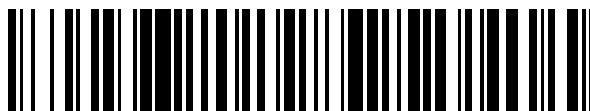


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 094**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2002** **E 02725376 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 1379232**

54 Título: **Composiciones de N-acetilcisteína y métodos de tratamiento y de prevención de la toxicidad de los medicamentos**

30 Prioridad:

30.03.2001 US 280600 P

11.04.2001 US 833228

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

04.11.2015

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND
STANFORD JUNIOR UNIVERSITY (100.0%)
1705 El Camino Real
Palo Alto, CA 94306-1106, US**

72 Inventor/es:

**HERZENBERG, LEONARD, A.;
DE ROSA, STEPHEN, C.;
ANDRUS, JAMES y
HERZENBERG, LÉONORE A.**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 550 094 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

Composiciones de N-Acetilcisteína y métodos de tratamiento y de prevención de la toxicidad de los medicamentos.

5 **Ámbito de la Invención**

La presente invención se refiere a las composiciones para el tratamiento o la prevención de la toxicidad de los medicamentos en los mamíferos incluyendo los seres humanos que pueden resultar de la administración de los agentes terapéuticos y a los métodos de tratamiento o de prevención de tal toxicidad. Las composiciones de esta invención comprenden una cantidad de N-acetilcisteína (NAC) para la reducción de la toxicidad en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva o, con el fin de lograr sus ventajas terapéuticas, una cantidad más grande que lo que habitualmente es considerado como una cantidad terapéuticamente eficaz, de un agente terapéutico, preferiblemente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. El método de tratamiento o de prevención de la toxicidad de medicamentos en los seres humanos comprende la administración de una cantidad de NAC que reduce la toxicidad, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva o, con la finalidad de lograr sus ventajas terapéuticas, una cantidad más grande de lo que es habitualmente considerado como una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico, preferiblemente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 **APOYO DEL GOBIERNO**

Este trabajo está, por lo menos en parte, apoyado mediante las subvenciones del N.I.H. CA42509-14 (Institutos Nacionales de la Salud de los EEUU). El gobierno puede tener ciertos derechos en esta invención.

25 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El glutatión (GSH), un tripéptido que es normalmente encontrado en todas las células animales y la mayoría de las células de las plantas y de las bacterias en unas concentraciones relativamente altas (1-10 milimolar), ayuda a proteger las células contra el daño oxidativo que podría de otra manera ser causado por los radicales libres y intermedios oxidativos reactivos (ROIs) producidos durante el metabolismo de la célula o como los resultados de, por ejemplo, la sobredosis de los medicamentos. El glutatión es en sí mismo el gran carroñero de los intermedios oxidativos reactivos presentes en todas las formas eucariotas de vida y es generalmente necesario para proteger las células contra el daño por los oxidantes. El glutatión reduce (y de este modo elimina la toxicidad) los oxidantes intracelulares y es consumido por esta reacción. El glutatión es oxidado al dímero ligado disulfuro (GSSG), que es activamente bombeado fuera de las células y se convierte en no disponible ampliamente para reconversión a glutatión reducido. De esta manera, a menos que el glutatión sea re sintetizado a través de otras vías, la utilización de este compuesto está asociada con una reducción en la cantidad de glutatión disponible. Los efectos antioxidantes del glutatión son también mediatizados menos directamente por el papel de este compuesto en el mantenimiento de otros antioxidantes en forma reducida. De esta manera, los compuestos farmacéuticos que reponen o elevan el trabajo de los niveles de glutatión, por lo menos en parte, a través de la mejora de los mecanismos de defensa utilizados aparentemente con el fin de proteger normalmente el tejido de los daños mediados por la ROI.

El agotamiento de glutatión ha estado implicado en la patología de un número de enfermedades incluyendo la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En la infección por VIH, el agotamiento de cisteína/glutatión es conocido por el deterioro de la función de las células T y está asociado con la supervivencia deteriorada de sujetos con menos de 200 células T CD4 por μ l de sangre.

La toxicidad de los medicamentos es un problema muy extendido. El agotamiento de Cisteína/glutatión y el estrés oxidativo (véase el documento de patente U.S. Patent No. 4.757.063) intensifica los efectos de la toxicidad de los medicamentos y han sido implicados en el mecanismo de las reacciones de toxicidad de los medicamentos.

Por ejemplo, el acetaminofén es conocido por actuar con el fin de agotar cisteína/glutatión y causar una variedad de síntomas de toxicidad de los medicamentos. El acetaminofén, también conocido como paracetamol y el N-acetil-p-aminofenol, es uno de los analgésicos y antipiréticos agentes farmacéuticos más ampliamente utilizados en el mundo. Está contenido en más de 100 productos y se encuentra comúnmente en los Estados Unidos como tabletas de liberación inmediata y como preparados de liberación prolongada. Son frecuentes varios masticables para niños, suspensiones y formulaciones de elixires que contienen acetaminofén. El acetaminofén también es encontrado como componente de medicamentos combinados, tales como el propoxifeno/acetaminofén y oxicodona acetaminofén.

