

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-027709- -00009-0000

Fecha: 2015-06-30 16:32:42 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 523 RESPUESTA Folios: 15

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **14.027.709**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN MEDICAMENTO QUE CONTIENE POR LO MENOS UNA FUNCIÓN TOXICÓFORA Y N-ACETIL-L-CISTEÍNA"**
Solicitante : CROSS SA AND EURODRUG LABORATORIES B.V.
Fecha de solicitud : 10 de Febrero, 2014

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **3280** notificado por fijación en lista el 31 de Marzo de 2015.

2. Mediante oficio No. **3280** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-11 en vista de los documentos **D1**: US2003119909 y **D2**: Curr Opin Gastroenterol. 2010 May ; 26(3):222-226.

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Sisk - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax: (57-1) 211 8950 - Fax in U.S.A: (1-305) 875 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 320 4760 / (57-4) 326 0769 / (57) 317 365 8669 / (57) 319 532 2365 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 1 y 9 fueron modificadas de tal manera que se especificara los antioxidantes que son utilizados en la composición farmacéutica y en el comprimido multicapa. De modo que, el nuevo pliego reivindicatorio define de forma clara y precisa el objeto de protección y el alcance de la invención que se desea proteger.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

3.2. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

***“Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el

momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Según el Señor Examinador, el documento D1 revela el uso de diferentes tipos de antiinflamatorios no esteroides y el documento D2 enseña que el uso de N-acetilcisteína es beneficioso para pacientes con daño hepático idiosincrásico agudo causado por medicamento que incluyen AINE, antibióticos y otras drogas.

Por lo tanto, el Señor Examinador menciona que una persona versada en la materia incluiría la nimesulida en la composición de la reivindicación 1 con una expectativa razonable de obtener, también con nimesulida, el mismo efecto que se obtiene con otros AINE, porque es de conocimiento general que al nimesulida causa hepatotoxicidad idiosincrásica como otros AINE.

Sin embargo, mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Examinador por cuanto D1 se refiere a N-acetilcisteína como estabilizador de una serie de AINEs entre los que la nimesulida no está incluida. En consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear nimesulida en la

composición farmacéutica objeto de protección en la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1, toda vez que dicho documento no enseña ni sugiere emplear dicho compuesto en composiciones cómo la que se pretende proteger.

Por su parte, el documento D2 se refiere al uso de N-acetilcisteína en la estabilización de formulaciones inyectables de diclofenaco, sin realizar referencia alguna a la nimesulida y mucho menos a la combinación entre N-acetilcisteína y nimesulida en la prevención y/o reducción de AINEs.

Por consiguiente, ninguno de los documentos que fueron citados por el señor Examinador revelan o sugieren la combinación de N-acetilcisteína con nimesulida, la prevención y/o reducción de AINEs causadas por la administración de nimesulida, con una combinación de este tipo junto con al menos un antioxidante. Adicionalmente, mientras es ampliamente conocido en el estado de la técnica que la N-acetilcisteína es utilizada para tratar la toxicidad en el hígado, ninguno de los documentos revela o sugiere su acción preventiva en la reducción en la frecuencia en la que ocurren reacciones idiosincráticas adversas.

En este sentido, se presentan datos experimentales obtenidos por el solicitante para demostrar la acción inesperada y significativa de la combinación de nimesulida con N-acetilcisteína (NAC) en un barrido de los intermediarios metabólicos amino-nimesulida reactivos y tóxicos, que se forman después de la administración de la nimesulida. Gracias a esto, la combinación de nimesulida y NAC en la formulación reivindicada es capaz de prevenir y/o reducir la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas (IADRs), causadas por la producción y circulación de metabolitos tóxicos después de la administración de la nimesulida.

Como se presenta en la página 3 de la descripción, las AINEs son impredecibles y presentan dificultad en el momento de diagnosticarlas, pero la formación de especies reactivas tóxicas, en conjunto con una posible habilidad disminuida del sistema de desintoxicación GSH del cuerpo, podrían ser los pasos iniciales para que ocurran las AINEs debido a la nimesulida.

El estudio clínico es abierto, equilibrado, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, cruzado, un estudio de metabolismo de dosis múltiple oral en donde la administración de la combinación de nimesulida (100 mg) y N-acetilcisteína (200 mg) es evaluado con respecto a tabletas de 100 mg de nimesulida y voluntarios humanos sanos. Como se menciona en el reporte adjunto, la variable principal es la comparación de las cantidades relativas de amino-nimesulida y aductos amino-hidroxi-nimesulida urinario acetil-cisteína después de 7 días de administración de la combinación (nimesulida y N-acetilcisteína, es decir, tratamiento prueba) versus la nimesulida sola (Tratamiento referencia).

