el tratamiento del TAA.

15 Adicionalmente, los péptidos antioxidantes, que tienen como diana la mitocondria, son de utilidad en la presente invención. Estos compuestos impiden la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) intracelulares, lo que conduce al estrés oxidativo y al daño de la mitocondria. Se sabe que el daño oxidativo de la mitocondria causa apoptosis y necrosis lo que conduce a la muerte celular. Los péptidos antioxidantes preferidos son los péptidos Szeto-Schiller (SS) y sus análogos funcionales. Estos compuestos presentan residuos aromáticos alternos y aminoácidos básicos. En particular, los péptidos que tienen análogos de tirosina (Tyr) o dimetiltirosina (Dmt) pueden captar oxiradicales. Estos compuestos inhiben la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Los péptidos SS incluyen compuestos tales como SS-31 (D-Arg-Dmt-Lys-Phe-NH₂) y SS-02 (Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂). Además de los péptidos SS que contienen Tyr y Dmt, los péptidos SS que contienen triptófano son también útiles en la presente invención. Finalmente, los aminoácidos que se encuentran en los péptidos SS pueden ser L o D, y pueden ser naturales, no naturales y derivados de aminoácidos naturales. En particular, los péptidos SS revelados en la solicitud PCT publicada WO 2005/072295 son adecuados para su uso en la presente invención.

Por tanto, la presente invención proporciona composiciones adecuadas para, y composiciones para su uso en, el tratamiento de las condiciones auditivas a las que se ha hecho referencia. La presente invención utiliza la 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona (4-OHPBN) sola o en combinación con al menos un antioxidante para tratar el TAA. El tratamiento puede ser administrado por vía oral, intravenosa, subcutánea, por inhalación, por vía sublingual, de forma subdérmica o local en el interior del oído, y administrarse como una formulación con nanopartículas o dendrímeros, las nanopartículas pueden ser multifuncionales y estar compuestas de un polímero y de partículas de óxido de hierro paramagnéticas, para permitir la aplicación de fuerzas magnéticas externas para ayudar en la administración del fármaco a la diana deseada, tal como el oído interno. Preferiblemente, las composiciones para el tratamiento de TAA serán administradas por vía oral, tal como por ejemplo a diario. Sin embargo, otros métodos que administran las composiciones para el tratamiento del TAA sistémicamente al cuerpo funcionarían igualmente bien.

Hemos descubierto que una nitrona, la 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona (4-OHPBN), administrada en combinación con el antioxidante N-acetilcisteína (NAC) cuatro horas después de un periodo de seis horas de exposición a ruido (evento de TAA), que habría causado una pérdida de audición permanente, evitó completamente cualquier tipo de pérdida de audición. Además, tal como se demuestra por las Figuras anexas, la administración de 4-OHPBN cuatro horas después del TAA evitó la pérdida de audición permanente habitualmente esperada. Sin la intención de estar limitados por la teoría, creemos que al menos parte de la funcionalidad de la 4-OHPBN es el resultado de su habilidad para inhibir la actividad o regulación por incremento de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). La iNOS es responsable de la activación de la inflamación neuronal que puede aumentar el efecto del estrés oxidativo u otras lesiones a los tejidos del oído interno.

Las tablas 1-A, 1-B, 1-C, 2 y 3 ilustran los resultados obtenidos utilizando las composiciones de la presente invención. La Tabla 1-A demuestra que el uso de 4-OHPBN de forma dosis-respuesta evita la pérdida de audición en chinchillas, cuando se administra como una inyección intraperitoneal (Ip.) cuatro horas después de una exposición a ruido suficiente para constituir un TAA. La Tabla 1-B y 1-C demuestra los efectos logrados por los antioxidantes ALCAR y NAC para su comparación con los tratamientos con 4-OHPBN. La Tabla 3 demuestra los resultados al utilizar la combinación de NAC (100 mg/kg) y 4-OHPBN (50 mg/kg) administrada cuatro horas tras un evento de TAA. Tal como se representa, el tratamiento evitó completamente la pérdida de audición en el ensayo con animales. En cada ejemplo, las cantidades de dosificación se dan en mg por kg del sujeto de ensayo. Además, los siguientes resultados de ensayo demuestran las mejoras proporcionadas por la 4-OHPBN, sola y en combinación con otros compuestos, sobre la combinación de NAC más ALCAR.