El acetaminofén sigue siendo la sustancia más comúnmente encontrada en las ingestiones tóxicas. En muchos casos, las sobredosis de acetaminofén no son intencionadas y no son diagnosticadas hasta después de que haya ocurrido un daño sustancial. La administración repetida de dosis de tamaño aceptable de acetaminofén puede producir síntomas de toxicidad. De acuerdo con lo explicado por Donovan (1999) Academic Emergency Med. 6: 1079-1082, los métodos para detectar los niveles de la sangre después de la ingestión de acetaminofén sufren de valores predictivos pobres. Incluso en el simple caso de una sola ingestión aguda, los pacientes sin factores de riesgo discernible de lesión hepática y con niveles sanguíneos bajos de acetaminofén aún desarrollan toxicidad e

incluso la muerte.

Muchas compañías envasan el acetaminofén bajo nombres comerciales diferentes, lo cual da como resultado la sobredosis inadvertida por los pacientes menos sofisticados y sus padres que no leen la información en el envase. Además, los remedios fríos y otras preparaciones sin receta a menudo contienen acetaminofén, que está incluido en una lista entre una serie de nombres de medicamentos genéricos los cuales son difíciles de leer para los pacientes y los padres. Por lo tanto, los pacientes son a menudo desconocedores de la cantidad de acetaminofén que han recibido. Los niños son especialmente vulnerables a la exposición accidental debido a su tamaño más pequeño, a la presencia de acetaminofén en varios remedios sin receta de venta libre y a la renuencia para administrar aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) para la fiebre en los niños debido al riesgo de Síndrome de Reye y a la lesión tubular renal. Ha sido demostrado claramente el valor antipirético del acetaminofén y por lo tanto, el acetaminofén es ampliamente utilizado en los hospitales para este propósito. Sin embargo, el acetaminofén puede no ser el agente antipirético que debería elegirse bajo las circunstancias donde la función renal o hepática está en peligro de ser comprometida.

Está bien establecido que las sobredosis grandes de acetaminofén causan hepatotoxicidad y, en algunos casos, nefrotoxicidad, en los seres humanos y en los animales de experimentación. La sobredosis aguda de acetaminofén da como resultado en la necrosis hepática potencialmente fatal dosis dependiente, así como (en casos raros) la necrosis tubular renal y la hipoglucemia. El acetaminofén es rápidamente absorbido desde el estómago y el intestino delgado y es metabolizado normalmente mediante la conjugación en el hígado a los agentes no tóxicos, los cuales son entonces eliminados en la orina. En las sobredosis agudas o cuando se superan las dosis máximas diarias durante un período prolongado, las vías normales del metabolismo devienen saturadas.

El exceso de acetaminofén es metabolizado en el hígado a través de la oxidasa de función mixta sistema P450 a un tóxico, N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI). La NAPQI tiene una vida media muy corta y es rápidamente conjugada con glutatión, un donante de sulfhidrilo y eliminado del sistema. Bajo las condiciones de excesiva formación de NAPQI o de reducida almacenamiento de glutatión, la NAPQI es libre para enlazar a proteínas vitales y la bicapa lipídica de los hepatocitos. Esto da como resultado en la muerte hepatocelular y la consiguiente necrosis centro lobular de hígado. Los estudios inmuno histo químicos han sugerido que la proteína de NAPQI aduce aparece incluso a dosis de acetaminofén sub hepato tóxicas y antes del agotamiento del glutatión hepático total que puede estar relacionado con casos raros de hipersensibilidad. Adicionalmente, la disminución de cisteína/glutatión intracelular puede contribuir a la muerte celular vía los mecanismos que no impliquen la NAPQI.

El costo directo de la sobredosis de acetaminofén ha sido estimado que puede ser anualmente de 87 millones de los dólares US. Han sido desarrollados y probados protocolos efectivos con el fin de estratificar el riesgo y tratar a los pacientes que lo presentan pronto después de una sola dosis grande de acetaminofén. Sin embargo, muchos pacientes presentan después de un retraso de tiempo suficiente para metabolizar todo el acetaminofén, después de dos o más ingestiones a lo largo de varias horas o tras varios días de automedicación excesiva. En estas circunstancias es difícil para el clínico estimar el riesgo de resultado adverso antes de que ocurra lesión hepática o renal. Véase, por ejemplo, Bond and Hite (1999) Acad. Emerg. Med. 6: 1115-1120; y Donovan (1999) Acad. Emerg. Med. 6: 1079-1082. Sin embargo, el tratamiento temprano de la sobredosis de acetaminofén es considerado crucial y es esencial una terapia vigorosa de apoyo cuando la intoxicación es grave.