Los datos resumidos en el adjunto demuestran que el barrido de acción de N-acetilcisteína por la reacción con intermediarios metabólicos tóxicos de nimesulida. Gracias a esa reacción, los aductos de NAC y los intermediarios tóxicos de nimesulida son directamente formados, evitando así cualquier interacción o unión de estos intermediarios tóxicos con las proteínas o enzimas dentro del cuerpo.

Así, en los argumentos arriba presentados se pueden identificar claramente un indicio de presencia de nivel inventivo de acuerdo con el numeral 2.13.5.3.1 de la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su despacho:

- Efecto técnico sorprendente, ya que las composiciones farmacéuticas reivindicadas, llevan a un reducción y/o prevención ventajosa de la ocurrencia de reacciones idiosincráticas adversas relacionadas con la administración de nimesulida, especialmente en todos los casos en donde el sistema de desintoxicación GSH se agota al ser cada vez menos efectivo. Así mismo se presentan una mejoría en la estabilidad, dado que la N-acetilcisteína es ampliamente conocida por ser inestable y requerir condiciones particulares y difíciles de almacenamiento, humedad y trabajo. Sin dejar atrás el efecto protector ventajoso de la combinación de N-acetilcisteína con nimesulida en hepatocitos humanos de cultivos primarios.

Por lo tanto, se le debe otorgar una compensación a mi representada que demuestra nuevos hechos (efectos sorprendentes, inesperados y ventajosos) a las enseñanzas descritas en el estado de la técnica y contribuyen con el desarrollo de la tecnología.

En efecto, adicionalmente vale la pena resaltar que su Despacho no ha realizado correctamente el estudio de nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no ha seguido los pasos establecidos por la Guía de examen de solicitudes de patentes de Invención y modelos de utilidad de su Despacho para el método problema-solución. Veamos:

- **El Estado de la Técnica cercano a la invención debe ser un documento** que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. **En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.** El Señor Examinador ha citado **dos documentos** como los más cercanos; en consecuencia no ha utilizado el método de forma correcta pues debe escoger **un documento** de acuerdo a las reglas que dicta el método y adicionalmente, dichos documentos no resuelven el problema que se pretende solucionar en la presente solicitud.
- El Tribunal es claro en establecer que “El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica” (proceso 36-IP-2010). Como ya se ha demostrado, el Señor Examinador no ha probado la falta de nivel inventivo toda vez que siguió una metodología ajena a lo que dicta la práctica; en consecuencia las conclusiones a las que llega se basan en apreciaciones personales que son totalmente contrarias a lo que debería hacer el Señor Examinador

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez.

3.3 Concesión de Solicitudes equivalentes

Aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta. Por lo tanto, informamos a su Despacho que la presente invención fue considerada admisible por la Oficina de Patentes Europea.

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención*** (Negrilla fuera del texto).

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1, el documento D2, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 3280, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.
- Datos experimentales.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-20832-0841-0001-3
COLO-20832-0264-0001-1
CPT\CPT\ID-281159\WPC20832
No. M-2015-281159\CPT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una composición farmacéutica que comprende al menos un medicamento que contiene al menos una función toxicófora, N-acetil-L-cisteína (NAC), al menos un agente antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en donde dicho medicamento que contiene al menos una función toxicófora es nimesulida.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la N-acetil-L-cisteína está contenida en una cantidad de 1 a 10 veces más alta con respecto al medicamento, en una base molar.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque está formulada de forma oral o sublingual.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque está formulada en forma de comprimido, cápsula, grajea, perla, gránulo, solución, suspensión o sobre.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el comprimido es de una sola capa, de múltiples capas, un comprimido recubierto, mini-comprimido o un comprimido de matriz.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el comprimido multicapa es de núcleo recubierto, comprimido bicapa o comprimido tricapa.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una liberación inmediata.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la N-acetil-L-cisteína (NAC) tiene una biodisponibilidad más rápida que aquella de la nimesulida.
9. Un comprimido multicapa que comprende al menos una capa que contiene:
 - N-acetil-L-cisteína,

- al menos un antioxidante seleccionado del grupo conformado por vitamina E, ácido tióctico, metabisulfito de sodio y una mezcla de los mismos, y
 - opcionalmente al menos un excipiente fisiológicamente aceptable;
- y al menos una segunda capa que contiene:
- nimesulida; y
 - al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

10. El comprimido multicapa de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque es un comprimido de dos capas o un comprimido de tres capas.

