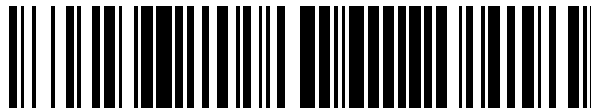


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 777**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2010 E 10814226 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2470015**

54 Título: **Compuestos de nitrona para tratar la pérdida auditiva sensorineural**

30 Prioridad:

24.08.2009 US 274118 P

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

16.03.2016

73 Titular/es:

**HOUGH EAR INSTITUTE (50.0%)
3400 N.W. 56th. Street
Oklahoma City, OK 73112-4466, US y
OKLAHOMA MEDICAL RESEARCH FOUNDATION
(50.0%)**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 563 777 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

Compuestos de nitrona para tratar la pérdida auditiva sensorineural

5 Solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional de Patente de Estados Unidos n.º 61/274.118, presentada el 24 de agosto de 2009.

10 Antecedentes de la invención

Se sabe que el traumatismo acústico agudo (TAA) provoca una pérdida permanente de la audición. La pérdida de audición a causa de TAA también está potenciado por la exposición simultánea a otras toxinas, tales como bajos niveles de monóxido de carbono o acrilonitrilo. Estudios recientes indican que los procesos de radicales libres están implicados en la pérdida de audición a causa de TAA. En estos momentos no existe un tratamiento aprobado por la FDA para el tratamiento de la TAA u otras causas de pérdida auditiva sensorineural (PASN). Por lo tanto, existe una necesidad sustancial de métodos de tratamiento y compuestos adecuados para tratar a las víctimas de sucesos de TAA. Además, existe la necesidad de tratamiento para todas las formas de PASN.

En una solicitud relacionada, con número de serie de los Estados Unidos 12/374.970, presentada el 23 de enero de 2009, publicada previamente como la Solicitud PCT, con n.º de publicación 2008/13866, los inventores describen la capacidad de tratar una pérdida auditiva inducida por TAA con la combinación preferida de 4-hidroxi- α -fenil butil nitrona y N-acetilcisteína. Las divulgaciones completas de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con n.º de serie 60/833.114, presentada el 25 de julio de 2006 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos con n.º de serie 60/833.452, presentada el 26 de julio de 2006. Además, las divulgaciones completas de la Solicitud pendiente de Estados Unidos con n.º de serie 12/374.970 y la Solicitud PCT publicada, con n.º de publicación 2008/013866.

Sumario de la invención

En una realización, la presente invención proporciona una composición para tratar la pérdida auditiva. En la presente invención, una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende 2,4-sulfonil α -fenil butil nitrona terciaria es particularmente útil para tratar la pérdida auditiva inducida por TAA.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición para tratar la pérdida auditiva. En la presente invención, una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria y N-acetilcisteína es particularmente útil para tratar la pérdida auditiva inducida por TAA.

Además, la presente invención se refiere al tratamiento de la pérdida auditiva inducida por TAA administrando por vía oral una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria y N-acetilcisteína (NAC).

En otra realización más, la presente invención proporciona una composición adecuada para tratar la pérdida auditiva a causa del estrés oxidativo, tal como el introducido por TAA. La composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria. Preferentemente, la composición es adecuada para su administración por vía oral a un paciente.

Además, la presente invención proporciona una composición adecuada para tratar la pérdida auditiva resultante del estrés oxidativo, tal como el inducido por TAA. La composición comprende cantidades farmacéuticamente eficaces de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria y N-acetilcisteína. Preferentemente, la composición es adecuada para administración oral a un paciente.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria y N-acetilcisteína. Los componentes individuales de esta composición pueden encontrarse en cantidades menores de las farmacéuticamente eficaces, pero la combinación de los mismos es farmacéuticamente eficaz para tratar la pérdida auditiva sensorineural.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 corresponde al ejemplo 1 y demuestra el cambio de umbral medio combinado en todas las frecuencias ensayadas (2, 4, 6 y 8 kHz) en los sujetos de control y tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07).

La FIG. 2 corresponde al ejemplo 1 y demuestra el cambio de umbral medio en cada frecuencia individual (0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 kHz) en los sujetos de control y tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07).

La FIG. 3 corresponde al ejemplo 2 y demuestra el cambio de umbral medio a 2, 4, 8 y 16 kHz en sujetos tratados con NAC a las dosis indicadas e instantes después del TAA.

La FIG. 4A corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio a cada frecuencia individual (0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 kHz) en los sujetos de control, tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) y con 2,4-disulfonil PBN

(HPN-07) + NAC.

La FIG. 4B corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio en todas las frecuencias ensayadas (2, 4, 6 y 8 kHz) en los sujetos de control, tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) y tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) + NAC.

5 La FIG. 5A corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio a 2 kHz en sujetos tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) + NAC en los instantes indicados después de TAA.

La FIG. 5B corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio a 4 kHz en sujetos tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) + NAC en los instantes indicados después de TAA.

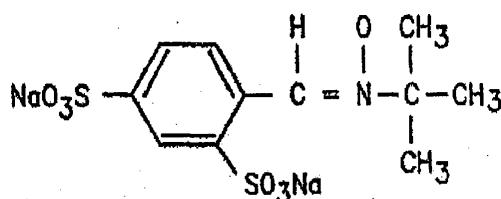
10 La FIG. 5C corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio a 8 kHz en sujetos tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) + NAC en los instantes indicados después de TAA.

La FIG. 5D corresponde al ejemplo 3 y demuestra el cambio de umbral medio a 16 kHz en sujetos tratados con 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) + NAC en los instantes indicados después de TAA.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas de la presente invención

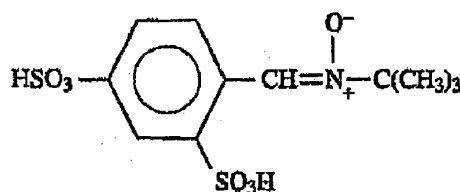
15 La presente invención proporciona el tratamiento de la pérdida auditiva sensorineural resultante de TAA y probablemente de otras causas de sordera relacionadas con el estrés oxidativo, la muerte celular programada o procesos inflamatorios. Los ejemplos de otras causas de PASN incluyen la pérdida auditiva relacionada con la edad o presbiacusia, pérdida auditiva inducida por toxinas, pérdida auditiva inducida por traumatismo, infección vírica o bacteriana que produzca pérdida auditiva, pérdida auditiva debida a la premadurez, pérdida auditiva debido a isquemia coclear, pérdida auditiva congénita, pérdida auditiva genética, enfermedad de Meniere, pérdida auditiva repentina y pérdida auditiva relacionada con trastornos de tiroides o diabetes mellitus. La presente invención demuestra la funcionalidad de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria como atrapador de radicales libres y el efecto sinérgico de combinar la 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria con N-acetilcisteína (NAC) en el tratamiento de TAA. Para los fines del resto de la divulgación, la 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria se citará como 2,4-disulfonil PBN o HPN-07.