La utilización de antibióticos a largo plazo a menudo produce reacciones de toxicidad a los medicamentos. Las reacciones de toxicidad para un antibiótico dado son una función de su mecanismo de acción y el/los camino(s) por los cuales es metabólicamente degradado.

Los científicos han buscado durante largo tiempo, tratando de identificar los agentes que fueran eficaces de manera general en la lucha contra la reacciones de toxicidad de los medicamentos. Los agentes protectores para las sobredosis de los medicamentos han sido estudiados de manera extensiva. Un método conocido de tratamiento para la sobredosis de acetaminofén es la administración de los compuestos sulfhídricos. La L-metionina, L-cisteína y tanto el L-enantiómero purificado o el racemato mezcla de N-acetilcisteína son conocidos porque tienen una acción protectora en los animales. Ha sido divulgado que la metionina y otro compuesto sulfhídrico, la cisteamina, proporcionan algo de protección. También ha sido mostrado que la cimetidina, el dimetil sulfóxido, y el etanol que inhiben la bioactivación del acetaminofén. Ha sido mostrado que la N-acetilcisteína es eficaz en los seres humanos cuando es administrada por vía oral. La administración temprana de compuestos que suministran grupos sulfhídrico (de 0 a 10 horas después de la ingestión de acetaminofén) puede prevenir o minimizar el daño hepático y renal en los casos de sobredosis de acetaminofén. La NAC es utilizada ahora por muchos médicos para el tratamiento de fallo hepático de cualquier etiología ya sea conocido o desconocido y es el antídoto aceptado para el envenenamiento por ciclofosfamida. La NAC también se usa para prevenir la toxicidad debida al material de contraste de la terapia radiación en pacientes que están siguiendo este tipo de tratamiento. Los mecanismos a través de los cuales la NAC previene o revierte la toxicidad se ha pensado que involucran principalmente la reposición del glutatión. Sin embargo, no están excluidos los mecanismos a través de los cuales la NAC trabaja directamente a través de la propia molécula de cisteína.

El documento de patente IT 1 248 995 divulga una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo

una sal de hierro y un compuesto orgánico que contiene un grupo SH seleccionado de N-acetilcisteína, glutatión reducido, tiopronina (N-2-mercaptopropionil) glicina, sulfato de 2-mercaptoetanol ó 2-mercaptoetanil sulfato.

El documento de patente U.S. 5.474.757 se refiere a un método de prevenir la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén utilizando dialil sulfuro y dialil sulfona.

La mejora de las formulaciones y de los métodos con el fin de prevenir las reacciones de toxicidad durante la terapia de largo plazo son de interés especial debido a la pérdida considerable de vidas atribuible a ello y al coste del tratamiento de tal tipo de reacciones. La presente invención soluciona este problema.

RESUMEN DE LA INVENCION

Las composiciones farmacéuticas son siempre proporcionadas para la administración conjunta de la NAC con cualquier agente terapéutico que produce estrés oxidativo con el fin disminuir la toxicidad del medicamento, incluyendo aquellos medicamentos cuyos efectos secundarios se muestran peores por la disminución en el sujeto de los niveles de cisteína/glutatión intracelular o el aumento del estrés oxidativo o cuyos efectos secundarios son de otra manera relevados mediante la administración de la NAC. La administración conjunta de la NAC hace a un agente terapéutico más seguro a dosis terapéuticas normales reconocidas y permite el aumento de las dosis de ese agente terapéutico para ser administradas por sus propósitos benéficos sin efectos tóxicos secundarios.

De acuerdo con la invención se proporciona aquí una composición para el tratamiento o la prevención de los efectos tóxicos de acetaminofén en mamíferos tal y como se define en la reivindicación 1. Las realizaciones preferentes están definidas en las reivindicaciones dependientes.

Las composiciones combinadas proporcionan la protección contra las reacciones tóxicas de los medicamentos, particularmente donde la sobredosis pueda ser inadvertida o no diagnosticable o incluso ser terapéuticamente deseable si los efectos tóxicos secundarios pudieran ser eliminados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención que está descrita en este documento es proporcionada para la administración conjunta de cualquier agente terapéutico con la NAC con el fin de aliviar los efectos tóxicos de dicho tipo de terapia en los mamíferos que pueden ser debidos a estrés oxidativo o a las disminuciones relacionadas con el tratamiento en los niveles de cisteína/glutatión o son de otra manera relevados por la administración de la NAC.