Los siguientes datos experimentales demuestran los beneficios de la presente invención. En referencia primero a las Tablas 1-A, 1-B y 1-C, se realizaron ensayos utilizando seis chinchillas para cada grupo experimental y el grupo de control. En estos ensayos, los animales fueron expuestos a un TAA generado por seis horas de exposición a ruido, a

5

un ruido con una banda de octava en 4 kHz a 105 dB SPL. Los tratamientos que utilizan 4-OHPBN (dosis de 10, 20, 50, y 75 mg/kg), ALCAR (dosis de 0, 20, 30, y 50 mg/kg), y NAC (50, 100, y 200 mg/kg) se proporcionaron cuatro horas después del TAA mediante inyección intraperitoneal. Los niveles de audición fueron determinados mediante respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR, por sus siglas en inglés), previamente al evento de TAA (línea de referencia), y a los 21 días después de la inyección.

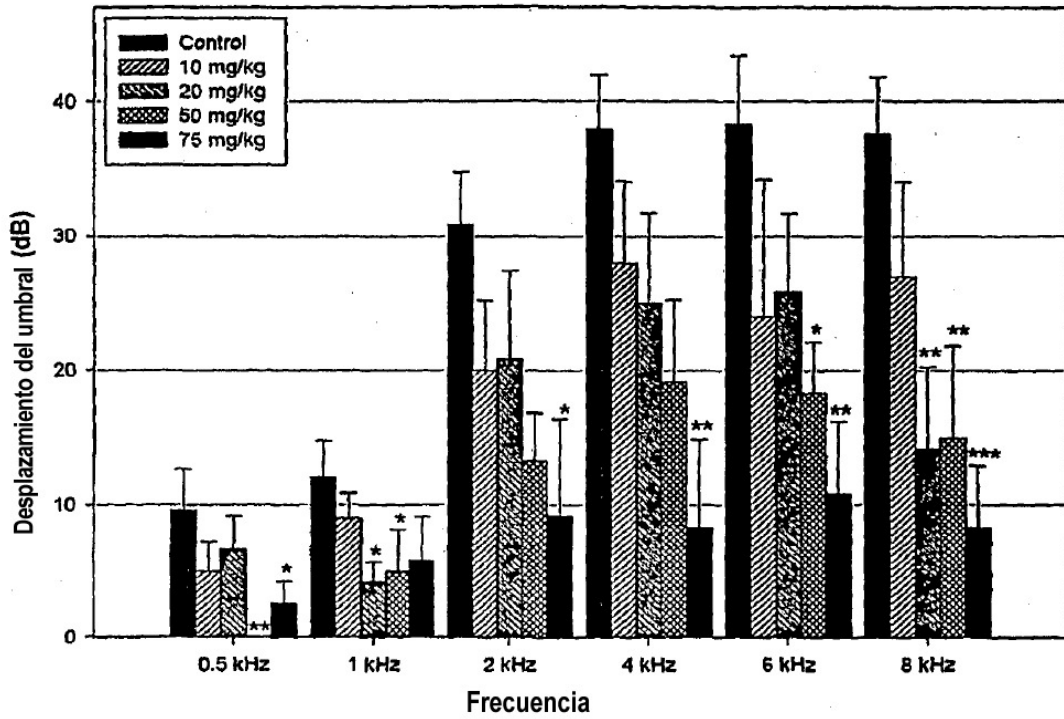


Tabla 1-A

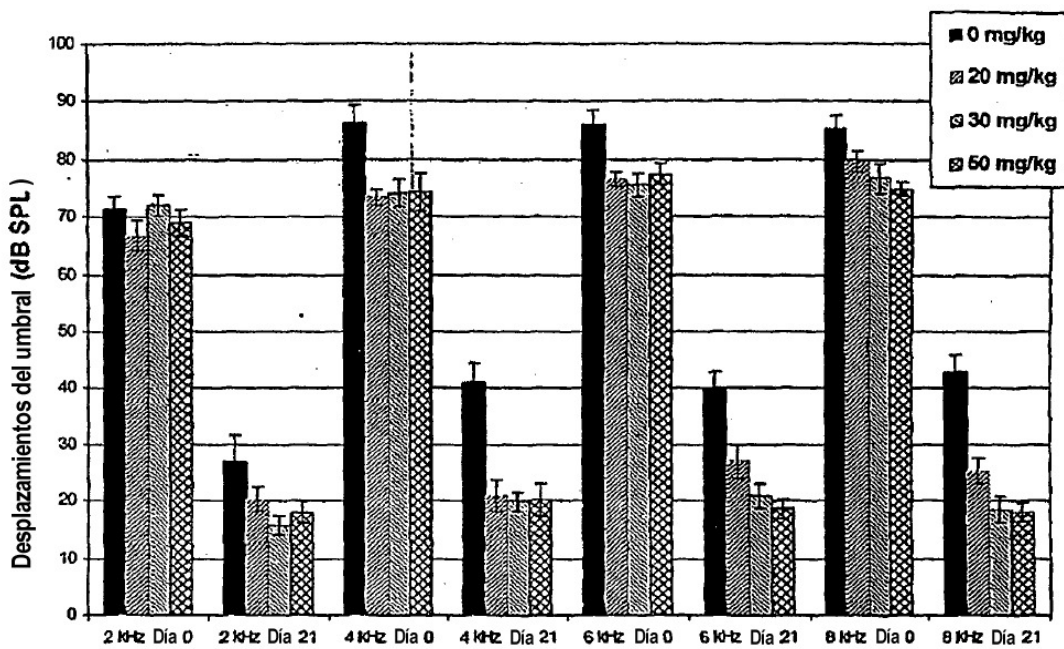


Tabla 1-B

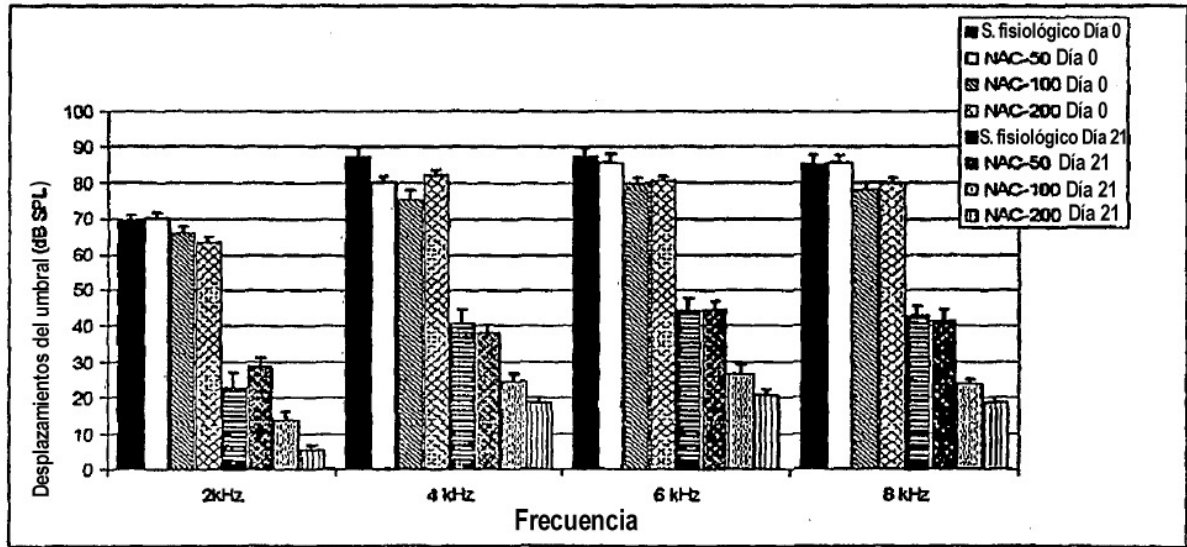


Tabla 1-C

Ha de señalarse que en la Tabla 1-A, el gráfico de barras representa las siguientes dosis, en orden, para cada frecuencia indicada: control 0,0 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg y 75 mg/kg. En la Tabla 1-B el gráfico de barras