La 2,4-disulfonil PBN tiene la siguiente estructura:



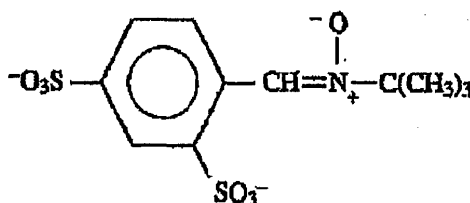
30

La forma de ácido del compuesto tiene la siguiente estructura:

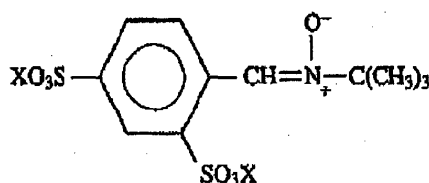


35

La forma de ácido puede ser un sólido o encontrarse en soluciones de bajo pH. La forma de sal ionizada del compuesto existe a un pH mayor y puede representarse por cualquiera de las siguientes estructuras:



40



EN la forma de sal, X es un catión farmacéuticamente aceptable. Más comúnmente, este catión es un material monovalente, tal como sodio, potasio o amonio, pero también puede ser un catión multivalente en combinación con un anión monovalente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, calcio con un anión cloruro, bromuro, yoduro, hidroxilo, nitrato, sulfonato, acetato, tartrato, oxalato, succinato, palmoato o similares; magnesio con dichos aniones; cinc con dichos aniones o similares. Entre estos materiales, se prefieren el ácido libre y las sales sencillas de sodio, potasio o amonio, prefiriéndose, aunque en menor medida, las sales de calcio y magnesio. El compuesto 2,4-disulfonil PBN se describe en detalle en la Patente de Estados Unidos 5.488.145. Las sales de 2,4-disulfonil PBN también pueden usarse para el tratamiento de TAA de un modo similar al uso de 2,4-disulfonil PBN tal como se discute más adelante.

Además, los péptidos antioxidantes, que se dirigen a las mitocondrias, son útiles en la presente invención y pueden incluirse como parte de la composición para tratar el TAA. Estos compuestos imposibilitan la generación de especies de oxígeno reactivo intracelulares (ROS) que producen estrés oxidativo y daño en las mitocondrias. Se sabe que el daño oxidativo de las mitocondrias produce apoptosis y necrosis, dando lugar a la muerte celular. Los péptidos antioxidantes preferidos son los péptidos Szeto-Shiller (SS) y sus análogos funcionales. Estos compuestos tienen restos aromáticos alternos y aminoácidos básicos. En particular, los péptidos que tienen tirosina (Tyr) o análogos de dimetiltirosina (Dmt) pueden secuestrar a los oxirradicales. Estos compuestos inhiben la oxidación de las 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, también son útiles en la presente invención péptidos SS que contienen triptófano. Finalmente, los aminoácidos encontrados en los péptidos SS pueden ser L o D y pueden ser de origen natural, de origen no natural y derivados de aminoácidos de origen natural. En particular, los péptidos SS divulgados en la solicitud PCT publicada WO 2005/072295 son adecuados para su uso en la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención proporciona métodos y composiciones adecuadas para tratar las afecciones auditivas citadas. En una realización preferida, la presente invención utiliza 2,4-disulfonil PBN y N-acetilcisteína para tratar el TAA. La composición de la presente invención puede incluir opcionalmente compuestos antioxidantes adicionales, incluyendo, pero sin limitación, acetil-L-carnitina (ALCAR), monoetiléster de glutatión, ebselen, D-metionina.

Las composiciones de la presente invención se administrarán preferentemente por vía oral; sin embargo, también son adecuados otros métodos de administración incluyendo, pero sin limitación, por vía intravenosa, subcutánea, por inhalación, por vía sublingual, subdérmica o local en el oído. Además, la composición activa puede administrarse como una formulación de nanopartículas o dendrímeros. La nanopartícula puede ser multifuncional y estar compuesta de un polímero y partículas de óxido de hierro paramagnéticas para permitir la aplicación de campos magnéticos externos para ayudar en la administración del fármaco a la diana deseada, tal como el oído interno. Además, la composición puede formularse con aditivos conocidos para los expertos en la materia para potenciar la absorción oral y alterar la cinética de biodisponibilidad.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que al menos parte de la funcionalidad de 2,4-disulfonil PBN es el resultado de su capacidad para inhibir la actividad o regulación positiva de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS). iNOS es responsable de activar la inflamación neural que puede aumentar el efecto del estrés oxidativo u otra lesión en los tejidos del oído interno.

Se ha descubierto que el 2,4-disulfonil PBN administrado como una administración oral a chinchillas que se habían expuesto a TAA las protegió significativamente de la pérdida auditiva debido al TAA. Los datos que demuestran esta funcionalidad se presentan en las figuras 1-2, 4A y 4B. Además, se ha descubierto que un antioxidante, tal como NAC, también es eficaz para proteger frente a la pérdida auditiva inducida por TAA y proporciona un efecto sinérgico cuando se usa en combinación con 2,4-disulfonil PBN. Los datos que demuestran esta funcionalidad se presentan en las figuras 3, 4A-B y 5A-D.

Para los experimentos y ejemplos descritos en el presente documento, se emplearon los siguientes métodos generales excepto para aquellos descritos respecto de la figura 4. Se colocó a chinchillas laniger hembra adultas (Mouton Chinchilla Ranch, Rochester, MN) que pesaban 500-850 gramos, dos a la vez, en dos jaulas de contención de alambre pequeñas sobre una placa de madera donde se indujo en TAA mediante un ruido de banda de octava de 105 dB NPS centrado a 4 kHz durante 6 horas en una cabina de aislamiento sonoro [Industrial Acoustics Company (IAC), Nueva York, NY]. El ruido se generó digitalmente mediante un dispositivo Tucker Davis Technologies (TDT, Alachua, FL) y se pasó a través de un atenuador en tiempo real (TDT, RP2), se filtró, se amplificó con un preamplificador (QSC audio power, Costa Mesa, CA), y se transdujo con un excitador de alta frecuencia y un altavoz acústico (JBL 2350, Northridge, CA) suspendido del techo de la cabina acústica que está colocado directamente encima de las jaulas de alambre. Antes de la exposición al ruido, se calibró el espectro de salida del sonido del sistema con un medidor de nivel de sonido centrado en un ancho de banda de octava de 4 kHz. Se colocó un micrófono condensador (B&K 2804, Norcross, GA) acoplado al preamplificador entre las dos jaulas de alambre a la altura de las cabezas de los animales para controlar el nivel sonoro. Durante la exposición al ruido, se controló el nivel de ruido de manera continua y visual usando el sistema informático PULSE [B&K Sound & Vibration Measurement (versión 10.0), Norcross, GA] que incluye análisis FFT tipo 7770 y análisis CPB 7771.