CPT\CPT\ID-406985\WPC20832

DATOS EXPERIMENTALES

Con el ánimo de probar la acción de barrido de la N-acetilcisteína de los intermediarios metabólicos de amino-nimesulida tóxicos/reactivos, se realizó un estudio clínico en voluntarios que se encontraban en óptimas condiciones de salud.

1. Diseño del estudio:

- Aleatorios, de etiqueta abierta, balanceado, de dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, cruzados, un estudio de metabolismo de dosis múltiple oral de nimesulida (NIDOL) 100 mg IR tabletas y combinación de cápsulas de 200 mg de N-acetilcisteína (Fluimucil) vs tabletas de 100 mg de nimesulida (NIDOL) solo en voluntarios saludables, hombres en ayunas.
- Durante cada uno de los 2 periodos de estudio; la administración se realizó dos veces al día durante 8 días consecutivos.

2. Prueba del producto:

- Una tableta de 100 mg de Nidol más una cápsula de NAC de 200 mg en ayunas y a las 12 horas, es decir, en la noche antes de la comida, fueron administradas a diario con 240 ml de agua en ayunas.
- En el octavo día una tableta de Nidol de 100 mg más una cápsula de NAC de 200 mg fue administrada con 240 ml de agua en ayunas.

3. Producto de referencia:

- Una tableta de 100 mg de Nidol en ayunas y a las 12 horas, es decir, en la noche antes de la comida, fueron administradas a diario con 240 ml de agua en ayunas.
- En el octavo día una tableta de Nidol de 100 mg fue administrada con 240 ml de agua en ayunas.

4. Estudio variable principal:

- La comparación de las cantidades reactivas de amino-nimesulida y aductos de amino-hidroxi-nimesulida urinario N-acetilcisteína después de 7 días de administración de 100 mg de nimesulida sola (Tratamiento de referencia) o junto a 200 mg de N-acetilcisteína (Tratamiento prueba).

5. Resumen de los resultados:

- En cada periodo de estudio, a 6 voluntarios se les administró según el protocolo, mientras eran recolectadas muestras de orina: el primer día, una hora antes de la dosis, el octavo día a 0-3, 3-6, 6-12 horas después de la última administración. Las muestras de orina eran congeladas a -70°C para análisis.
- Las concentraciones de aductos de amino-nimesulida y amino-hidroxi-nimesulida-NAC en las muestras de orina fueron determinadas por LC/MS-MS.
- Los datos analíticos obtenidos para aductos animo-hidroxi-nimesulida-N-acetilcisteína y amino-nimesulida urinario fueron resumidos en la Tabla 1 y 3, respectivamente. Los datos se refieren a la cantidad total de 2 aductos medidos en diferentes fracciones de orina en el estado estable (Xu día 8, T) 12 horas por administración de la combinación de nimesulida-NAC o nimesulida sola.

Tabla 1. Aducto de amino-nimesulida NAC, el total de la eliminación urinaria Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) después de la última administración de la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por via oral)

Urine fraction	Test		Subject No						Descriptive statistics					
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Test	Mean	Median	SD	CV	Xu /h		
0-3	68094.0	123865.0	174409.0	228067.2	66508.0	137491.2	798434.4	133072.4	130678.1	62434.0	46.92	266144.8		
3-6	284524.8	96892.4	275674.2	312530.4	232131.6	157238.4	1358991.8	226498.6	253902.9	83442.5	36.84	452997.3		
6-12	169850.4	484095.2	561255.8	594451.0	847200.9	551565.0	3208418.3	534736.4	556410.4	218125.5	40.79	534736.4		
0-12	522469.2	704852.6	1011339.0	1135048.6	1145840.5	846294.6	5365844.5	894307.4	928816.8	249553.1	27.90	447153.7		
Reference	S1		S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Ref	Mean	Median	SD	CV	Xu /h	
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Ref	Mean	Median	SD	CV	Xu /h		
0-3	49101.6	57402.8	92524.8	213688.4	101565.9	284130.4	798413.9	133068.9	97045.4	94584.6	71.08	266137.9		
3-6	233746.5	199939.6	90659.4	195282.0	209573.1	408013.2	1337213.8	222868.9	204756.4	103285.7	46.34	445737.9		
6-12	306615.8	389546.0	184490.0	268951.9	665460.0	534430.4	2349494.1	391582.4	348080.9	179200.2	45.76	391582.4		
0-12	589463.9	646888.4	367674.2	677922.3	976599.0	1226574.0	4485121.8	747520.3	662405.4	305353.9	40.85	373760.2		