representa las siguientes dosis en orden para cada frecuencia y día indicado: 0 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg y 50 mg/kg. Finalmente, en la Tabla 1-C, el gráfico de barras representa las siguientes dosis en orden para cada frecuencia indicada: control (suero fisiológico), 50 mg/kg en el día 0, 10 mg/kg en el día 0, 200 mg/kg en el día 0, control (suero fisiológico) en el día 21, 50 mg/kg en el día 21, 10 mg/kg en el día 21, 200 mg/kg en el día 21.

Ejemplo 1

La tabla 1-A demuestra la efectividad de la 4-OHPBN en cada nivel de dosificación en comparación con el control. En particular, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en las dosis de 50 mg/kg y 75 mg/kg. Tal como se representa por el * en la Tabla 1-A, el análisis estadístico utilizando ANOVA de dos factores y un análisis Post hoc indicó un $p < 0,05$ para dosis de 75 mg/kg en cada frecuencia sometida a ensayo excepto 0,5 kHz. Ya que un valor de p de menos de 0,05 representa estadísticamente un efecto real y no un resultado aleatorio, las mejoras reflejadas en la Tabla 1-A son claramente el resultado de la administración de la 4-OHPBN. Los resultados efectivos se producirían en dosis de entre 1 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg para 4-OHPBN.