Se administró a los sujetos uno de los siguientes tratamientos (“mg/kg” indica mg de compuesto por kg de peso corporal):

- (1) 300 mg/kg de 2,4-disulfonil PBN (HPN-07; FIG.1-2, 4A-B);
- (2) 50 mg/kg de NAC (NAC-50; FIG. 3);
- (3) 100 mg/kg de NAC (NAC-100; FIG. 3);
- (4) 200 mg/kg de NAC (NAC-200; FIG. 3);
- (4) 300 mg/kg de 2,4-disulfonil PBN + 300 mg/kg de NAC (HPN-07 + NAC; FIG. 4A-B y 5); o
- (5) control – solución de sacarosa al 10% (oral) o suero salino (intraperitoneal) (FIG. 1-5).

Los tratamientos se administraron un total de cinco veces, incluyendo una dosis 4 horas después del TAA, y dos dosis diarias en los días 1 y 2 después del TAA.

La audición se evaluó como respuesta del tronco encefálico auditorio (ABR) que se midió entre 1 y 3 días antes del TAA y en uno o más de los siguientes instantes después del TAA: 1 h, 8 h, 24 h, 7 días y 21 días. El punto de ensayo del día 21 se consideró el cambio de umbral permanente (PTS). Los registros del ABR se llevaron a cabo con anestesia leve de ketamina (20 mg/kg) y xilazina (1 mg/kg). Se administraron pequeñas dosis complementarias (1/3 de la dosis inicial) en caso necesario. Los umbrales de ABR se registraron mediante electrodos de aguja subcutánea situados bajo la piel de la cabeza. Se colocaron un electrodo de aguja activo y un electrodo de referencia próximo a la oreja derecha y a la oreja izquierda, respectivamente, mientras que se colocó un electrodo de masa en el vértex. Se generaron estímulos auditivos usando un sistema asistido por ordenador (Intelligent Hearing Systems, Miami, FL) acoplado a transductores de alta frecuencia. Los estímulos acústicos fueron pitidos de tono (duración 5 ms y ascenso y descenso de Blackman de 1 ms) a frecuencias de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 16 kHz. Todos los estímulos acústicos se transdujeron a través del atenuador controlado por ordenador a un auricular insertado 3A [Etymotic Research (ER)-3A, Etymotic Research Inc., Elk Grove Village, IL] situado a aproximadamente 5 mm de la membrana timpánica. El auricular insertado se calibró con un acoplador montado al medidor del nivel sonoro próximo a su situación. La respuesta eléctrica obtenida de los electrodos se amplificó (3100.000, se filtró (100-3.000 Hz) y se digitalizó a través de un convertidor A/D en una mesa de procesamiento de señales. Se promediaron a una velocidad de muestra de 1024 para cada nivel.

Los umbrales de audición se ensayaron en etapas descendentes de 10 dB hasta aproximarse al umbral, y después se usaron etapas ascendentes de 5 dB para determinar el umbral. El umbral se definió como el punto medio entre el nivel más bajo de una respuesta clara y el nivel donde no se observó respuesta. El cambio de umbral se refiere a la diferencia en el umbral antes y después del TAA. Se enmascaró a los investigadores que efectuaban las mediciones de ABR la identidad de los grupos de animales.

Ejemplo 1

El propósito de este ejemplo es demostrar que 2,4-disulfonil PBN (HPN-07) es eficaz para tratar la pérdida auditiva inducida por TAA.

Todos los valores de datos en las figuras 1 y 2 se representan como media \pm EEM. Las diferencias estadísticamente significativas en los cambios de umbral se ensayaron mediante ANOVA (SPSS 14.0 para Windows). La frecuencia se trató como un factor propio del sujeto, mientras que el tratamiento fue el factor entre sujetos. Cuando se encontró un efecto principal, se llevaron a cabo pruebas post-hoc, tales como LSD y Turkey para comparar las medias entre diferentes grupos. Un valor de p menor de 0,05 representa una diferencia estadísticamente significativa.

La figura 1 representa el cambio de umbral medio a lo largo de todas las frecuencias ensayadas a los 21 días después del TAA. Tal como se demostró, las chinchillas adultas que recibieron HPN-07 (n = 5) tuvieron cambios de umbral medios significativamente reducidos en comparación con los animales de control que no recibieron el compuesto (n = 6). Tal como se demuestra en la figura 2, el efecto más pronunciado de HPN-07 sucedió a 0,5, 1, 6 y 8 kHz, mientras que el efecto fue menos prominente a 2 y 4 kHz. Esto sugiere que los animales que recibieron HPN-07 fueron capaces de detectar el tono del ensayo a un valor de decibelios menor que los animales de control. Deben observarse resultados eficaces a dosificaciones entre 5 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg para 2,4-disulfonil PBN. Además, a la vista de los datos de ABR resultantes, se podría esperar una reducción estadísticamente significativa en la pérdida de células pilosas externas en los animales tratados con 2,4-disulfonil PBN en comparación con el grupo de animales de control. En resumen, las figuras 1 y 2 demuestran que el 2,4-disulfonil PBN mejora la audición en animales expuestos a TAA.

Ejemplo 2

El propósito de este ejemplo es demostrar la eficacia de NAC en el tratamiento de la pérdida auditiva en un modelo animal.

Se administró a seis chinchillas por grupo experimental suero salino (control), 50, 100 o 200 mg/kg de NAC mediante inyección intraperitoneal (i.p.) a las 4 horas después de la exposición a TAA. El análisis estadístico se llevó a cabo

usando una ANOVA de dos vías y prueba post-hoc. “**” indica una $p < 0,05$.

Tal como se ilustra en la figura 3, NAC demuestra un efecto leve en el cambio de umbral poco después del tratamiento. Sin embargo, a los 21 días después de la exposición a TAA, hay una disminución significativa en el cambio de umbral en animales que reciben 100 mg/kg y 200 mg/kg de NAC. Estos resultados demuestran que los antioxidantes, tales como NAC, son efectivos para tratar la pérdida auditiva asociada con TAA.