Las composiciones farmacéuticas que se han descrito más arriba proporcionan la composición farmacéutica en forma oral, parenteral o de supositorio para su administración oral, parenteral o rectal. Es preferible que la NAC esté sustancialmente libre de sulfonas u otros productos químicos que interfieran en el metabolismo del medicamento administrado en forma conjunta, p. ej., acetaminofén, en su forma bioactiva. También es preferible que la NAC esté sustancialmente libre de su forma oxidizada, la di-n-acetilcisteína. Es preferible que el agente terapéutico, administrado conjuntamente, esté en cualquier forma en la cual esté disponible típicamente y la composición debe ser preparada en una manera tal que prevenga sustancialmente la oxidación de la NAC durante su preparación o almacenamiento.

En un aspecto de la invención, la formulación combinada es administrada a individuos que tienen una susceptibilidad aumentada para la toxicidad del acetaminofén. Con respecto a la toxicidad del acetaminofén en adultos, la hepatotoxicidad puede ocurrir después de la ingestión de una dosis única de más de alrededor de 7,5 a 10 g de acetaminofén. Sin embargo, los alcohólicos y los individuos que toman isoniazida tienen niveles elevados de P-450 2E1 y pueden tener una mayor susceptibilidad para la toxicidad con el acetaminofén. El riesgo de hepatotoxicidad con una única o una serie de dosis de acetaminofén puede ser también aumentado en pacientes hospitalizados que toman regularmente otros agentes inductores de enzimas hepáticas, especialmente barbitúricos u otros anticonvulsivos. Adicionalmente, los individuos que toman clases de antibióticos que reducen el GSH, tales como las sulfas, cloranfenicol, macrólidos y fluoroquinolonas, pueden presentar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad con el acetaminofén. También, aunque la mayor parte del acetaminofén se metaboliza a través de la vía de la glucuronidación en los adultos, alguna parte se convierte en un intermedio reactivo que es desintoxicado en una reacción dependiente de GSH. Véase Tomas, S.H. (1993) Pharmacol. Ther. 60: 91-120. Los niños pre-adolescentes, particularmente los que están en edad escolar baja, carecen de la vía normal de la glucuronidación y dependen del GSH en mayor grado que los adultos para la desintoxicación del acetaminofén, aumentando su susceptibilidad a la toxicidad inducida por el acetaminofén. Además, los pacientes que están recibiendo nutrición parenteral que puede que no reciban una fuente dietaria adecuada de cisteína o cuya condición pueda dar como resultado el estrés oxidativo pueden tener una susceptibilidad aumentada a la toxicidad con el acetaminofén. La susceptibilidad aumentada puede también ser el resultado de una predisposición a la deficiencia de GSH, debido al VIH y a otras infecciones, a las enfermedades metabólicas, por ejemplo diabetes, a las enfermedades crónicas, a la sepsis, a la insuficiencia hepática y a otro estrés oxidativo fisiológico.

Con respecto al acetaminofén, las formulaciones de la presente invención encuentran su uso como unos agentes

antipiréticos y analgésicos y son convenientes para las indicaciones médicas tratables solamente con el acetaminofén. Una mejora en la seguridad del producto es proporcionada por la inclusión de la NAC, la cual previene sustancialmente la posibilidad de la sobredosificación accidental o inadvertida. El uso combinado del acetaminofén y la NAC aumenta los efectos deseados del acetaminofén mientras que previene de sus efectos secundarios, por ejemplo, la administración de acetaminofén con la NAC puede permitir la dosificación del acetaminofén en niveles más elevados, lo que de otra manera supondría un riesgo inaceptable de toxicidad. La formulación conjunta con la NAC puede mejorar la seguridad de la administración del acetaminofén en enfermedades graves y de este modo disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes debidas a la lesión hepática y renal inducida por el acetaminofén. La administración de la NAC puede proporcionar un beneficio adicional debido a que tiende a reducir los efectos negativos de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y de las citoquinas de acción similar.