Ejemplo de referencia 1

La Tabla 1-B demuestra la efectividad de ALCAR en cada nivel de dosificación en comparación con el control, obteniéndose unos beneficios significativos en dosis de 30 mg/kg y 50 mg/kg. Según se representa por el * en la Tabla 1-B, el análisis estadístico utilizando un ANOVA de dos factores y un análisis Post hoc indicó un $p < 0,05$ para dosis de 30 mg/kg y 50 mg/kg en cada frecuencia analizada. Por tanto, las mejoras reflejadas en la Tabla 1-B son claramente el resultado de la administración de ALCAR.

Ejemplo de referencia 2

La Tabla 1-C demuestra la efectividad de NAC en comparación con el control, obteniéndose unos beneficios significativos en dosis de 100 mg/kg y de 200 mg/kg. Según se representa por el * en la Tabla 1-C, el análisis estadístico utilizando un ANOVA de dos factores y un análisis Post hoc indicó un $p < 0,05$ para dosis de 100 mg/kg y 200 mg/kg en cada frecuencia analizada. Por tanto, las mejoras reflejadas en la Tabla 1-C son claramente el resultado de la administración de NAC.

Ejemplo de referencia 3

La Tabla 2a demuestra los efectos de ALCAR y /o NAC sobre un desplazamiento del umbral inducido por ruido. Los valores son la media de \pm SE dB SPL del desplazamiento del umbral a partir de los valores de línea de referencia a los de 3 semanas después de la exposición al ruido. El * representa una diferencia significativa en $p < 0,05$ (tratado versus control). Los ** representan una diferencia significativa en $p < 0,01$ (tratado versus control). El símbolo *** representa una diferencia significativa en $p < 0,01$ (tratado versus control).

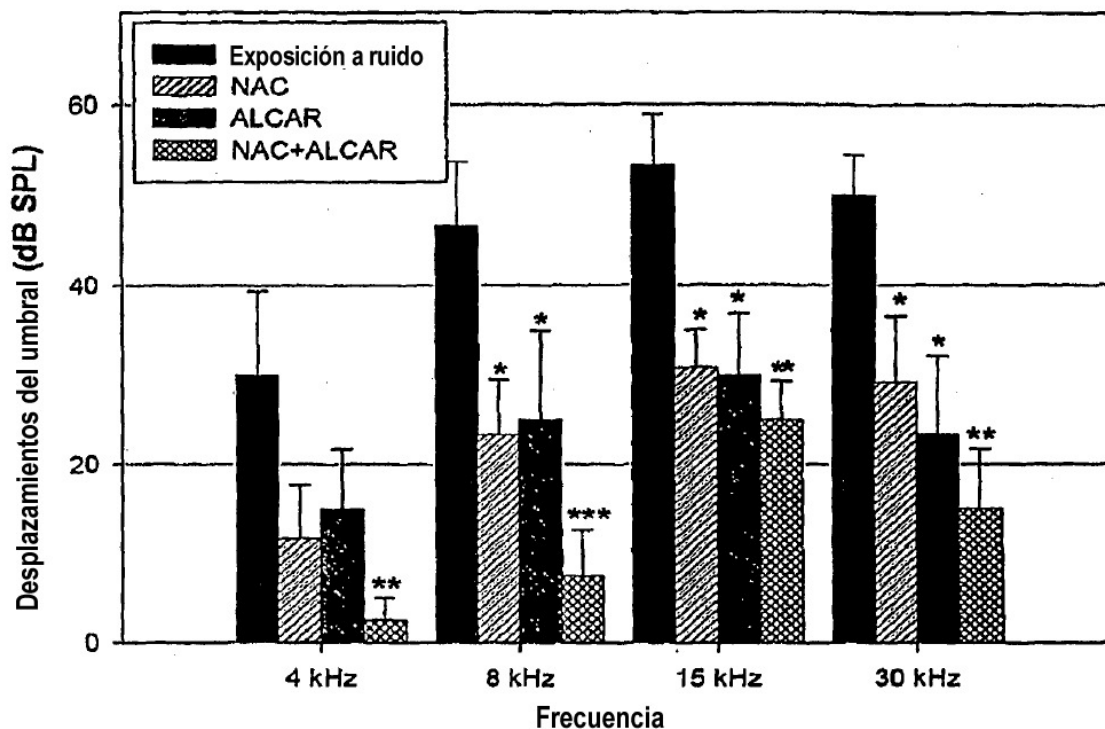


Tabla 2-a

Los resultados del ensayo representados en las Tablas 2a y 2b se generaron utilizando ratas macho Sprague-Dawley, aleatorizadas en 5 grupos, con 6 en cada grupo excepto en el de control sin ruido (n=2). Estos grupos se clasificaron tal como sigue a continuación: 1) control sin ruido (datos no mostrados), 2) exposición a ruido con inyección de suero fisiológico, 3) exposición a ruido con inyección de NAC (200 mg/kg), 4) exposición a ruido con inyección de ALCAR (100 mg/kg), y 5) exposición a ruido con inyección de NAC (200 mg/kg) + ALCAR (100 mg/kg).