Ejemplo 3

El propósito de este ejemplo es demostrar la eficacia de 2,4-disulfonil PBN en combinación con NAC para tratar la pérdida auditiva en un modelo animal.

Las figuras 4A y 4B ilustran el efecto sinérgico de un tratamiento combinado que comprende NAC y 2,4-disulfonil PBN. En este ejemplo, se administró por vía oral a chinchillas control (sacarosa al 10%) ($n = 6$), HPN-07 ($n = 5$) o HPN-07 + NAC ($n = 3$). El umbral se midió a los 21 días después del TAA. Los datos en la figura 4A representan el cambio de umbral medio para cada frecuencia individual ensayada. Los datos en la figura 4B representan los datos de cambio de umbral medio combinado de 2 kHz a 8 kHz. Los datos se analizaron mediante una ANOVA de dos vías y prueba de Bonferroni. “***” indica un valor de p de menos de 0,01 y “****” indica un valor de p de menos de 0,001.

Se hallaron cambios de umbral en el grupo de control y en los grupos tratados en todas las frecuencias, con cambios mayores en las altas frecuencias (2-8 kHz). Véase la figura 4A. Tal como se demuestra en la figura 4A, el tratamiento solo con HPN-07 dio como resultado una reducción significativa del cambio de umbral a 0,5, 1, 4 y 6 kHz. La adición de NAC a la composición de tratamiento de HPN-07 dio como resultado una reducción significativa en el cambio de umbral en todas las frecuencias ensayadas. Además, los datos combinados en la figura 4B demuestran una reducción general significativa en el cambio de umbral cuando se administró a los sujetos HPN-07 solo o en combinación con NAC. Además, las figuras 4A y 4B demuestran claramente que la administración de NAC en combinación con HPN-07 proporciona una disminución más robusta en el cambio de umbral en comparación con el tratamiento con HPN-07 solo. En conjunto, estos resultados apoyan el uso de 2,4-disulfonil PBN y NAC en una terapia combinada para tratar la pérdida auditiva.

Las figuras 5A-D ilustran los efectos de HPN-07 + NAC en la pérdida auditiva (cambio de umbral) en función del tiempo en un modelo de rata de TAA. Se asignó al azar a ratas a grupos de tratamiento o de control que consistieron en 6 ratas por instante de tiempo (8 h, 24 h, 7 d y 21 d) después de TAA. Para inducir el TAA, se anestesió a las ratas con ketamina/xilazina y se expusieron durante 1 h a 115 dB NPS de ruido de banda de una octava centrado a 14 kHz. Se administró HPN-07 (300 mg/kg) en combinación con NAC (300 mg/kg) mediante inyección i.p. una hora después de la exposición al ruido y después se administró dos veces al día en los días 1 y 2 después del TAA. Los controles recibieron el mismo volumen de suero salino en los mismos instantes. La figura muestra los cambios de umbral de ABR medios con barras de error en cada instante. Los datos se analizaron mediante una ANOVA de dos vías y prueba de Bonferroni, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

En primer lugar, cabe destacar que la pérdida auditiva producida en el modelo de rata fue sustancialmente mayor que la observada en el modelo de chinchilla (cambio de umbral de 50-70 dB en comparación con aproximadamente 35 dB, respectivamente). Tal como se demuestra en las figuras 5A y 5B, el tratamiento combinado de HPN-07 + NAC fue exitoso para reducir significativamente el cambio de umbral tan temprano como a las 24 horas después del TAA (23 horas después de la administración del tratamiento). Además, el tratamiento de HPN-07 + NAC dio como resultado una reducción significativa en el cambio de umbral a todas las frecuencias a los 7 y 21 días después del TAA. A la luz de la gravedad de la pérdida auditiva demostrada en el modelo de rata, los resultados en las figuras 5A-D demuestran que la combinación de 2,4-disulfonil PBN con NAC es extremadamente eficaz para reducir la pérdida auditiva permanente.

En general, se espera que el tratamiento de la pérdida auditiva resultante de TAA debe comenzar tan pronto como sea posible. El tratamiento de otros tipos de pérdida auditiva sensorineural usando los métodos y composiciones descritas en el presente documento variarán dependiendo de la causa de la pérdida auditiva. Por ejemplo, la pérdida auditiva debida la edad requiere de la administración de una de las composiciones anteriormente descritas en una pauta de tratamiento regular, tal como diaria, en días alternos o semanal dependiendo de la naturaleza de la pérdida auditiva. En los casos relacionados con la pérdida de audición debido a toxinas o radiación, el tratamiento debería comenzar tan pronto como fuese posible y podría concluir probablemente tras la recuperación de la audición.

La presente divulgación demuestra la eficacia de 2,4-disulfonil PBN para tratar a sujetos sometidos a TAA. En particular, se ha demostrado que el uso de 2,4-disulfonil PBN como tratamiento para el TAA reduce al menos parcialmente la pérdida auditiva en sujetos que han experimentado TAA. Además, la combinación de 2,4-disulfonil PBN con NAC produce un resultado sinérgico y además reduce la pérdida auditiva.

Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad farmacéuticamente eficaz” es una cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que tenga un efecto terapéuticamente relevante en la pérdida auditiva. Un

efecto terapéuticamente relevante se refiere a alguna mejora en la capacidad auditiva o a un cambio en los parámetros celulares, fisiológicos o bioquímicos asociados con cualquiera de las causas de pérdida auditiva sensorineural, incluyendo, pero sin limitación, pérdida auditiva asociada a la edad o presbiacusia, pérdida auditiva inducida por toxinas, pérdida auditiva inducida por traumatismo, infección vírica o bacteriana que dé lugar a pérdida de audición, pérdida de audición debida a premadurez, pérdida auditiva debida a isquemia coclear, pérdida auditiva congénita, pérdida auditiva genética, enfermedad de Meniere, pérdida auditiva repentina y pérdida auditiva relacionada con trastornos tiroideos o diabetes mellitus. El 2,4-disulfonil PNB y la NAC pueden administrarse en dosificaciones que sean farmacéuticamente eficaces para cada compuesto o en dosificaciones que sean subclínicas, es decir, menores de la farmacéuticamente eficaz para cada uno, o una combinación de las mismas, siempre que las dosificaciones combinadas sean farmacéuticamente eficaces.