La NAC repone el glutatión después de la sobredosis de acetaminofén, lo cual de otra manera conduce a un agotamiento fatal de glutatión en el hígado. Este medicamento no tóxico entra inmediatamente en las células y repone la cisteína intracelular necesaria para producir glutatión, lo que conlleva a un aumento en los niveles de glutatión. Es importante resaltar que la NAC no interfiere con la acción periférica del acetaminofén como un analgésico o un antipirético y, de esta manera, su presencia en las formulaciones combinadas de la invención no disminuye la potencia del agente terapéutico. Se debe señalar que la eficacia de la NAC depende de la presencia de la forma reducida, que puede, por ejemplo, liberar la forma reducida de glutatión desde los derivados homo- y hetero-disulfuro en las reacciones de intercambio tiol-disulfuro. La dosis unitaria de acetaminofén en la formulación proporcionada puede ser mayor que la dosis convencional en la ausencia de la NAC. Una unidad de dosificación típica puede ser una solución conveniente para la administración oral o intravenosa; para una tableta efervescente adecuada para ser disuelta en agua, en jugo de frutas o en bebidas carbonatadas y administrada oralmente; para una tableta tomada desde dos a seis veces al día o, para una cápsula de liberación programada en el tiempo o una tableta tomada una o dos veces al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto del ingrediente activo, etc. El efecto de acción prolongado puede ser obtenido mediante los materiales de la cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, cápsulas que se liberan lentamente por la presión osmótica o cualquier otro medio conocido de liberación controlada. Las formas unitarias de dosificación pueden ser proporcionados en cada unidad de dosificación, por ejemplo, una cuchara de té, una cuchara, una cápsula de gel, una tableta o un supositorio que contienen una cantidad pre determinada de las composiciones de la presente invención. Del mismo modo, las formas de dosificación de la unidad para la inyección o para la administración por vía intravenosa pueden comprender el compuesto de la presente invención en una composición como una solución en agua estéril, una solución salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de la unidad de dosificación de la presente invención dependen del efecto que se pretende conseguir y el destinatario al cual van destinadas.

Se considera preferente que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención tengan un contenido desde alrededor de 80 mg a aproximadamente 2000 mg de unidad de acetaminofén por unidad de dosificación, especialmente desde alrededor de 650 mg a alrededor de 2000 mg por unidad de dosificación. La cantidad de la NAC para la unidad de dosificación es preferentemente de 1 mg a 25000 mg, preferiblemente por lo menos 3 mg a 2.000 mg por unidad de dosificación para la administración oral y de 20-20.000 mg para la administración parenteral.

El acetaminofén presente en las dosis unitarias sólidas para la administración por la vía oral será usualmente de por lo menos alrededor de 80 mg (para las dosis pediátricas), 325 mg, 500 mg y 650 mg y pueden ser tan elevadas como hasta alrededor de 2000 mg, pero usualmente no más que alrededor de 1500 mg junto con las cantidades efectivas de la NAC. Los supositorios están formulados de la manera bien conocida en la Técnica y comprenden usualmente por lo menos alrededor de 120 mg, 125 mg, 325 mg, 500 mg y 650 mg de acetaminofén por unidad de dosificación y pueden ser tan elevadas como hasta alrededor de 2000 mg, pero usualmente no más que alrededor de 1500 mg junto con las cantidades efectivas de la NAC. Las formas líquidas orales de dosificación usualmente comprenden por lo menos alrededor de 100mg/ml, 120 mg/2,5 ml, 120 mg/S ml, 160 mg/S ml, 165 mg/S ml, 325 mg/S ml de acetaminofén y pueden ser tan elevadas como hasta alrededor de 2000 mg, pero usualmente no más que alrededor de 1500 mg junto con las cantidades efectivas de la NAC.

La dosis unitaria de la NAC, en combinación con cualquiera de las dosis de más arriba de acetaminofén o solamente para el tratamiento de la lesión hepática aguda en la ausencia de niveles tóxicos de acetaminofén, comprenderá usualmente de por lo menos alrededor de 1,5 mg/kg hasta un máximo de 70 mg/kg (para las dosis pediátricas), usualmente de por lo menos alrededor de 500 mg (para las dosis de los adultos); y usualmente de no más de alrededor de 2.000 mg a discreción del médico. Los pacientes en las terapias conocidas por agotar cisteína/glutatión o por producir estrés oxidativo pueden beneficiarse de cantidades más altas de la NAC.

La NAC para dispensación directa sin receta puede ser producida y envasada de manera variable. Debido a que los métodos de producción y envasado generalmente no protegen contra la oxidación, la NAC puede ser contaminada significativamente con los productos de oxidación bioactiva. Estos pueden ser particularmente importantes en vista de los datos que indican que la forma oxidada de NAC tiene efectos en contra de aquellos reportados para la NAC y es bioactiva a las dosis de aproximadamente 10-100 veces menos que la NAC (véase Samstrand et al (1999) J.

Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1174-84).

La distribución de los estados de oxidación de la NAC tal como un tiol y un disulfuro depende del potencial de oxidación/reducción. El potencial medio celular obtenido para el par de NAC tiol/disulfuro es de alrededor de +63 mV, indicativo de su actividad reductora fuerte entre los compuestos naturales (véase Noszalet et al. (2000) J. Med. Chem. 43: 2176-2182). En una realización preferente de la invención, la preparación y el almacenamiento de la formulación es realizada de tal manera que la forma reducida de la NAC es la forma primaria de administración al paciente. El mantenimiento de las formulaciones que contienen la NAC en forma sólida es la preferible para este propósito. Cuando están en solución, las formulaciones que contienen la NAC son preferiblemente almacenadas en una botella marrón que está sellada al vacío. También es preferido el almacenamiento en entornos fríos y oscuros.