Los animales de ensayo se prepararon para los análisis utilizando anestesia con ketamina (100 mg/kg) y xilazina. Los animales se sometieron a análisis por ABR para la audición de línea de referencia, inmediatamente después de la exposición al ruido, 1, 2, y 3 semanas después de la exposición a ruido con un sistema de ABR de Intelligent Hearing Systems. Los umbrales de ABR se obtuvieron a partir de electrodos de aguja colocados bajo la piel de la cabeza. El electrodo de grabación se colocó proximal a los oídos derechos, el electrodo indiferente se colocó proximal al oído izquierdo, y el electrodo de tierra se colocó en el vértice. Se presentaron tonos puros de 4, 8, 15, y 30 kHz como estímulos a través de un transductor de alta frecuencia (en un rango de 2-32 kHz). Las respuestas evocadas grabadas fueron una media de 1024 barridos para cada nivel analizado. Los umbrales de audición se probaron a etapas de descenso de 10 dB hasta cerca del umbral, a continuación, se tomaron etapas de 5 dB para determinar los umbrales. El umbral fue definido como el punto medio entre el nivel inferior de una respuesta clara y el siguiente nivel en el que no se observó respuesta alguna.

La exposición a ruido se realizó en una cabina de aislamiento acústico de la compañía Industrial Acoustics. El ruido de banda estrecha fue generado mediante un procesador en tiempo real de Tucker-Davis Technologies (RP2) filtrado y atenuado mediante un sistema acústico de Tucker Davis Technology, a continuación se amplificó mediante un amplificador de vataje alto de Parasound, que acciona dos altavoces Vifa de 8 Ω. Se colocaron ratas despiertas en jaulas de tela metálica situadas 5 pulgadas por debajo de los altavoces, y fueron expuestas a un ruido de banda estrecha centrado en 13,6 kHz, 105 dB SPL durante 80 minutos. El nivel de ruido fue calibrado con un sonómetro B&K 2209 antes de cada exposición al ruido.

Los animales de ensayo recibieron una inyección intraperitoneal 48 horas antes, 1 hora después de la exposición al ruido, y dos veces al día durante 2 días adicionales. Para el NAC, se utilizó Mucomyst de Bristol-Myers Squibb, una solución comercialmente disponible, para la inyección. La ALCAR se preparaba (disuelta en suero fisiológico estéril) antes de cada inyección.

Los resultados indicados en los gráficos fueron obtenidos utilizando un análisis estadístico ANOVA de dos factores. El análisis LSD post-hoc fue utilizado para determinar diferencias significativas entre los grupos de control y experimentales.