Típicamente, una composición que comprende 2,4-disulfonil PNB con NAC tendrá dos partes de NAC por cada parte de 2,4-disulfonil PNB, es decir, una relación de 2:1, de NAC a 2,4-disulfonil PNB. Por lo tanto, la concentración de NAC usada en la composición de NAC con 2,4-disulfonil PNB será sustancialmente menor que el tratamiento de un paciente solo con NAC. Basándose en los ejemplos proporcionados en el presente documento, las composiciones pueden comprender entre aproximadamente 70 mg y aproximadamente 1200 mg de 2,4-disulfonil PNB y desde aproximadamente 700 mg y aproximadamente 4000 mg de NAC. Además, las composiciones que comprenden 2,4-disulfonil PNB pueden administrarse a una dosis de entre aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal y más probablemente de aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Las composiciones que comprenden NAC pueden administrarse a una dosis de entre aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Estos intervalos están basados en los ejemplos incluidos en el presente documento y no limitan en intervalo de cantidades farmacéuticamente eficaces para otros organismos.

Probablemente, un experto en la materia reconocerá a partir de una lectura de esta divulgación compuestos relacionados que también proporcionarán resultados satisfactorios. Además, aunque los ejemplos anteriores trataron a los sujetos de ensayo cuatro horas después del TAA, los tratamientos administrados en periodos de tiempo más cortos deberían ser también igual de efectivos y probablemente se prefieran. Además, los tratamientos administrados después de más de 48 h después del TAA, estrés o lesión también pueden ser eficaces. Como tal, la divulgación anterior se considera únicamente ejemplar de la presente invención, definiéndose el auténtico alcance de la presente invención por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal del mismo, para su uso en un método para tratar la pérdida auditiva sensorineural.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, administrándose dicha composición mediante un método seleccionado entre el grupo que consiste en vía oral, intravenosa, subcutánea, por inhalación, por vía sublingual, subdérmica o inyección local en el oído.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición comprende además un antioxidante.
- 15 4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende además uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en: N-acetilcisteína, acetil-L-carnitina, monoetiléster de glutatión, ebselen, D-metionina, carbamato y péptidos de Szeto-Schiller.
- 20 5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha composición comprende al menos N-acetilcisteína.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición se administra inicialmente dentro de las cuatro horas posteriores a un suceso de traumatismo acústico agudo.
- 25 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición se administra al menos dos veces dentro de las veinticuatro horas posteriores a un suceso de traumatismo acústico agudo.
- 30 8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha composición comprende de 1 mg/kg a 400 mg/kg de peso corporal del organismo de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal de la misma.
- 35 9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha composición comprende de 1 mg/kg a 400 mg/kg de peso corporal del organismo de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal de la misma, y de 5 mg/kg a 300 mg/kg de peso corporal del organismo de N-acetilcisteína.
- 40 10. Una composición adecuada para tratar la pérdida auditiva sensorineural que comprende:
un primer componente que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal del mismo; y
un segundo componente que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en N-acetilcisteína, acetil-L-carnitina, monoetiléster de glutatión, ebselen, D-metionina, carbamato y péptidos Szeto-Schiller.
- 45 11. La composición de la reivindicación 10, en la que el segundo componente es al menos N-acetilcisteína.
12. La composición de la reivindicación 10, que comprende 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal de la misma, y N-acetilcisteína.
- 50 13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicha composición comprende de 70 mg a 1200 mg de 2,4-disulfonil α -fenil butil nitrona terciaria, o una sal de la misma, y de 700 mg a 4000 mg de N-acetilcisteína.
- 55 14. La composición de la reivindicación 13, en la que dicha composición comprende además de 70 mg a 1200 mg de acetil-L-carnitina.