Tabla 2. Amino-nimesulida NAC aducto, relación de la eliminación urinaria total Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) entre la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

Xu Test/Ref ratio in 0-3, 3-6 and 6-12 h urine fractions								Mean	Median
0-3	1.387	2.158	1.885	1.067	0.655	0.484	1.000	1.347	
3-6	1.217	0.485	3.041	1.600	1.108	0.385	1.016	1.240	
6-12	0.554	1.243	3.042	2.210	1.273	1.032	1.366	1.599	
0-12	0.886	1.090	2.751	1.674	1.173	0.690	1.196	1.402	

Tabla 3. Amino-nimesulida NAC aducto, el total de la eliminación urinaria Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) después de la última administración de la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

Urine fraction	Test		Subject No						Descriptive statistics					
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Test	Mean	Median	SD	CV	Xu / h		
0-3	22690.8	8522.5	5625.8	8764.8	5938.4	6321.6	57863.9	9643.98	7422.1	6529.4	0.68	19287.9		
3-6	18384.0	7364.4	9296.2	9933.3	12801.0	9676.8	67455.7	11242.62	9805.1	3909.6	0.35	22485.2		
6-12	16493.4	14358.2	14925.4	15574.0	19264.7	16410.0	97025.7	16170.95	15992.0	1727.8	0.11	16171.0		
0-12	57568.2	30245.1	29847.4	34272.10	38004.1	32408.4	222345.3	37057.55	33340.3	10481.9	0.28	18528.78		
Reference	S1		S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Ref	Mean	Median	SD	CV	Xu / h	
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	ΣS1-6 Ref	Mean	Median	SD	CV	Xu / h		
0-3	16199.1	5468.4	3654.4	11895.6	8626.5	9938.2	55782.2	9297.0	9282.4	4511.1	0.49	18594.1		
3-6	11165.7	11110.0	4531.2	6737.4	8207.1	9925.2	51676.6	8612.8	9066.2	2638.8	0.31	17225.5		
6-12	22280.6	25049.6	4810.0	10614.8	20380.5	10236.8	93372.3	15562.1	15497.7	8084.7	0.52	15561.0		
0-12	49645.4	41628.0	12995.6	29247.80	37214.1	30100.2	200831.10	33471.85	33657.2	12574.6	0.38	16735.93		

Tabla 4. Amino-nimesulida NAC aducto, relación de la eliminación urinaria total Xu (como ng) se mide en el día 8 (estado de equilibrio) entre la combinación NAC/nimesulida (Prueba de 100/200 mg dos veces, por vía oral), o de Nimesulida sola (Referencia, 100 mg dos veces, por vía oral)

	Xu Test/Ref ratio in 0-3, 3-6 and 6-12 h urine fractions						Mean
0-3	1.401	1.558	1.539	0.737	0.688	0.636	1.037
3-6	1.646	0.663	2.052	1.474	1.560	0.975	1.305
6-12	0.740	0.573	3.103	1.467	0.945	1.603	1.039
0-12	1.160	0.727	2.297	1.172	1.021	1.077	1.107

Con los datos obtenidos es posible observar para el aducto amino-nimesulida NAC (Tablas 1 y 2) es evidente cómo la cantidad del aduto en mayor en l grupo de prueba (5 de 6 sujetos) que en el grupo de referencia, mientras que este aumento representa alrededor del 20% (1.196) de la eliminación total de la orina, es mayor 1.366 (+37%) para la fracción de 6-12 horas. Se encuentran más diferencias relevantes cuando se tiene en cuenta los valores de la media (+ 40 y +60% en las fracciones de 0-12 o 6-12 horas, respectivamente).

Es importante resaltar las cantidades relativamente altas de este aducto urinario recuperado tras el tratamiento de Nimesulida/NAC y el rango de 522 a 1145 µg/ 12 horas (447.2 µg//mg).

Otro resultado inesperado que la diferencia principal entre el tratamiento de prueba y el de referencia fue medida en la recolección de orina de 6-12 horas, menos en la fracción de 3-6 horas y no en la fracción de 0-3 horas. Una posible interpretación puede ser que la última recolección fue después de almuerzo (4 horas después de la dosis) cuando el estrés del hígado es mayor.