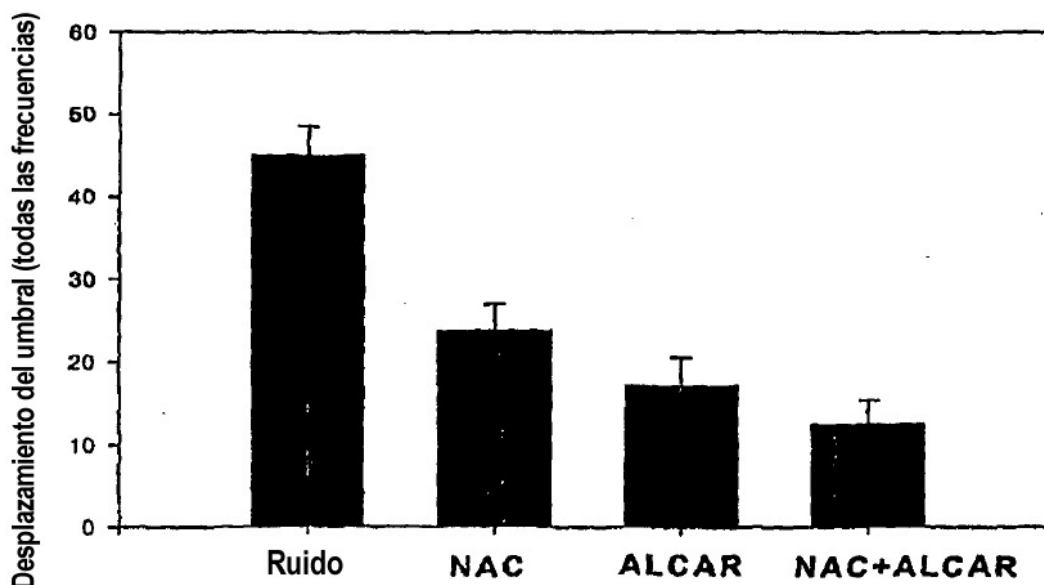


Tabla 2-b

La Tabla 2b demuestra los efectos de ALCAR y/o NAC sobre el desplazamiento del umbral inducido por ruido, representado con datos de desplazamiento del umbral de media de todas las frecuencias. Los valores son la media de \pm SE dB SPL del desplazamiento del umbral a partir de los valores de línea de referencia a los de tres semanas después de la exposición al ruido. Las diferencias entre cada tratamiento en comparación con el control con únicamente ruido, fueron significativas en $p < 0,001$ (con prueba T). La diferencia entre NAC y NAC+ALCAR fue significativa en $p < 0,01$ (con prueba T). Mientras que los análisis anteriores se llevaron a cabo a las dosis especificadas, los resultados efectivos se producirían a dosis entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg para NAC cuando se utiliza en solitario, y entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg para ALCAR cuando se utiliza en solitario, y entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg para NAC, y entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg para ALCAR cuando NAC y ALCAR se utilizan en combinación.

Ejemplo 2

La Tabla 3 representa los resultados proporcionados por el tratamiento con un modo de realización preferido de la presente invención. En este modo de realización, la terapia de tratamiento de TAA utilizó una combinación de 4-OHPBN (50 mg/kg) con NAC (100 mg/kg). El tratamiento consistió en una inyección intraperitoneal de 4-OHPBN y NAC en combinación, cuatro horas después del evento de TAA. En este ejemplo, se utilizaron seis chinchillas para cada grupo de ensayo. Los animales fueron expuestos a un evento de TAA producido por seis horas de exposición a ruido, a un ruido con una banda de octava de 4 kHz a 105 dB SPL. Los niveles de audición registrados en la Tabla 3 fueron determinados utilizando el método de ABR previamente al evento de TAA y 21 días después del TAA. Tal como se muestra en la Tabla 3, veinte un días después del TAA los animales del ensayo experimentaron muy poca, o ninguna, pérdida de audición. Según se indica por el * se determinó que cada resultado era estadísticamente significativo y el resultado del tratamiento con la combinación de 4-OHPBN y NAC. El análisis estadístico se realizó utilizando un procedimiento ANOVA de un factor y un análisis Post hoc. Si bien los análisis anteriores se realizaron a las dosis especificadas, resultados efectivos se producirían a dosis entre 5 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg para NAC, y aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 150 mg/kg para 4-OHPBN cuando NAC y 4-OHPBN se utilizan en combinación.