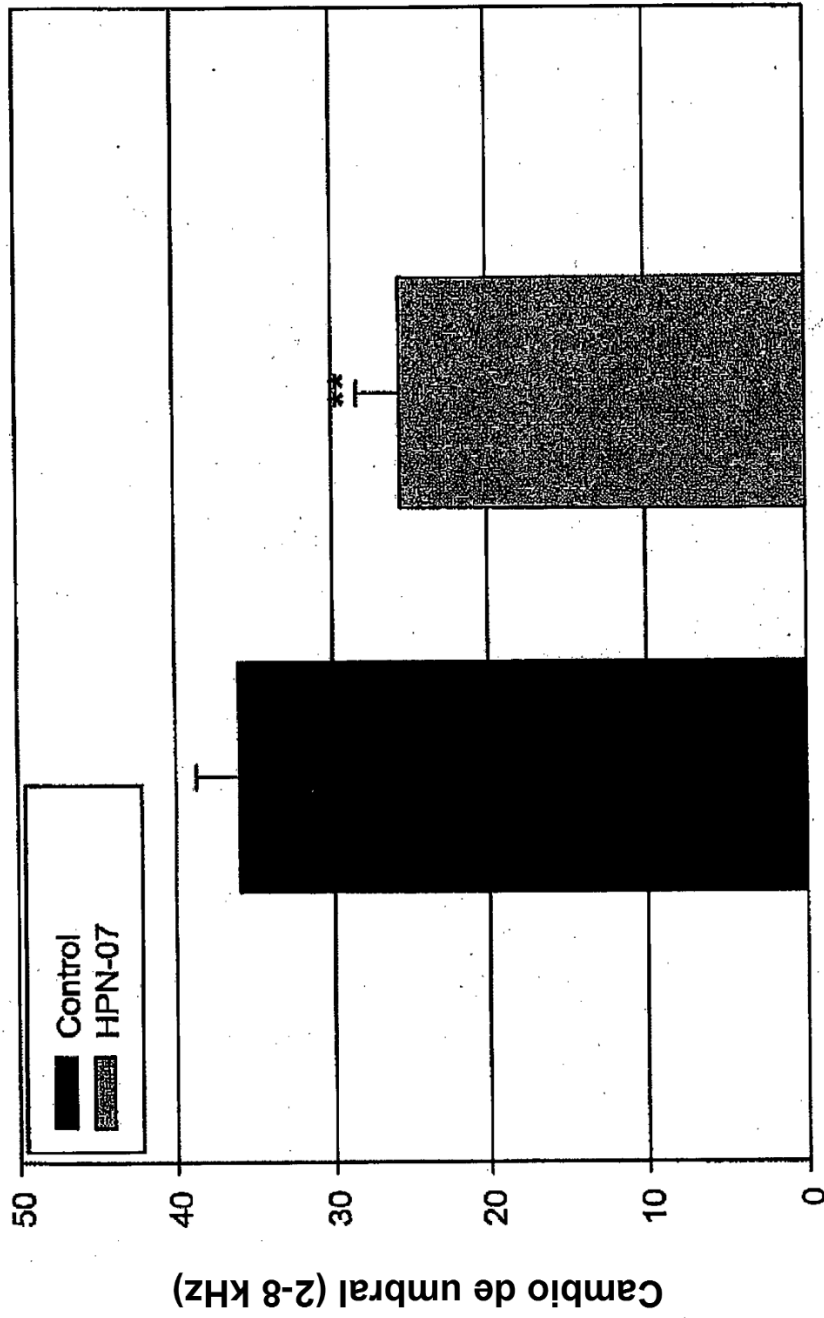


FIG. 1

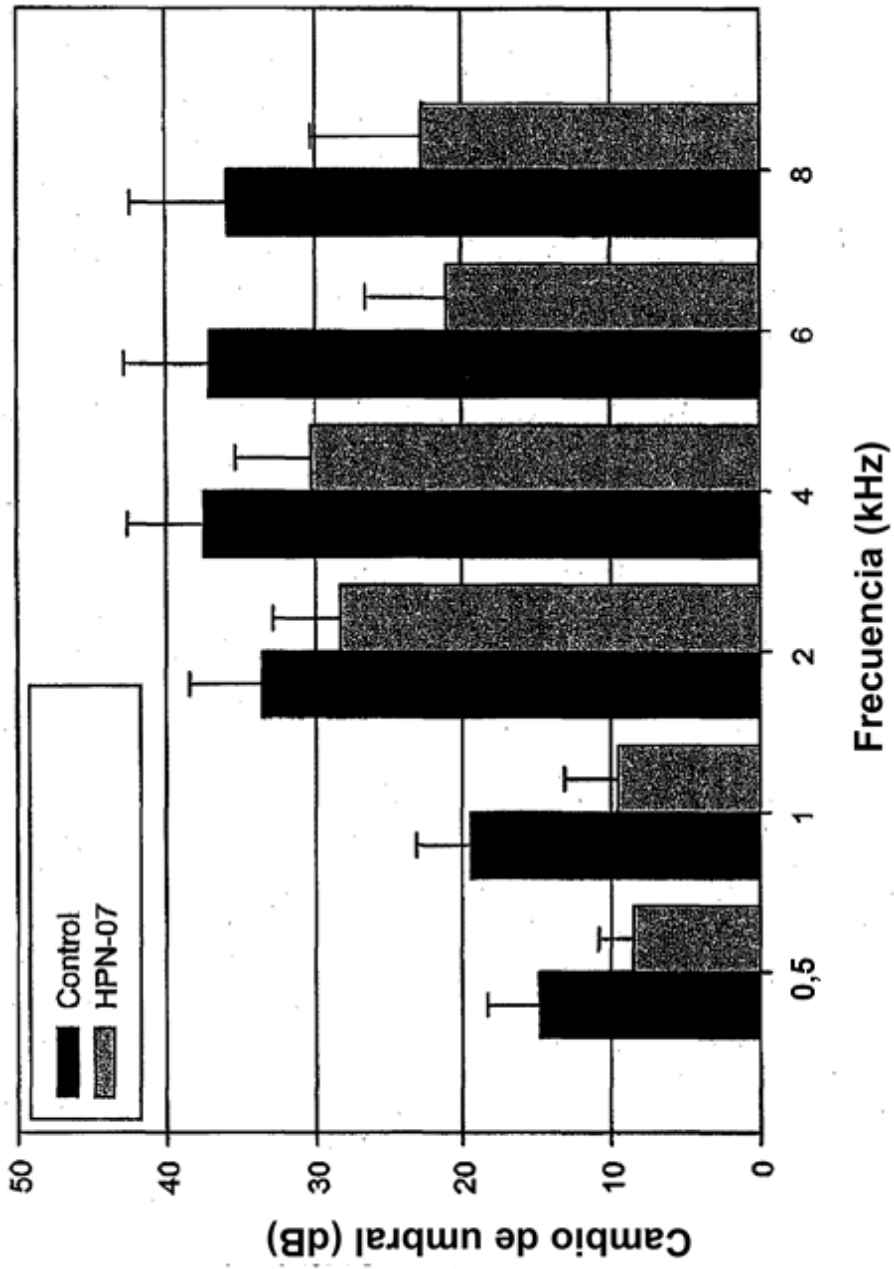


FIG. 2

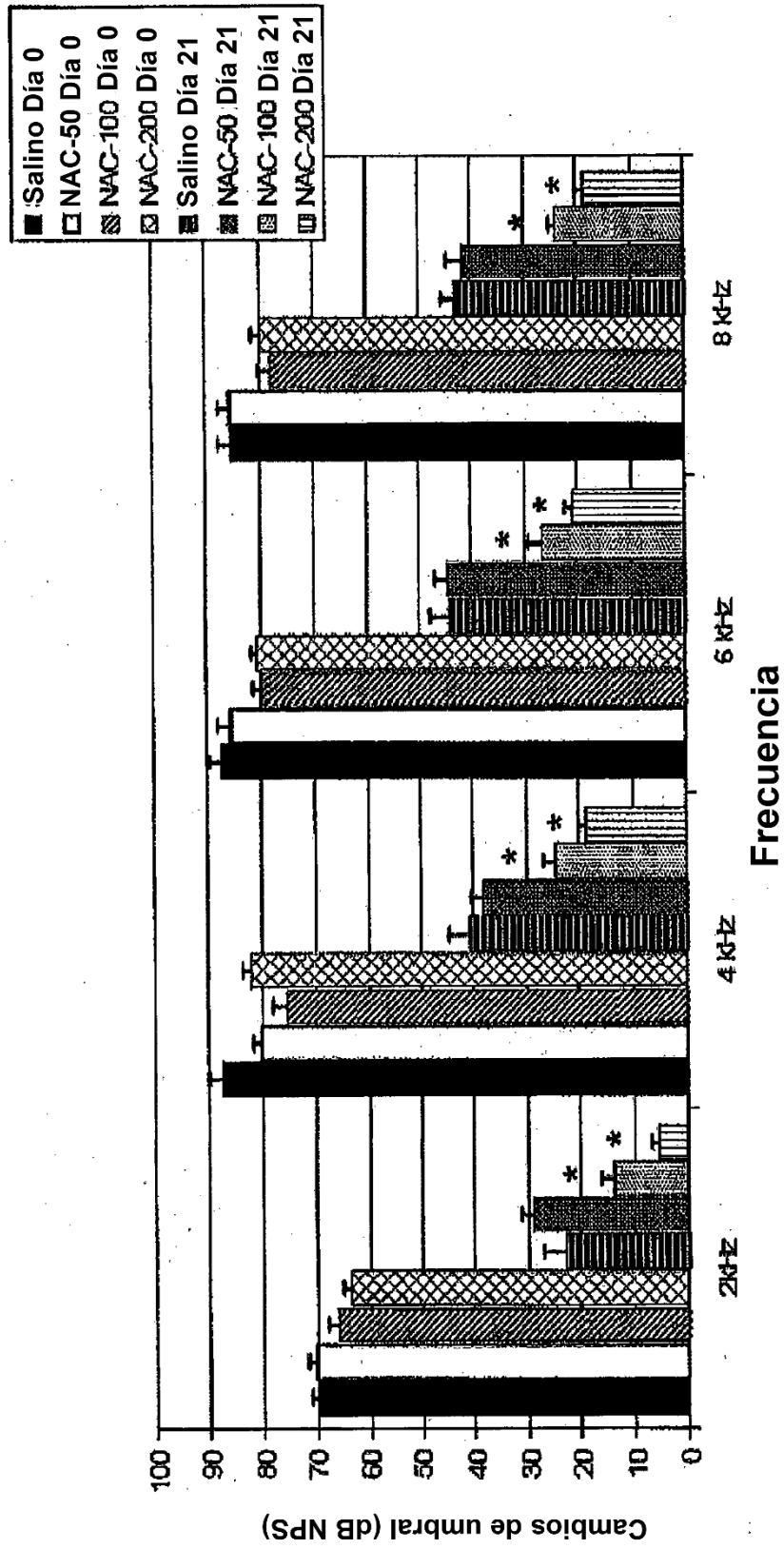


FIG. 3