La determinación de las especies reducidas y oxidadas presentes en una muestra puede ser determinada por los diversos métodos conocidos en la Técnica, por ejemplo con electroforesis capilar, HPLC, etc. de acuerdo con lo descrito por Chassaing et al. (1999) J Chromatogr B Biomed Sci Appl 735 (2): 219-27.

Las composiciones de la presente invención pueden ser administradas por vía oral, parenteral o rectal en las formulaciones unitarias de dosificación que contienen los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, los adyuvantes y los vehículos que sean deseados. El término parenteral tal y como es utilizado en este documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intrastemal o técnicas de infusión. La administración tópica puede también implicar el uso de la administración transdérmica tal como los parches transdérmicos o los dispositivos de iontoforesis que son preparados de acuerdo con las técnicas y los procedimientos bien conocidos en la Técnica.

Las formas sólidas de dosificación para la administración oral pueden incluir las cápsulas, las tabletas, las píldoras, los polvos, los gránulos y los geles. En tales formas sólidas de dosificación, los compuestos activos pueden estar mezclados con por lo menos un diluyente inerte tales como la sucrosa, la lactosa o el almidón. Estas formas de dosificación pueden también comprender, como en la práctica normal, otras sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, las formas de dosificación pueden abarcar también los agentes tampón. Las tabletas y las píldoras pueden adicionalmente ser preparadas con recubrimientos entéricos.

Los supositorios para la administración rectal de la composición del medicamento, tales como para tratar la fiebre pediátrica etc., pueden ser preparados mezclando el medicamento con un excipiente no irritante adecuado tal como la manteca de cacao y los polietileno glicoles los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, pero líquidos en la temperatura rectal y por lo tanto, se derretirán en el recto y liberarán el medicamento.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas inyectables acuosas estériles u oleaginosos pueden ser formuladas de acuerdo con la Técnica conocida, utilizando los agentes dispersantes o humectantes convenientes y los agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o una suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, tal como una solución en 1, 3-butanodiol. Entre los vehículos y los solventes aceptables que pueden ser empleados está el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Adicionalmente, los aceites fijos estériles, son convencionalmente empleados como un solvente o medio de suspensión.

Las composiciones de esta invención pueden incluir además excipientes convencionales, es decir, las sustancias orgánicas o inorgánicas portadoras farmacéuticamente aceptables adecuadas para su aplicación parenteral que no reaccionen de manera perjudicial con los compuestos activos. Los portadores adecuados, farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcohol, aceites vegetales, polietileno glicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, el aceite de perfume; monoglicéridos y diglicéridos de los ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos petroquímicos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar esterilizadas y si se desea, mezcladas con agentes auxiliares, por ejemplo con, lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, sustancias saborizantes y/o aromáticas y las similares que no reaccionan de manera perjudicial con los compuestos activos. Para la aplicación parenteral, los vehículos particularmente adecuados consisten en las soluciones, preferentemente las soluciones aceitosas o las acuosas, así como las suspensiones, las emulsiones o los implantes. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, la celulosa carboximetil de sodio, el sorbitol y/o el dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores.

La composición, si es deseado, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tampones de pH. La composición puede ser una solución líquida, una suspensión, una emulsión, una tableta, una píldora, una cápsula, una formulación de liberación sostenida o un polvo. La composición puede ser formulada como un supositorio, con los aglutinantes y los portadores tradicionales tales como los triglicéridos. Las formulaciones orales incluyen portadores estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, de lactosa, de almidón, de estearato de magnesio, de sacarina sódica, de celulosa, de carbonato de magnesio, etc.

El agente terapéuticamente activo de la presente invención puede ser formulado per se o en forma de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, aquellas formadas con grupos amino libres tales como aquellas derivadas los ácidos, clorhídrico, fosfórico, sulfúrico, acético, oxálico, tartárico, etc. y aquellas formadas con grupos carboxil libres tales como aquellas derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etc.

La cantidad de compuestos en las composiciones de la presente invención que será efectiva en el tratamiento de un determinado trastorno o condición dependerá de la naturaleza del trastorno o condición y puede ser determinada mediante las técnicas clínicas estándar. Véase, por ejemplo, Goodman and Gilman; The Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 1995; y Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, Mo., 1993. Como la adición de la NAC no afecta la eficacia terapéutica del acetaminofén, generalmente no es necesario ajustar la dosificación que normalmente sería administrado para únicamente el acetaminofén y, de hecho, la dosis puede ser elevada debido a la mayor seguridad de las formulaciones presentes. La dosis precisa que debe ser empleada en la formulación será también dependiente de la ruta de administración y la seriedad de la enfermedad o trastorno y debe ser decidida de acuerdo con el juicio del profesional y las circunstancias de cada paciente.