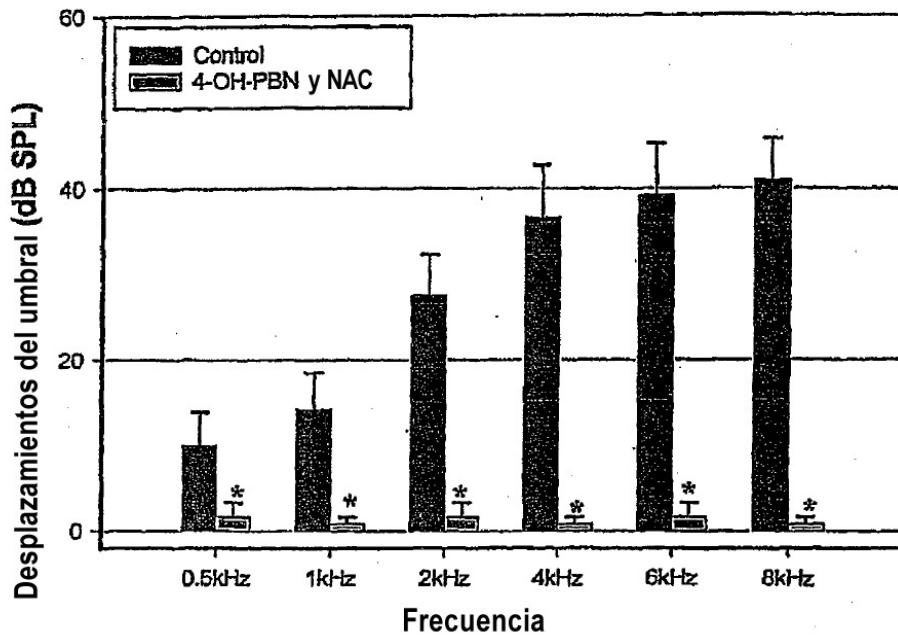


Tabla 3

Ejemplo 3

La Tabla 4 representa los resultados proporcionados mediante el tratamiento con otro modo de realización preferido de la presente invención. El ensayo para este modo de realización utilizó tres grupos de ensayo que constaban de seis chinchillas cada uno. Las chinchillas fueron expuestas a un evento de TAA generado por un ruido de banda estrecha de 105 dB centrado a 4 kHz durante 6 horas. En este modo de realización, la terapia del tratamiento de TAA utilizó una combinación de 4-OHPBN (20 mg/kg) con NAC (50 mg/kg) y ALCAR (20 mg/kg). El tratamiento consistió en una inyección intraperitoneal de la combinación de 4-OHPBN, NAC y ALCAR comenzando cuatro horas después de la exposición a ruido con inyecciones repetidas dos veces al día durante los siguientes dos días. Se inyectó al grupo de control una solución portadora. Los niveles de audición registrados en la Tabla 4 fueron determinados utilizando el método de ABR previamente al evento de TAA, inmediatamente después del evento de TAA y 21 días después del evento de TAA.

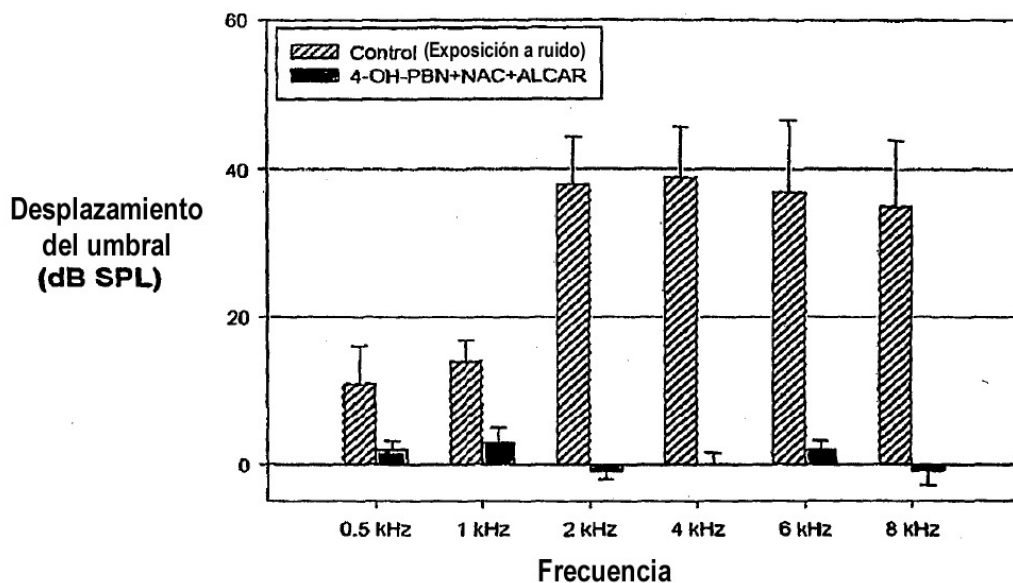


Tabla 4

5 Tal como se muestra en la tabla 4, veintiún días después del TAA los animales de ensayo no experimentaron ninguna pérdida de audición. Los desplazamientos del umbral de ABR de media fueron obtenidos y analizados estadísticamente utilizando un procedimiento ANOVA de dos factores. Por tanto, la combinación de fármacos de este modo de realización eliminó completamente los desplazamientos del umbral permanentes, evitando por lo tanto la pérdida de audición.

10 La dosis efectiva de cada agente en la combinación de tres fármacos fue de aproximadamente la mitad que la de la combinación de dos fármacos 4-OHPBN/NAC. Además, la concentración de los fármacos individuales en la combinación de tres fármacos fue significativamente inferior que la concentración necesaria cuando cada compuesto se utiliza individualmente. Por tanto, estos resultados demuestran que las combinaciones de antioxidantes pueden tratar de manera efectiva el trauma acústico agudo. Además, los resultados del ensayo indican un efecto sinérgico que es el resultado de la combinación de los compuestos indicados. Por tanto, la terapia de combinación aumentará probablemente la efectividad del tratamiento y disminuirá la dosis de medicación requerida.