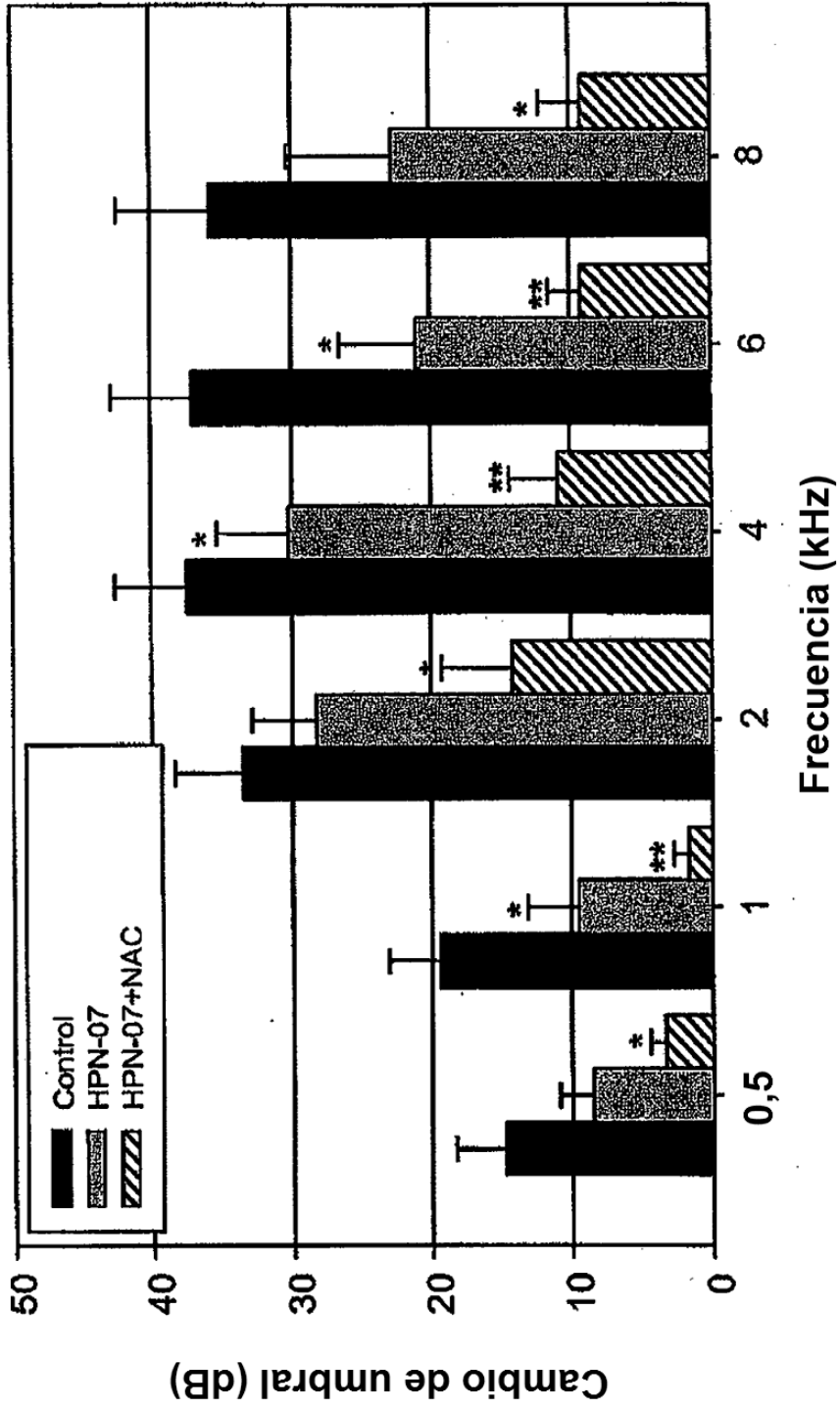


FIG. 4A

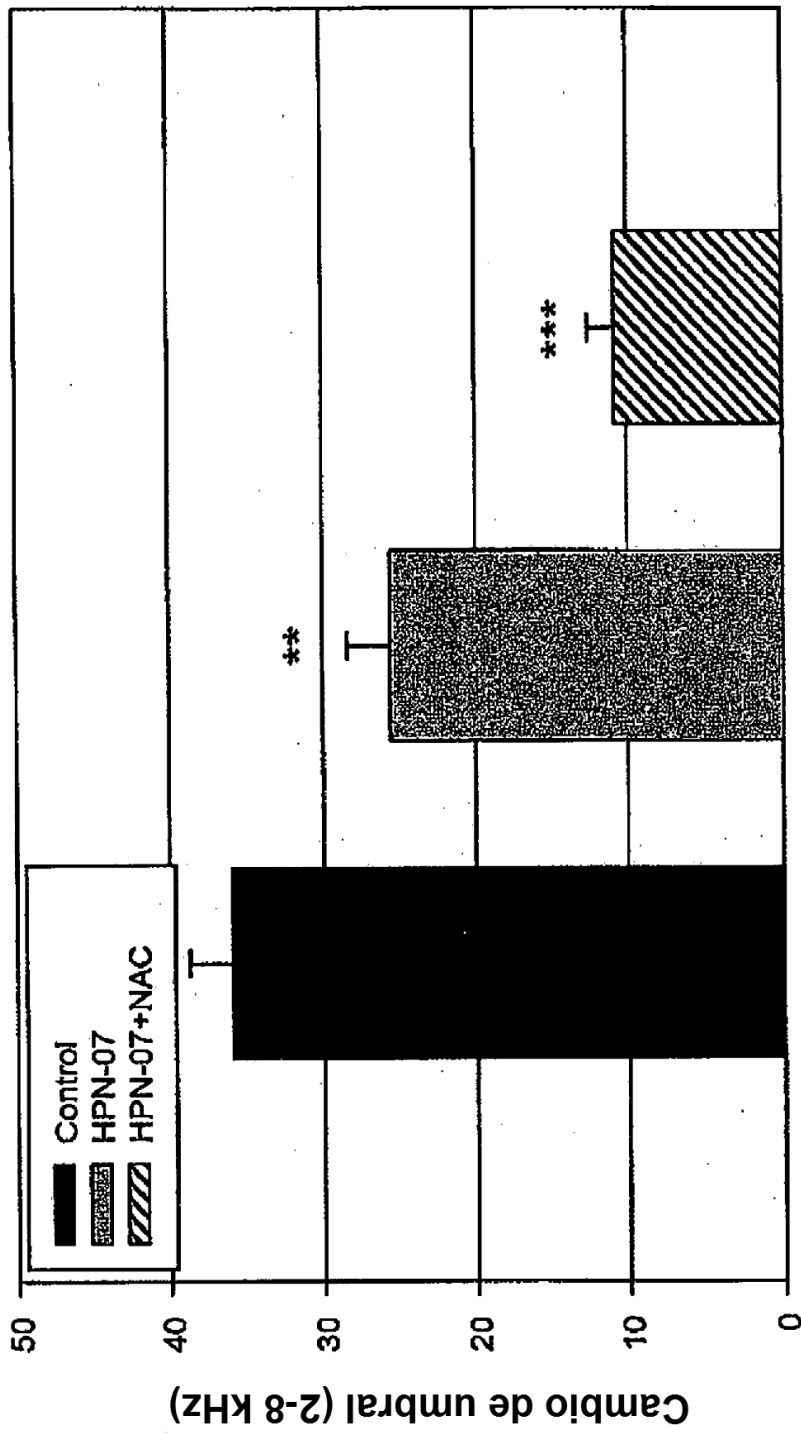


FIG. 4B

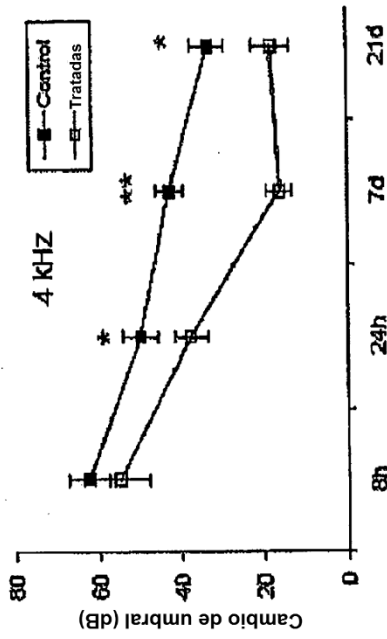


FIG. 5A