La presente invención proporciona también un paquete farmacéutico o un kit que comprende uno o más contenedores llenados con uno o más de los ingredientes de la composiciones farmacéuticas de la invención. Asociado con tal tipo de contenedor (es) puede existir un aviso en el formulario prescrito por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o de los productos biológicos, un aviso que refleja la aprobación por la agencia, de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

En otra realización de la invención, las formulaciones de NAC son siempre para el tratamiento del fallo hepático agudo de etiología desconocida, por ejemplo para el tratamiento de acetaminofén o de otra toxicidad por medicamentos en donde los niveles séricos del medicamento tóxico indican niveles no tóxicos donde puede ser un riesgo aumentado de toxicidad debido al estrés oxidativo u otros aspectos de la condición del paciente. Las formulaciones de la NAC para el tratamiento de tal tipo de paciente utilizarán una formulación tal y como se ha descrito más arriba.

Muchos de tales pacientes que tienen fallos hepáticos severos tienen también niveles séricos de acetaminofén dentro del rango no tóxico, debido a diversos factores. Tales tipos de factores pueden incluir el tiempo transcurrido antes de la presentación de los efectos tóxicos, por ejemplo en incidencias de sobredosis intencionada.

La toxicidad accidental por acetaminofén ha sido también registrada con regímenes de dosificación normalmente aceptados cuando están asociados con ciertas infecciones virales, la exposición tóxica y el uso de medicamentos, tales como sulfa, cloranfenicol y eritromicina. Muchos de estos pacientes presentan niveles no tóxicos de acetaminofén, pero la toxicidad aún resulta del estrés oxidativo y otros efectos relacionados con los medicamentos en los hepatocitos.

Otro grupo de pacientes está bajo estrés oxidativo o de otra manera tiene enfermedades graves que los hace más susceptibles de lo normal a la toxicidad del acetaminofén. Tal tipo de pacientes puede incluir, por ejemplo, pacientes con choque séptico, con choque distributivo, con choque hemorrágico, con síndrome de distrés respiratorio agudo, con fallo orgánico y con lesión cerrada en la cabeza. Los pacientes de este grupo son tratados de manera rutinaria con acetaminofén como un antipirético y analgésico medio lo que sin darse cuenta puede resultar en daño hepático o renal severo.

Donde se proporciona una gama de valores, debe ser entendido que cada valor interviniente, a la décima de unidad del límite inferior a menos que el contexto claramente dicte otra cosa, entre el superior y el inferior límite de ese rango y cualquier otro valor establecido o interviniente está englobado dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos rangos más pequeños que pueden estar independientemente incluidos en los rangos más pequeños también están englobados dentro de la invención, sujeta a cualquier límite específicamente excluido en el rango establecido. Donde el rango establecido incluye uno o ambos de los límites, los rangos que excluyen tanto ambos de aquellos límites incluidos están también incluidos en la invención.

A menos que esté definido de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por una persona de habilidad ordinaria en la Técnica a la cual esta invención pertenece. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en este documento también pueden ser utilizados en la práctica o en la prueba de la presente invención, los métodos preferentes y los materiales están descritos a continuación.

Debe ser observado que de acuerdo tal y como está utilizado en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "a", "y", y "el" los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. Todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado.

Las publicaciones mencionadas en este documento son proporcionadas únicamente para su divulgación antes de la

fecha de presentación la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la invención presente no está autorizada para anteponer dicha publicación en virtud de previa invención. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales que puedan ser necesitadas con el fin de ser confirmadas independientemente.

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes que se explican más adelante están puestos con el fin de proporcionar a aquellas personas con habilidad ordinaria en Técnica una divulgación completa y una descripción de cómo realizar y utilizar la presente invención y no pretenden limitar el ámbito de lo que los inventores consideran como su invención ni tampoco se intenta que esto represente que los experimentos que se muestran más abajo son o todos o únicamente los experimentos que se han realizado.

Nosotros presentamos el acetaminofén como ejemplo del modelo de toxicidad que proponemos. Han sido hechos esfuerzos con el fin de asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (es decir, cantidades, temperatura, etc.) pero deben ser tenidos en cuenta algunos errores experimentales y las desviaciones. A menos que esté indicada otra cosa, las partes son partes por peso, el peso molecular es el peso medio peso molecular, la temperatura está en grados Centígrados y la presión es la presión atmosférica o está cerca de la presión atmosférica.

Ejemplo 1

Un niño o un adulto que tiene fiebre puede ser tratado con una formulación que comprende 15 mg/kg de acetaminofén y 1 mg/kg de tanto el L-enantiómero purificado o bien de la mezcla racémica compuesta por proporciones iguales de los isómeros D- y L- de la NAC administrados conjuntamente tres o cuatro veces al día hasta la más alta dosis tolerable, dado que estará en la variabilidad individual la capacidad para tolerar la NAC. La dosis de la NAC puede variar desde 0,03 hasta cuatro veces la cantidad de acetaminofén tomado.