15 Si bien los ensayos anteriores se realizaron en las dosis especificadas, se producirían resultados efectivos a dosis entre 5 mg/kg y 300 mg/kg para NAC, entre 5 mg/kg y 150 mg/kg para 4-OHPBN y entre 5 mg/kg y 500 mg/kg para ALCAR cuando ALCAR, NAC y 4-OHPBN se utilizan en combinación.

20 En general se espera que el tratamiento de la pérdida de audición por TAA empiece tan pronto como sea posible. Para el tratamiento de otros tipos de pérdida de audición neurosensorial, el tratamiento utilizando los métodos y composiciones descritas en la presente patente variarán dependiendo de la causa de la pérdida de audición. Por ejemplo, la pérdida de audición debido a la edad puede requerir la administración de una de las composiciones descritas anteriormente en base a una pauta posológica regular tal como a diario, en días alternos o semanalmente, dependiendo de la naturaleza de la pérdida de audición. En casos relacionados con pérdida de audición como resultado de toxinas o radiación, el tratamiento debería comenzar tan pronto como sea posible y concluiría probablemente al restaurarse la audición.

25 La presente revelación demuestra la efectividad de la 4-OHPBN en solitario y en combinación con NAC en la prevención de la pérdida de audición como resultado de un TAA. Adicionalmente, se ha demostrado la efectividad de NAC y ALCAR solas o en combinación la una con la otra. Además, esta revelación demuestra la efectividad de la combinación de ALCAR, 4-OHPBN y NAC. Un experto en el arte reconocerá probablemente, a partir de la lectura de la presente revelación, compuestos relacionados que también proporcionarán resultados satisfactorios. Además, aunque en los ejemplos anteriores se trató a los sujetos de ensayo cuatro horas después del TAA, los tratamientos administrados dentro de periodos de tiempo más cortos serían igual de efectivos y preferidos. Además, los tratamientos administrados más de 24 horas después del TAA, estrés o lesión pueden también ser efectivos. Como tal, la anterior revelación se considera simplemente como un ejemplo de la presente invención, siendo el alcance real de la presente invención definido por las reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un compuesto que es 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.
- 5 2. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 1, que se administra por vía oral, intravenosa, subcutánea, por inhalación, por vía sublingual, subdérmica o por inyección localmente en el interior del oído.
- 10 3. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 1, donde dicha composición además comprende un antioxidante; y en donde dicho antioxidante es opcionalmente N-acetilcisteína, Acetil-L-Carnitina, monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina, carbamtiona o un péptido de Szeto-Schiller.
- 15 4. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 1, donde dicha composición comprende 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona, tal como desde 1 mg/kg hasta 150 mg/kg de 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona, y N-acetilcisteína, tal como desde 5 mg/kg hasta 300 mg/kg de N-acetilcisteína; y opcionalmente en donde dicha composición además comprende Acetil-L-carnitina, tal como desde 5 mg/kg hasta 500 mg/kg de Acetil-L-carnitina.
5. Composición que comprende:
- (i) un primer componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona,
 - 20 (ii) un segundo componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es Acetil-L-Carnitina, monoetiléster de glutatión, ebseleno, D-metionina, carbamtiona o un péptido de Szeto-Schiller, y
 - (iii) un tercer componente que comprende N-acetilcisteína,
- para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.
- 25 6. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 5, en donde dicha composición comprende de 5 mg/kg a 150 mg/kg de 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona, de 5 mg/kg a 300 mg/kg de N-acetilcisteína y de 5 mg/kg a 500 mg/kg de Acetil-L-carnitina.
7. Composición que comprende:
- (i) un primer componente que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto que es 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona; y
 - 30 (ii) un segundo componente que comprende N-acetilcisteína,
- para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.
8. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 7, donde dicha composición comprende de 5 mg/kg a 150 mg/kg de 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona y de 5 mg/kg a 300 mg/kg de N-acetilcisteína.
- 35 9. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 7, donde dicho método es el tratamiento del trauma acústico agudo; y opcionalmente donde dicha composición se administra inicialmente dentro de un periodo de cuatro horas de un evento de trauma acústico agudo.
- 40 10. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 9, donde dicho método además comprende administrar dicha composición dos veces en un periodo de veinticuatro horas.
11. Composición para su uso en un método para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial según la reivindicación 5 o 7, donde dicha composición se administra por vía oral a diario.

12. Uso de una composición que comprende 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la pérdida de audición neurosensorial.