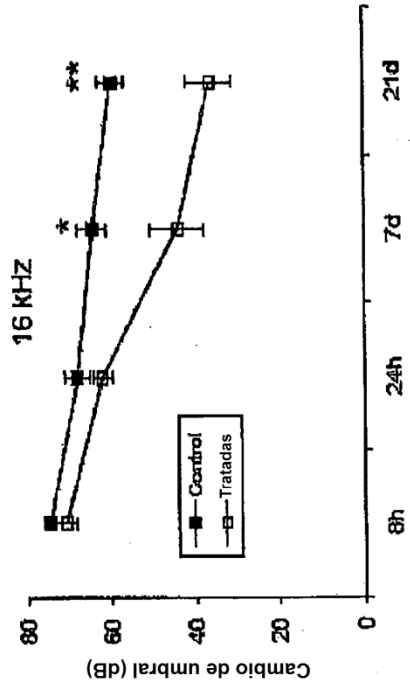


FIG. 5B

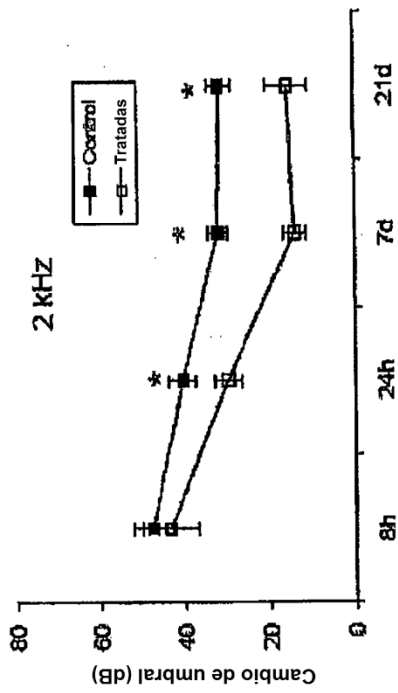


FIG. 5C

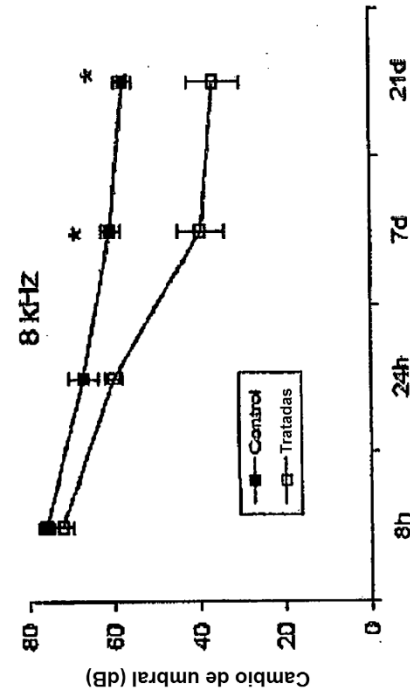


FIG. 5D