Para el aducto de amino-hidroxi nimesulida NAC (Tablas 3 y 4) la recuperación de orina es mucho menor que la del derivado no hidroxilado, es decir 57 a 380 µg/ 12 horas después del tratamiento de la combinación de nimesulida/NAC.

Aunque su formación parece ligeramente superior (+11%) después del tratamiento con la combinación nimesulida/NAC, debido a la pequeña diferencia y a la alta variabilidad de los datos, no es posible extraer conclusiones definitivas.

En conclusión, los resultados demuestran que en sujetos sanos sometidos al tratamiento de nimesulida, la acción de eliminación del coadministrado NAC es capaz de reaccionar con intermediarios tóxicos metabólicos de nimesulida. Estos intermediarios forman principalmente aductos con el glutatión, mientras que, probablemente, debido a la disminución de la piscina GSH después del tratamiento de nimesulida prolongado y/o después del almuerzo cuando el trabajo del hígado es máximo, los que huyen del control GSH directamente forman aductos con NAC cuando se da en combinación con nimesulida.

La suplementación del tratamiento de nimesulida con NAC parece relevante en la reducción de la cantidad de intermediarios metabólicos tóxicos cuando se debe a una serie de malas condiciones fisiológicas donde las reservas de glutatión se están agotando.

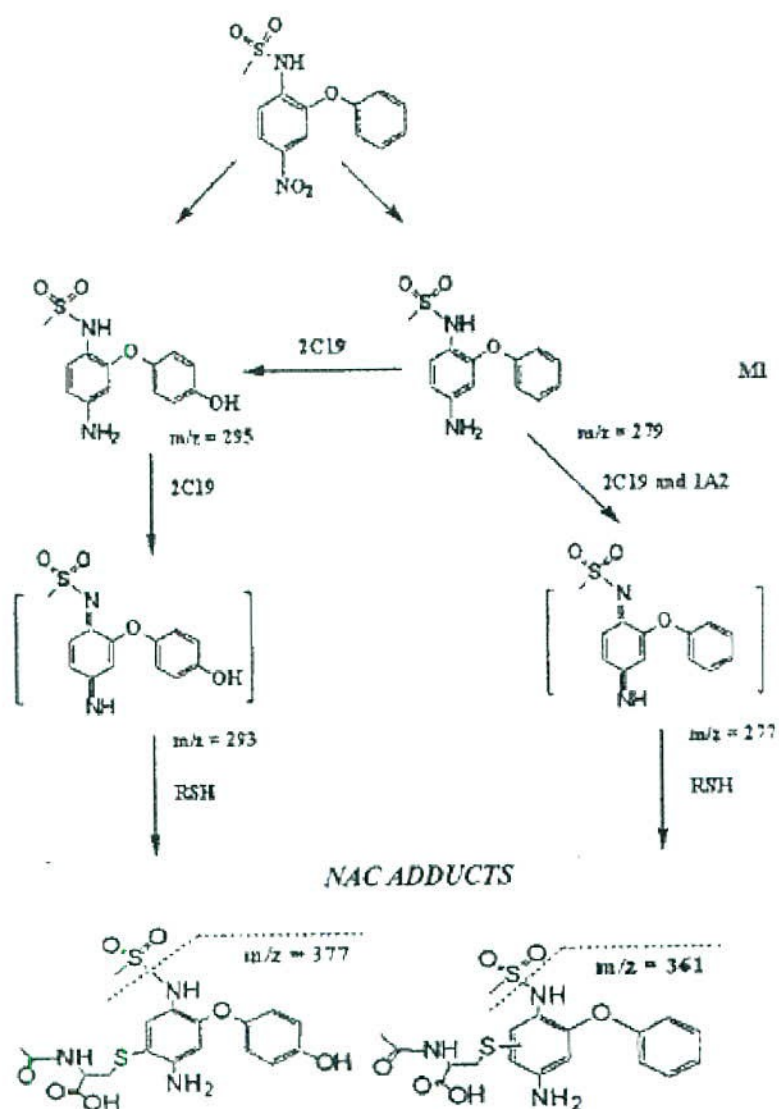


Figura 1. Formación de aductos de amino-nimesulida y amino-hidroxi-nimesulida N-acetilcisteína de acuerdo con las vías metabólicas de la nimesulida. RSH puede ser GSh endógeno o NAC suplementado.