Ejemplo 2

Un niño o un adulto que tiene una fiebre que no responde al acetaminofén a un nivel de dosis estándar puede ser tratado con una formulación que comprende 15-50 mg/kg de acetaminofén y 3-130 mg/kg de o bien L-enantiómero purificado o bien la mezcla racémica compuesta por proporciones iguales de los isómeros D- y L- de la NAC administrados conjuntamente tres o cuatro veces al día hasta la más alta dosis tolerable, dado que estará en la variabilidad individual la capacidad para tolerar la NAC.

Ejemplo 3

Un niño o adulto normalmente sanos que tiene una fiebre baja puede ser tratado durante varios días en niveles normales de dosificación de acetaminofén con una formulación que comprende 80 mg por tableta de acetaminofén y 3 mg por tableta de o bien L-enantiómero purificado o bien con la mezcla racémica compuesta de proporciones igual de los isómeros D- y L- de la NAC administrados conjuntamente tres o cuatro veces al día hasta la más alta dosis tolerable, dado que estará en la variabilidad individual la capacidad para tolerar la NAC, el número de tabletas variará de acuerdo con circunstancias del paciente y el peso corporal.

Ejemplo 4

Un niño o un adultos que tiene insuficiencia hepática o daño en el hígado o que tiene elevadas las enzimas del hígado y fiebre que está ya comprometida puede ser tratado con un antipirético para el resfriado, el dolor u otra formulación que comprende entre 4 y 10 mg/kg de acetaminofén y hasta 130 mg/kg de o bien el L-enantiómero purificado o la mezcla racémica compuesta de proporciones iguales de los isómeros D- y L- de la NAC administrados conjuntamente tres o cuatro veces al día hasta la dosis máxima tolerable dado que estará en la variabilidad individual la capacidad para tolerar la NAC.

Mientras que la presente invención ha sido descrita con referencia a las propias realizaciones específicas, debe ser entendido, por los expertos en la Técnica, que pueden ser hechos varios cambios y los equivalentes pueden ser sustituidos sin salirse del ámbito de la invención. Adicionalmente, pueden ser realizadas muchas modificaciones con el fin de adaptarse a una situación particular, material, composición de la materia, proceso, etapa del proceso o etapas, con el objetivo, espíritu y ámbito de la presente invención. Todas estas modificaciones se intenta que estén dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas a este documento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el suministro de cisteína a las células para prevenir la hepatotoxicidad o nefrotoxicidad de los agentes terapéuticos que producen estrés oxidativo en los mamíferos, consistiendo esencialmente la composición de:
 - (a) una cantidad de N-acetilcisteína para la reducción de la hepatotoxicidad o una cantidad para la reducción de la nefrotoxicidad o bien de una sal farmacéuticamente aceptable de N-acetilcisteína en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, en donde la dosis unitaria de N-acetilcisteína comprende por lo menos 1,5 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más de 2000 mg de N-acetilcisteína y
 - (b) una cantidad terapéutica o una mayor cantidad de acetaminofén.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada dosis unitaria contiene una dosis estándar de acetaminofén y por lo menos alrededor de 1,5 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más 2000 mg de N-acetilcisteína.
3. Una composición farmacéutica, que consiste esencialmente de
 - (a) una cantidad de N-acetilcisteína para la reducción de la hepatotoxicidad o una cantidad para la reducción de la nefrotoxicidad o bien de una sal farmacéuticamente aceptable de N-acetilcisteína en combinación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable: en donde la dosis unitaria de N-acetilcisteína comprende por lo menos 1,5 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más de 2000 mg de N-acetilcisteína en donde la composición suministra cisteína a una célula y
 - (b) una cantidad terapéutica o una mayor cantidad de acetaminofén, para el uso en la prevención de la hepatotoxicidad o nefrotoxicidad del acetaminofén en los mamíferos.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 para la administración a un paciente que está recibiendo nutrición parenteral.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el acetaminofén es formulado para la administración en una dosis estándar en combinación de por lo menos alrededor de 1,5 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más de 2000 mg de N-acetilcisteína con el fin de tratar la fiebre o el dolor en un paciente que responde normalmente al acetaminofén.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el acetaminofén es formulado para la administración en una cantidad más grande que la cantidad terapéutica en combinación con por lo menos alrededor de 4 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más 2000 mg de N-acetilcisteína con el fin de tratar una fiebre que no responde a la dosis estándar de acetaminofén.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el acetaminofén es formulado para la administración de una dosis estándar en combinación con por lo menos alrededor de 1,5 mg de N-acetilcisteína por kg de peso corporal y no más de 2000 mg de N-acetilcisteína con el fin de tratar a los pacientes que requieren acetaminofén durante su exposición a agentes de contraste para la radiación.